



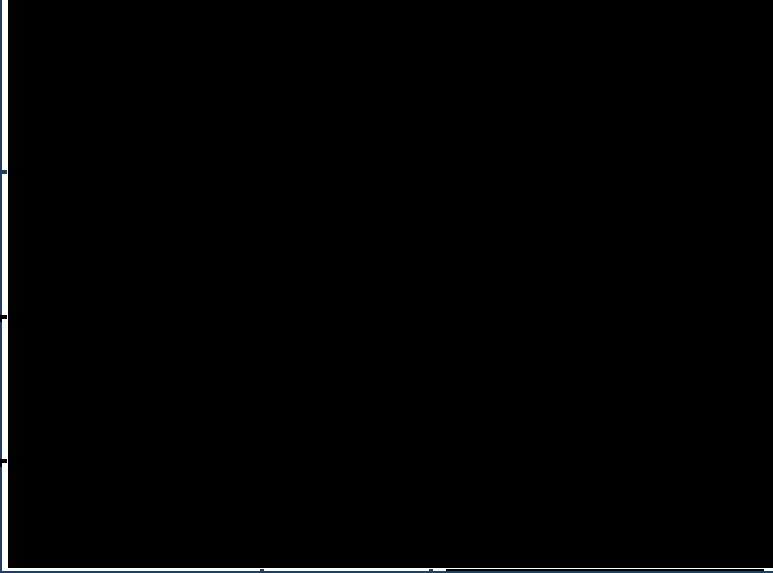
**Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, marzec 2021

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO**

<b>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</b>	<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
			
<b>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Chiesi Poland Sp. z o.o. Aleje Jerozolimskie 134 02-305 Warszawa, Polska		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU .....	7
STRESZCZENIE .....	8
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....	14
2. ANALIZOWANA POPULACJA - PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM .....	15
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO .....	15
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ASTMY .....	16
2.3. ROZPOZNAWANIE ASTMY .....	18
2.4. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE .....	21
2.5. EPIDEMIOLOGIA I OBCIĄŻENIE PROBLEMEM ASTMY NA ŚWIECIE I W POLSCE .....	29
2.6. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W LECZENIU ASTMY .....	40
2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ) .....	59
3. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENÓW .....	76
4. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	78
5. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU .....	84
6. EFEKTY ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	100
7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ASTMĄ .....	101
7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI .....	101
7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH .....	103
8. BIBLIOGRAFIA .....	111
9. SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....	116
10. ANEKS .....	118
10.1. CHARAKTERYSTYKA ZŁOŻONEGO PRODUKTU LECZNICZEGO TRIMBOW® .....	118
10.2. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO SPIRIVA RESPIMAT® .....	130
10.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO SEEBRI BREEZHALER® .....	137
10.4. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO INCRUSE® .....	144
10.5. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO MILUKANTE® .....	150
10.6. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANKIET SKIEROWANYCH DO EKSPERTÓW KLINICZNYCH .....	155
10.7. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH” .....	162

**INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO**

Akronim	Wyjaśnienie
<b>ACSS</b>	ang. <i>Asthma Control Scoring System</i> Punktowy system oceny kontroli astmy
<b>ACT</b>	ang. <i>Asthma Control Test</i> Test kontroli astmy
<b>ACQ</b>	ang. <i>Asthma Control Questionnaire</i> Kwestionariusz kontroli astmy
<b>ATAQ</b>	ang. <i>Asthma Therapy Assessment Questionnaire</i> Kwestionariusz oceny leczenia astmy
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>COX</b>	Cyklooksygenaza
<b>DALY</b>	ang. <i>Disability adjusted life-years</i> Liczba utraconych lat życia skorygowanych niepełnosprawnością
<b>DPI</b>	ang. <i>Dry powder inhaler</i> Inhalator proszkowy (Inhalator suchego proszku)
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence based medicine</i> Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicine Agency</i> Europejska Agencja Leków
<b>eNO</b>	ang. <i>Exhaled nitric oxide</i> Pomiar stężenia tlenu azotu w powietrzu wydechowym
<b>FeNO</b>	ang. <i>Fractional exhaled nitric oxide</i> Fracja tlenu azotu w wydychanym powietrzu
<b>FCA</b>	ang. <i>Friction Cost Approach</i> Metoda kosztów frykcyjnych
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>FDC</b>	ang. <i>Fixed dose combination</i> Kombinacja składników w ustalonych dawkach
<b>FEV<sub>1</sub></b>	ang. <i>Forced expiratory volume in 1 second</i> Nateżona objętość wydechowa pierwszosekundowa
<b>FVC</b>	ang. <i>Forced vital capacity</i> Nateżona pojemność życiowa płuc
<b>GERD</b>	ang. <i>Gastro-oesophageal reflux disease</i> Choroba refluksowa przełyku
<b>GINA</b>	ang. <i>Global Initiative for Asthma</i> Światowa Inicjatywa Na Rzecz Astmy
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>GKJR</b>	ang. <i>German Society for Pediatric Rheumatology</i> Niemieckie Towarzystwo Reumatologii Pediatrycznej
<b>GM-CSF</b>	ang. <i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i> Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów
<b>HAS</b>	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>HAQ</b>	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> Jakość życia związana ze zdrowiem
<b>HCA</b>	ang. <i>Human Capital Approach</i> Metoda kapitału ludzkiego
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> Ocena technologii medycznych
<b>HRQOL</b>	ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>

Akronim	Wyjaśnienie
	Jakość życia związana ze zdrowiem
<b>ICD-10</b>	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
<b>ICS</b>	ang. <i>Inhaled Corticosteroids</i> Kortykosteroidy wziewne
<b>Ig-E</b>	Immunoglobulina E
<b>IL-4</b>	Interleukina IV
<b>IL-5</b>	Interleukina V
<b>IL-5R<math>\alpha</math></b>	Podjednostka $\alpha$ receptora dla IL-5
<b>IL-13</b>	Interleukina XIII
<b>LABA</b>	ang. <i>Long-acting beta<sub>2</sub>-agonists</i> Beta <sub>2</sub> -mimetyki długo działające Długo działający agoniści receptora beta <sub>2</sub>
<b>LAMA</b>	ang. <i>Long acting muscarinic antagonist</i> Długo działający antagoniści receptora muskarynowego
<b>LTRA</b>	ang. <i>Leukotriene receptor antagonist</i> Antagoniści receptora leukotrienowego
<b>MDI</b>	ang. <i>Metered dose inhalers</i> Inhalator z odmierzoną dawką
<b>MITT</b>	ang. <i>Multi-inhaler triple therapy</i> Potrójna terapia z użyciem wielu inhalatorów
<b>MMAD</b>	ang. <i>Mass median aerodynamic diameter</i> Mediana rozkładu masowego
<b>NK</b>	ang. <i>Natural Killer</i> Komórka - naturalny zabójca
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
<b>NLPZ</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>NNO</b>	ang. <i>Bronchial hyperresponsiveness</i> Nieswoista nadreaktywność oskrzeli
<b>OSA</b>	ang. <i>Obstructive sleep apnoea</i> Obturacyjny bezdech senny
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
<b>PEF</b>	ang. <i>Peak expiratory flow rate</i> Szczytowy przepływ wydechowy
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny
<b>POChP</b>	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>POZ</b>	Podstawowa Opieka Zdrowotna
<b>RCT</b>	ang. <i>Randomized controlled trial</i> Randomizowane badanie kliniczne
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>SABA</b>	ang. <i>Short-acting beta<sub>2</sub>-agonist</i> Beta <sub>2</sub> -mimetyki krótko działające Krótko działający agoniści receptora beta <sub>2</sub>
<b>SBU</b>	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
<b>SF-36</b>	ang. <i>36-item short form survey</i> Krótki kwestionariusz oceny jakości życia
<b>SGRQ</b>	ang. <i>Saint George's Respiratory Questionnaire</i> Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego
<b>SITT</b>	ang. <i>Single-inhaler triple therapy</i> Potrójna terapia pojedynczym inhalatorem
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>

Akronim	Wyjaśnienie
	Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	ang. <i>Tumor necrosis factor</i> Czynnik martwicy nowotworu
<b>QOLS</b>	ang. <i>Quality of Life Scale</i> Skala oceny jakości życia

## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [7]
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologię medyczną w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

## STRESZCZENIE

### **Cel analizy**

Przedstawienie problemu decyzyjnego, jak również określenie zakresu i kierunków analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do złożonego produktu leczniczego Trimbrow® we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS), u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych złożonego produktu leczniczego Trimbrow® (87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu [odpowiednik średniej dawki ICS], 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 9 mikrogramów glikopironium [w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku]) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku, w ramach listy A1 leków refundowanych.

### **Schemat PICO**

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) określony na potrzeby niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z astmą oskrzelową, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas stosowania produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku;

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi zastosowanie złożonego produktu leczniczego Trimbrow® (87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu [odpowiednik średniej dawki ICS], 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 9 mikrogramów glikopironium [w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku]);

(C) komparatory, które stanowią schematy trójlekowe<sup>1</sup>:

- częściowo refundowane składające się z produktów z grupy ICS (średnie dawki), LABA oraz nierefundowanych LAMA (tiotropium lub umeklidynium lub glikopironium):
  - ICS (dawki średnie)/LABA + LAMA,
  - ICS (dawki średnie) + LABA + LAMA,
  - ICS (dawki średnie) + LABA/LAMA,
- w pełni refundowane: ICS (dawki średnie)/ LABA + LTRA (montelukast).

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) w zakresie skuteczności klinicznej obejmują: osiągnięcie choroby całkowicie kontrolowanej (np. zgodnie z wytycznymi GINA – w ciągu ostatnich 8 tygodni - 7 tygodni całkowicie kontrolowanych, a także brak zaostrzeń astmy oraz zgłoszeń do izby przyjęć w trybie nagłym i działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem), ocenę częstości występowania zaostrzeń (w tym zaostrzeń umiarkowanych i ciężkich), ocenę czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia (w tym umiarkowanego i ciężkiego), ocenę częstości stosowania terapii ratunkowej (leków stosowanych doraźnie), ocenę parametrów wentylacyjnych (np. FEV<sub>1</sub>, PEF, FVC), odsetek dni z kontrolą astmy, odsetek dni całkowicie wolnych od objawów astmy, ocenę nasilenia codziennych objawów astmy, ocenę jakości życia oraz stanu funkcjonalnego chorego (np. SF-36, HAQ [ang. *Health Related Quality of Life*], kwestionariusz szpitala św. Jerzego, ACQ-7 (ang. *Asthma Control Questionnaire 7*); w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa punkty końcowe obejmują ryzyko: wystąpienia poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działania niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działania niepożądanych ogółem oraz

<sup>1</sup> produkty złożone z kilku substancji czynnych podawanych z jednego inhalatora są zapisywane z użyciem symbolu „/”, natomiast terapie złożone z substancji czynnych podawanych z osobnych inhalatorów będą zapisywane z zastosowaniem symbolu „+”. Średnie dawki ICS odnoszą się do dawek dobowych leków z tej grupy.



wystąpienia poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu, zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

### **Wnioski dotyczące aspektów kliniczno-epidemiologicznych analizy problemu decyzyjnego**

Astma oskrzelowa, według najnowszej definicji GINA (Światowa Inicjatywa Na Rzecz Astmy, ang. *Global Initiative for Asthma*), jest chorobą manifestującą się przewlekłym stanem zapalnym dróg oddechowych, z którego wynikają występujące w wywiadzie objawy o zmiennym nasileniu takie jak: świsty, duszności, kaszel oraz ucisk w klatce piersiowej. Wymienionym objawom towarzyszy także zmienna obturacja dróg oddechowych [18], [48].

Rozpoznanie astmy opiera się na wywiadzie lekarskim, badaniu fizykalnym (pozwala wykryć ewentualne zmiany osłuchowe związane z chorobą) oraz wynikach badań funkcji oddechowych. Do ostatniej wymienionej grupy należą, określane w badaniu spirometrycznym, wskaźniki natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV<sub>1</sub>), przy czym zwężenie oskrzeli towarzyszące napadowi lub słabej kontroli astmy związane jest ze zmniejszeniem wartości FEV<sub>1</sub> poniżej 80%, jak również obniżeniem wskaźnika natężonej pojemności życiowej (ang. *forced vital capacity*, FVC) oraz szczytowego przepływu wydechowego (ang. *peak expiratory flow rate*, PEF). Analiza wyników PEF obejmuje określenie dobowej zmienności obturacji oskrzeli, która, jeżeli przekracza 10%, stanowi przesłankę do rozpoznania astmy oskrzelowej. Istotny w ocenie stopnia obturacji oskrzeli jest także tzw. wskaźnik Tiffenau, obliczany jako iloraz FEV<sub>1</sub> i FVC. Pozwala on ocenić, czy źródłem zaburzeń w badaniu spirometrycznym jest zwężenie oskrzeli, czy też zmniejszenie objętości płuc [19], [20], [51]. W procesie diagnostycznym wykonywana jest także próba odwracalności obturacji (próba rozkurczowa) z zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela, przy czym na występowanie astmy wskazuje zwiększenie FEV<sub>1</sub> o  $\geq 12\%$  i 200 ml [19], [51]. Do innych badań pomocnych w diagnozie astmy oskrzelowej należą: próby prowokacji (wykonywane z wykorzystaniem czynników potencjalnie indukujących zaostrzenia choroby), pomiar tlenu azotu w powietrzu wydychanym, punktowe testy skórne (diagnoza atopowego podłoża astmy) oraz, w wybranych przypadkach, ocena poziomu immunoglobulin E swoistych indukowanych alergenami wziewnymi i pokarmowymi [19], [51]. Istotną częścią procesu diagnostycznego pozwalającego na stwierdzenie astmy oskrzelowej stanowi także proces tzw. rozpoznania różnicowego pozwalający wykluczyć inne schorzenia o zbliżonych objawach klinicznych [19].

Astma oskrzelowa cechuje się stosunkowo wysokim wskaźnikiem chorobowości; w skali globalnej dotyka ona bowiem około 300 milionów osób. Do roku 2025 liczba ta zwiększyć może się jednak o kolejne 100 milionów. Najwyższa chorobowość, sięgająca nawet 10% populacji, odnotowana została w obszarze Oceanii, gdzie występował także wyższy w porównaniu do innych regionów wskaźnik umieralności (31,8/ 100 000 osób). Najniższa chorobowość dotyczyła z kolei ludności Estonii, a wartość wskaźnika sięgała w tym kraju 2707,3/ 100 000 osób (przy umieralności 2,1/ 100 000) [18].

W Polsce, w roku 2017 wskaźnik chorobowości wynosił w przypadku astmy 4 917,3/ 100 000 (przy umieralności 1,2/100 000), przy czym była to liczba niższa niż w roku 1990 (o 37 400 osób [3,5%] w przypadku kobiet i o 151 600 [15%] wśród mężczyzn). Z kolei w roku 2019, według danych Narodowego Funduszu Zdrowia, w populacji polskiej liczba osób chorych na astmę oskrzelową wynosiła 2 170 000 (z czego 31,4% stanowiła populacja pediatryczna, tj. osoby poniżej 18 roku życia). Największe wartości wskaźnika chorobowości dotyczyły osób po 71 roku życia i wynosiły 7 200/ 100 000 w przypadku mężczyzn i 8 400/ 100 000 dla kobiet. Z kolei biorąc pod uwagę chorobowość w poszczególnych regionach kraju najniższe wartości odnotowano w województwie dolnośląskim (4 200/100 000 ludności), podczas gdy najwyższe dotyczyły obszaru Wielkopolski (ponad 7 000/ 100 000 ludności). Należy jednak zwrócić także uwagę, iż wyniki badań odnoszących się do tego problemu sugerują istotne niedorozpoznanie astmy w populacji polskiej, które sięgać może nawet 70% przypadków [18].

Zapadalność na astmę szacowana jest na 1,5 – 2,2 przypadku/ 1 000 osób/ rok, przy czym wyższe wartości obserwowane są wśród płci żeńskiej [54]. Biorąc pod uwagę dane Głównego Urzędu Statystycznego [16] dotyczące liczebności populacji polskiej z 2018 roku (38 413 000 osób) oszacować można, iż w Polsce rocznie diagnozuje się 57 619 – 84 509 przypadków astmy. Nie zidentyfikowano jednak bezpośrednich danych odnoszących się do wskaźnika zapadalności na astmę w całej populacji polskiej. Dostępne są jedynie dane dotyczące zapadalności na omawiane schorzenie na terenie województwa śląskiego. Na tym obszarze, według danych z lat 2006-10, wskaźnik zapadalności wahał się pomiędzy 267,5 i 650 na 100 000 ludności, przy czym wskaźniki te osiągały najwyższe wartości w południowej i centralnej części województwa [61]. Należy jednak podkreślić, iż astma jest chorobą, w przypadku której wskaźniki zapadalności są trudne do określenia. Wynika to, między innymi, z charakterystycznych dla omawianego schorzenia okresów remisji i

nawrotów, których występowanie utrudnia rozróżnienie pomiędzy faktycznymi nowymi przypadkami choroby oraz pacjentami (ang. *incident case*) u których, po długim okresie braku aktywności choroby, ponownie wystąpiły jej objawy (ang. *prevalent case*) [57].

Nie zidentyfikowano badań polskich dotyczących odsetka pacjentów, u których, pomimo leczenia ICS wraz z LABA, nie uzyskuje się kontroli objawów choroby. [REDACTED]

**Pomimo wielu opcji terapeutycznych astma pozostaje słabo kontrolowana i charakteryzuje się ciężkim przebiegiem u ok. 5-10% chorych**, zgodnie z danymi literaturowymi. Niekontrolowana astma wiąże się z kolei z wysokimi kosztami bezpośrednimi oraz zmniejszoną produktywnością. Pacjenci z astmą, zwłaszcza ciężką, doświadczają bowiem dużego obciążenia objawami, zaostrzeniami i działaniami niepożądanymi leków, które z kolei skutkują zwiększoną liczbą hospitalizacji oraz wyższym obciążeniem ekonomicznym, w porównaniu do łagodnej i umiarkowanej postaci tej choroby. Należy także zwrócić uwagę, iż brak oraz słaby poziom kontroli astmy stanowią najistotniejszy czynnik wpływający na podwyższenie obciążenia ekonomicznego tym schorzeniem [30], [73].

**W chwili obecnej nie jest możliwe całkowite wyleczenie astmy, dlatego też głównym celem terapii tego schorzenia jest jego możliwie najlepsze kontrolowanie.** Zgodnie z danymi opublikowanymi w raporcie GINA dobór strategii terapeutycznej powinien być oparty na ocenie stopnia kontroli astmy - pacjentom przypisuje się jeden z 5 stopni leczenia, w zależności od oceny aktualnego poziomu kontroli objawów. W trakcie systematycznych kontroli, terapia dostosowywana jest do obecnego stanu chorego poprzez dodanie lub odejmowanie odpowiednich leków (zależnie od stopnia leczenia, do osiągnięcia kontroli astmy wybierany jest jeden lub więcej leków) [19]. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia odnoszących się do realizacji recept na refundowane leki stosowane w leczeniu astmy w Polsce, w populacji osób dorosłych, najczęściej wykorzystywana jest terapia skojarzona złożona z glikokortykosteroidu wziewnego (ICS) i beta<sub>2</sub>-mimetyku o przedłużonym działaniu oraz monoterapia ICS; około 30% osób przyjmuje także beta<sub>2</sub>-mimetyki krótko działające. Inne grupy leków wykorzystywane w Polsce w terapii astmy oskrzelowej obejmują: cholinolityki (antagonistów receptora muskarynowego), leki przeciwleukotrienowe (LTRA) oraz inne opcje terapeutyczne (np. leczenie biologiczne anty-IgE, anty-IL-5 i anty-IL-5R) [18], [19].

Według wytycznych praktyki klinicznej, w przypadku pacjentów z okazjonalnymi, krótkotrwałymi objawami w ciągu dnia, u których obserwowana jest prawidłowa czynność płuc, leczenie ograniczone może być do doraźnego przyjmowania SABA [36], [37], [38], [39], [42], [45], [46]. Doraźne leczenie skojarzone budesonid + formoterol lub ICS + SABA rekomendowane jest również przez Światową Inicjatywę Na Rzecz Zwalczenia Astmy (ang. *Global Initiative for Asthma*, GINA), przy czym organizacja ta nie zaleca podawania SABA w monoterapii [48], [49]. Jako systematycznie stosowane leczenie początkowe zalecane jest podawanie niskich dawek ICS (jako terapia doraźna rekomendowane są w tym przypadku SABA) [35], [36], [39], [40], [41], [42], [45], [46], [47], [48], [49]. Alternatywę dla ICS u pacjentów, którzy nie chcą stosować tego typu leków, doświadczają poważnych działań niepożądanych lub u pacjentów z współistniejącym alergicznym nieżytem nosa, stanowią antagoniści receptora leukotrienowego (montelukast) oraz teofilina [36], [39], [45], [46], [48], [49].

Jeżeli ta strategia terapeutyczna nie odniesie oczekiwanego skutku w większości zaleceń rekomendowane jest dołączenie do niskich dawek ICS (w przypadku niewystarczającej kontroli dawkę ICS można zwiększyć) LABA, przy czym jeżeli dodany zostanie formoterol skojarzenie ICS + LABA podawane może być zarówno w ramach leczenia podtrzymującego, jak i doraźnego [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [46], [47], [48], [49].

W przypadku dalszego braku uzyskania kontroli objawów choroby (tj. **niepowodzenia m.in. ICS [w średnich/ wysokich dawkach] + LABA**) rekomendowane jest:

- **wprowadzenie dodatkowo do strategii terapeutycznej długo działającego antagonisty receptora muskarynowego (przy czym zalecane jest zastosowanie tiotropium, które stanowi jedyny produkt z grupy LAMA o udowodnionej skuteczności w zakresie poprawy funkcji oddechowych oraz redukcji czasu ciężkich zaostrzeń)**, szczególnie wobec pacjentów z zaostrzeniami w wywiadzie [36], [42], [45], [46], [47], [48], [49],
- **zwiększenie dawki ICS** [39], [49],
- włączenie do strategii terapeutycznej **teofiliny** [39], [45],
- włączenie do strategii terapeutycznej **leków z grupy antagonistów receptora leukotrienowego lub doustnych agonistów receptorów  $\beta_2$  o powolnym uwalnianiu** [39], [42], [46], [47].

Jako leczenie doraźne jest w tym przypadku polecane zastosowanie budezonidu w skojarzeniu z formoterolem [40], [41].

Jeżeli stosowana strategia terapeutyczna obejmuje leczenie skojarzone (np. ICS + LABA); **należy zwrócić uwagę, iż rekomendowane jest zastosowanie urządzenia do inhalacji, łączącego podawane substancje. Działanie takie pozwala zadbać, aby LABA nie został zastosowany w monoterapii, przy odstawieniu ICS, co umożliwi obniżenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych i podnosi bezpieczeństwo leczenia. Dodatkowo, podwyższa to prawdopodobieństwo prawidłowego stosowania się do terapii przez pacjentów** (ang. *compliance*) [37], [38], [39]. Jeżeli nadal występują trudności w osiągnięciu i utrzymaniu kontroli objawów choroby lub u pacjentów obserwowane są ostre zaostrzenia, a nie odpowiadają oni na dotychczasowe leczenie, rozważyć można stosowanie glikokortykosteroidów systemowych, podawanych doustnie [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [47]. Jeżeli kontrola objawów choroby jest trudna do osiągnięcia przy zastosowaniu opisanych powyżej, standardowych terapii zalecane jest rozważenie leczenia feno-/endotypowo specyficznego. Wprowadzić można zatem leczenie biologiczne (możliwe do zastosowania wobec chorych z astmą zależną od IgE oraz przebiegającą z udziałem IL-4, IL-5 i IL-13 obejmujące, przykładowo, przeciwciała anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5 (mepolizumab) lub anti-IL4R $\alpha$  [35], [36], [37], [38], [42], [45], [47], [48], [49].

Pomimo dostępności wielu grup leków i opcji terapeutycznych, niezaspokojone potrzeby dorosłych pacjentów z astmą w Polsce wciąż obejmują:

- **dostęp do możliwie szerokiego zakresu skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych, pozwalających na jak najlepszą kontrolę astmy – w chwili obecnej, w Polsce, w leczeniu astmy nie jest refundowana żadna substancja należąca do grupy długo działających antagonistów receptora muskarynowego (LAMA), co stanowi istotne ograniczenie zakresu możliwości terapeutycznych,**
- **dostęp do leków o optymalnych rozmiarach cząstek aerozolu, zapewniających maksymalną terapeutyczną skuteczność leku,**
- **dostęp do złożonych, trójskładnikowych produktów leczniczych zawierających skojarzenie 3 substancji aktywnych (ICS/LABA/LAMA), których zastosowanie zamiast politerapii (stosowania oddzielnych preparatów) zapewniłoby nie tylko uzyskanie korzystnych efektów klinicznych, ale także poprawiło stopień przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjenta (ang. *compliance*), zmniejszyło obciążenie stosowaną terapią i potencjalnie dodatkowo przelożyło się na poprawę jej skuteczności,**
- **dostęp do form terapii pozwalających na obniżenie częstości lub całkowitą rezygnację ze stosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych w celu uniknięcia/ obniżenia ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych zarówno z długo-, jak i krótkotrwałym stosowaniem doustnych GKS.**

Technologię wnioskowaną stanowi zastosowanie złożonego produktu leczniczego Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) u dorosłych pacjentów z astmą oskrzelową, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas stosowania produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS), u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku. Wskazana w ChPL

populacja pacjentów, do której skierowany jest produkt leczniczy Trimbow® (prezentacja zawierająca odpowiednik średnich dawek ICS) tożsama jest z 4 i 5 stopniem nasilenia astmy według klasyfikacji GINA [67].

Złożony produkt leczniczy Trimbow® należy do grupy farmakoterapeutycznej leków adrenergicznych podawanych w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, w tym potrójnie skojarzonych z glikokortykosteroidami (kod ATC: R03AL09) [1]. Trimbow® dopuszczony został do obrotu na terenie Unii Europejskiej na mocy zezwolenia wydanego przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicine Agency*, EMA) w dniu 17 lipca 2017 roku (EMA/H/C/004257). Zarejestrowane wskazania do stosowania analizowanej interwencji obejmowały leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 [32]. We wskazaniu rozpatrywanym w ramach niniejszej analizy, tj. leczeniu podtrzymującym astmy, analizowana interwencja (zarówno w postaci zawierającej średnie jak i wysokie dawki ICS) została dopuszczona do obrotu niedawno, bo na początku 2021 roku, na podstawie wyników randomizowanych badań TRIMARAN i TRIGGER. **Trimbow® zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium w postaci roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. *extrafine*) o średnicy aerodynamicznej cząstki odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. *mass median aerodynamic diameter, MMAD*) wynoszącej około 1,1 mikrometra, ze zdolnością do jednoczesnej depozycji wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu Trimbow® są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie, niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo drobnocząstkowego w złożonym produkcie leczniczym Trimbow® odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach) [1].**

Złożony produkt leczniczy Trimbow® zawiera skojarzenie 3 substancji aktywnych (ICS, LABA i LAMA), których zastosowanie w jednym inhalatorze zapewnia nie tylko uzyskanie korzystnych efektów klinicznych, ale także pozwala poprawić stopień przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjenta (ang. *compliance*), zmniejszyć obciążenie stosowaną terapią i poprawić jej skuteczność [1], [37], [38], [39].

**W zakresie skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Trimbow® w badaniu TRIMARAN wykazano, iż dodanie LAMA (glikopironium) do schematu ICS (średnie dobowe dawki)/LABA poprawia funkcjonowanie płuc i zmniejsza ryzyko występowania zaostrzeń oraz łagodzi ich przebieg, a także poprawia związaną ze zdrowiem jakość życia pacjentów z astmą (w porównaniu do wartości wyjściowej). W badaniu RCT TRIMARAN odnotowano 15% redukcję zaostrzeń ciężkich i umiarkowanych po zastosowaniu terapii skojarzonej dipropionianem beklometazonu, fumaranem formoterolu i glikopironium, w porównaniu do leczenia dipropionianem beklometazonu i fumaranem formoterolu. Także zbiorcza analiza wyników wspomnianego badania z rezultatami uzyskanymi w badaniu o akronimie TRIGGER, w którym pod uwagę brano chorych przyjmujących wysokie dawki ICS, potwierdziła wyniki uzyskane w zakresie redukcji ciężkich zaostrzeń (-23%), jak również zmniejszenie rocznej liczby dni stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (-23,7%) [34].**

Obecnie Trimbow® finansowany jest ze środków publicznych w Polsce (z listy A1) we wskazaniu obejmującym jedynie leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 [5].

**Po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu w Polsce, analizy rynku sprzedaży oraz kopreskrypcji, jak również opinii ekspertów klinicznych za najbardziej adekwatny komparator dla złożonego produktu leczniczego Trimbow® stosowanego w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku, uznano schematy trójlekowe:**

- **częściowo refundowane składające się z produktów z grup ICS (średnie dawki), LABA oraz nierefundowanych LAMA (tiotropium/ umeklidynium/ glikopironium; grupy limitowe 201.2 oraz 201.3):**
  - **ICS (dawki średnie)/LABA + LAMA,**
  - **ICS (dawki średnie) + LABA + LAMA,**
  - **ICS (dawki średnie) + LABA/LAMA,**
- **w pełni refundowane: ICS (dawki średnie)/LABA + LTRA (montelukast; grupa limitowa 204.0).**

Jak do tej pory (marzec 2021) nie zostały wydane stanowiska Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub Prezesa AOTMiT odnoszące się do zastosowania produktu złożonego z beklometazonu/formoterolu/glikopironium w leczeniu astmy u pacjentów dorosłych [17].

Jak do tej pory (marzec 2021) żadna ze światowych agencji HTA nie wydała rekomendacji odnoszących się do zastosowania produktu złożonego beklometazonu + formoterolu + glikopironium (interwencji wnioskowanej) w leczeniu astmy oskrzelowej u pacjentów dorosłych [8], [9], [10], [12], [13], [14], [15]. Wniosek o jego finansowanie jest jednak obecnie rozpatrywany przez agencję szkocką [95], [96].

## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do złożonego produktu leczniczego Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium; 87 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny; aerozol inhalacyjny, roztwór), stosowanego w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów dorosłych z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS), u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Daje to możliwość wyboru najlepiej dopasowanych komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) na potrzeby porównania klinicznego oraz ekonomicznego względem złożonego produktu leczniczego Trimbow® w analizowanym wskazaniu, jak również pozwala określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych złożonego produktu leczniczego Trimbow®.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie charakterystyki interwencji wnioskowanej (złożony produkt leczniczy Trimbow®),
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych dla komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dotyczących finansowania interwencji wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania interwencji wnioskowanej oraz komparatora w analizowanym wskazaniu.

## 2. ANALIZOWANA POPULACJA - PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium), zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego jest wskazany:

- leczeniu podtrzymującym u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych;
- leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku [1].

Złożony produkt leczniczy Trimbow® jest obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta 2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta 2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych.

**Populacja docelowa, rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje natomiast pacjentów dorosłych z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS), u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku. Pomimo, iż w definicji zarejestrowanego wskazania w ChPL brak jest zawiązań do dorosłych pacjentów, w sekcji „Szczególne grupy pacjentów” zaznaczono, że nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Trimbow® u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat), co w praktyce oznacza że analizowaną interwencję można stosować jedynie u dorosłych (>18 roku życia), zatem wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym**

### 2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO

Astma oskrzelowa, według najnowszej definicji GINA (Światowa Inicjatywa Na Rzecz Astmy, ang. *Global Initiative for Asthma*) jest chorobą manifestującą się przewlekłym stanem zapalnym dróg oddechowych, z którego wynikają występujące w wywiadzie objawy o zmiennym nasileniu takie jak: świsty, duszności, kaszel



oraz ucisk w klatce piersiowej. Wymienionym objawom towarzyszy także zmienna obturacja dróg oddechowych [18], [48]. Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision*; ICD-10) astma klasyfikowana jest pod kodem J45, a stan astmatyczny – J46 [2].

**Tabela 1. Klasyfikacja astmy oskrzelowej zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 [2]**

Kod	Nazwa schorzenia
J45.0	Astma oskrzelowa w głównej mierze z przyczyn alergicznych
J45.1	Astma oskrzelowa niealergiczna
J45.8	Astma oskrzelowa mieszana
J45.9	Astma oskrzelowa, nieokreślona
J46	Stan astmatyczny

Astma ciężka charakteryzuje się brakiem adekwatnej kontroli objawów, pomimo przestrzegania zoptymalizowanej strategii terapeutycznej [67]. Ciężka postać choroby związana jest również z częstszymi, w porównaniu do łagodniejszych postaci choroby, zaostrzeniami, a co za tym idzie większym ryzykiem zgonu spowodowanego atakiem astmy, jak również zwiększoną liczbą hospitalizacji i/ lub wizyt na oddziałach ratunkowych i znacznym obciążeniem ekonomicznym [69], [70], [71]. Definicja astmy ciężkiej jest tożsama z 4 i 5 stopniem leczenia astmy według klasyfikacji GINA [67].

## 2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ASTMY

Astma w większości przypadków jest chorobą o podłożu atopowym (zewnątrzpochodnym, alergicznym). W takim przypadku, u pacjenta obserwuje się także nadmierną produkcję immunoglobuliny E (IgE), która nie jest odnotowywana w nieatopowej (wewnątrzpochodna) postaci tej choroby. Nieatopowa postać astmy ma zwykle relatywnie cięższy przebieg i ujawnia się w wieku dorosłym, często po infekcji dróg oddechowych [18], [19].

W patogenezie astmy udział biorą komórki takie jak mastocyty, eozynofile, limfocyty T, komórki dendrytyczne, makrofagi i neutrofile, które uwalniają mediatory reakcji zapalnej. Do substancji tych należą m.in. chemokiny, leukotrieny cysteinylowe, IL-1, TNF- $\alpha$ , GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów, ang. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) oraz interleukiny wytwarzane przez limfocyty Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, histamina, tlenek azotu, prostaglandyny). Przewlekły stan zapalny toczący się w obrębie oskrzeli powoduje uszkodzenie nabłonka dróg oddechowych, przerost gruczołów śluzowych zlokalizowanych w błonie podśluzowej, nadprodukcję śluzu, włóknienie podnabłonkowe i nasilenie angiogenezy. Zmiany te związane są z kolei z przerostem mięśni gładkich oskrzeli, jak również zmianami w macierzy pozakomórkowej, włączając modyfikacje składu i struktury białek i proteoglikanów wypełniających przestrzeń międzykomórkową. Skutkiem opisanych zmian jest zwiększenie grubości i



usztynienie ścian oskrzeli upośledzające zarówno zdolność do skurczu jak i rozkurczu. Proces ten, zachodzący często jeszcze przed zaobserwowaniem pierwszych objawów astmy, określane jest remodelingiem i jest zmianą nieodwracalną. Zależy on także od stopnia ciężkości choroby – zwykle im cięższa astma, tym bardziej intensywny remodeling [19].

Istotnym aspektem patogenezy astmy oskrzelowej jest także, związana z aktywacją apoptozy i upośledzeniem procesów naprawczych, podatność nabłonka dróg oddechowych na uszkodzenia. Mogą one być spowodowane przez cytotoksyczne działanie mediatorów powstających w wyniku reakcji atopowej lub przez czynniki środowiskowe (np. zanieczyszczenia powietrza, palenie tytoniu, infekcje wirusowe). Wskutek działania wymienionych czynników nabłonek wytwarza nadmierną ilość cytokin o profilu Th2 (m.in. IL-4, IL-5, IL-13), czynniki wzrostu oraz białka szoku termicznego, powodujące rozwój stanu zapalnego i wystąpienie objawów astmy. Wspomniane upośledzenie procesów naprawczych powoduje z kolei, iż zapoczątkowany proces zapalny uzyskuje charakter przewlekły i stanowi źródło procesu remodelingu drzewa oskrzelowego [19].

### **Czynniki ryzyka**

Do rozwoju astmy oskrzelowej dochodzi w wyniku współdziałania czynników środowiskowych i obecności predyspozycji genetycznych. Do najważniejszych wrodzonych czynników ryzyka rozwoju tej choroby należy tzw. atopia (genetycznie uwarunkowana predyspozycja do nadprodukcji immunoglobulin E skierowanych przeciwko alergenom środowiskowym), jak również obecność genów predysponujących do nadreaktywności oskrzeli. Do środowiskowych czynników ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej należą: alergeny zewnątrzpochodne (pyłki traw, drzew i zarodniki grzybów pleśniowych), alergeny wewnątrzpochodne (roztocze kurzu domowego, alergeny zwierząt domowych, zarodniki grzybów pleśniowych), dym tytoniowy, czynniki drażniące w miejscu pracy, zanieczyszczenie powietrza (zwłaszcza spalinami samochodowymi). Do czynników sprzyjających zaostrzeniom astmy zalicza się natomiast: nieodpowiednio dobrane ćwiczenia fizyczne, zimne powietrze, czynniki emocjonalne (śmiech, strach) oraz niektóre leki (np. aspiryna i inne niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz beta-blokery) [19]. Niektóre schorzenia współistniejące takie jak: zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, choroba refluksowa przełyku (ang. *gastro-oesophageal reflux disease*, GERD), zaburzenia psychiczne, przewlekłe infekcje i obturacyjny bezdech senny (ang. *obstructive sleep apnoea*, OSA), otyłość, oraz palenie papierosów (uzależnienie od nikotyny) wiążą się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia oraz relatywnie cięższym przebiegiem astmy oskrzelowej [28].

### 2.3. ROZPOZNAWANIE ASTMY

Rozpoznanie astmy opiera się na występowaniu typowych objawów w wywiadzie lekarskim i badaniu fizykalnym oraz stwierdzeniu nieprawidłowości w badaniach spirometrycznych [19], [20], [23], [49], [51].

#### Wywiad lekarski

Stanowi podstawę rozpoznania astmy. Powinien obejmować pytania odnoszące się do:

- charakteru, częstości i czasu występowania objawów (szczególną uwagę należy zwrócić, jeżeli obecne są przynajmniej 2 z 4 typowych objawów astmy obejmujących kaszel, ucisk w klatce piersiowej, duszności i skrócenie/splycenie oddechu),
- występowania astmy dziecięcej i odpowiedzi na leczenie przeciwastmatyczne (u dorosłych dochodzić może do nawrotów choroby, pomimo jej remisji w okresie dojrzewania),
- czynników zaostrzających (np. wysiłek fizyczny, alergen, czynniki drażniące, przyjmowanie niektórych leków),
- zmienności objawów występującej wraz z czasem (np. obecność objawów lub ich pogorszenie występujące w nocy i powodujące wybudzenia),
- występowania atopii (u pacjenta oraz w wywiadzie rodzinnym) [19], [49].

#### Badanie fizykalne

W zaostrzeniu choroby nad polami płucnymi można osłuchowo stwierdzić wydłużoną fazę wydechu, świsty i furczenia. U pacjentów w stanie ciężkiego napadu astmy obserwuje się pracę dodatkowych mięśni oddechowych oraz tachykardię, jeżeli natomiast nie są u nich słyszalne żadne zaburzenia osłuchowe podejrzewać należy głębokie upośledzenie wentylacji. Chorzy z prawidłowo kontrolowaną astmą, bez trwającego zaostrzenia mogą z kolei nie wykazywać żadnych odchyleń od stanu prawidłowego [23].

#### Badania funkcji oddechowych

**Badanie spirometryczne metodą natężonego wydechu** – pozwala ocenić wskaźniki takie jak:

- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV<sub>1</sub>) - objętość powietrza wydmuchiwana przez badanego podczas pierwszej sekundy natężonego wydechu, uzależniona od pojemności życiowej płuc oraz od drożności dróg oddechowych; zwężenie oskrzeli towarzyszące napadowi lub słabej kontroli astmy powoduje zmniejszenie wartości FEV<sub>1</sub> poniżej 80% (wartości przekraczające 80% są właściwe dla osób zdrowych),
- natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*, FVC) - ilość powietrza, wydmuchiwana od najgłębszego wdechu do maksymalnego wydechu,
- szczytowy przepływ wydechowy (ang. *peak expiratory flow rate*, PEF) - największy przepływ, jaki badany jest w stanie uzyskać wydmuchując powietrze z płuc, wynik tego pomiaru ma jednak niższą, w

porównaniu do FEV<sub>1</sub> dokładność, a zatem także mniejszą wagę w ocenie wyników spirometrii; PEF może być także samodzielnie mierzone przez pacjenta z wykorzystaniem indywidualnych mierników przepływu wydechowego (tzw. pikflometrów), przy pomiarach wykonywanych rano oraz wieczorem; ich analiza pozwala określić dobową zmienność obturacji oskrzeli która, jeżeli przekracza 10%, stanowi przesłankę do rozpoznania astmy oskrzelowej [19], [20], [51].

Istotny w ocenie stopnia obturacji oskrzeli jest także tzw. **wskaźnik Tiffenau**, obliczany jako iloraz FEV<sub>1</sub> i FVC. Pozwala on ocenić, czy źródłem zaburzeń w badaniu spirometrycznym jest zwężenie oskrzeli (jest on wówczas obniżony nawet o około 80%, jest to obserwacja charakterystyczna dla astmy oskrzelowej, wartości prawidłowe właściwe dla osób dorosłych mieszczą się w zakresie >0,75–0,80), czy też zmniejszenia objętości płuc (wartość wskaźnika jest w tym przypadku prawidłowa lub zwiększona) [19], [20], [51].

**Próba odwracalności obturacji (próba rozkurczowa) z zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela** – badanie uzupełniające informacje uzyskane w wyniku spirometrii, wykonywane jeżeli FEV<sub>1</sub> wynosi <70% normy. Na występowanie astmy wskazuje odwracalność obturacji dróg oddechowych, a zatem zwiększenie FEV<sub>1</sub> o  $\geq 12\%$  i 200 ml (rozpoznanie jest najbardziej wiarygodne przy poprawie FEV<sub>1</sub> o  $>15\%$  i  $>400$  ml) w badaniu wykonanym przed i 15 min po inhalacji beta<sub>2</sub>-mimetyku krótko działającego (200-400 µg salbutamolu) [19], [51].

#### Testy prowokacji:

- przy zastosowaniu swoistych, wziewnych alergenów inhalacyjnych, czynników narażenia zawodowego lub kwasu acetylosalicylowego, albo też, stosowanych częściej, testów wykorzystujących czynniki nieswoiste (metacholina lub histamina) - podczas wykonywania testu stosowane są wzrastające stężenia wziewnych substancji prowokujących, a w 30. i 90. sekundzie po każdej inhalacji wykonuje się pomiar FEV<sub>1</sub>, a następnie oblicza się relatywną redukcję wartości tego wskaźnika, a test uważany jest za dodatni, jeżeli spadek FEV<sub>1</sub> wyniesie 20% w stosunku do wartości wyjściowej (lub o  $\geq 15\%$  jeżeli próba przeprowadzona została ze standardową hiperwentylacją, z użyciem hipertonicznego roztworu NaCl/ mannitolu);
- test prowokacji wysiłkiem - wykonywany na bieżni lub ergometrze rowerowym (submaksymalny wysiłek trwający 6-8 minut) przy pomiarze tętna i wentylacji; w celu stwierdzenia powysiłkowego skurczu oskrzeli w 1, 3, 5, 10 i 15 minucie po zakończeniu obciążenia wykonywana jest spirometria; astma rozpoznawana jest w przypadku, kiedy obserwowany jest spadek FEV<sub>1</sub>  $>10\%$  i 200 ml w porównaniu do wartości wyjściowej [19], [51].

Do innych badań pomocnych w diagnozie astmy oskrzelowej należą:

- pomiar tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FE<sub>NO</sub>);
- ocena punktowych testów skórnych (diagnoza atopowego podłoża astmy),

- RTG klatki piersiowej – w napadzie astmy mogą występować cechy rozdęcia płuc, odma opłucnowa lub odma śródpiersia;
- w wybranych przypadkach - ocena poziomu immunoglobulin E swoistych indukowanych alergenami wziewnymi i pokarmowymi;
- badania utlenowania krwi tętniczej - pulsoksymetria i gazometria krwi tętniczej (uzasadnione podczas ciężkich zaostrzeń astmy);
- badanie plwociny indukowanej - eozynofilia plwociny jest markerem eozynofilowego zapalenia dróg oddechowych, badanie to wykonywane jest przede wszystkim w celu określenia potrzeby modyfikacji leczenia u chorych na astmę umiarkowaną lub ciężką [19], [58].

Podczas kolejnych wizyt kontrolnych uwagę należy zwrócić także na dodatkowe czynniki świadczące o występowaniu astmy:

- poziom poprawy czynności płuc po 4 tygodniach leczenia przeciwzapalnego - przyrost FEV<sub>1</sub> o >12% i >200 ml w porównaniu z wartością wyjściową (lub PEF o >20%), bez zakażenia dróg oddechowych w tym okresie,
- nadmierne wahania czynności płuc - zmienność FEV<sub>1</sub> >12%/ PEF >15% podczas kolejnych wizyt (również podczas zakażenia dróg oddechowych) [51].

Zestawienie kryteriów rozpoznania astmy (w oparciu o informacje zawarte w referencji [58]) przedstawiono w poniższej tabeli [Tabela 2].

**Tabela 2. Kryteria rozpoznania astmy u osób dorosłych [58].**

Cecha diagnostyczna	Kryteria rozpoznania astmy
<b>Występowanie zmiennych objawów ze strony układu oddechowego</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- świsty</li> <li>- duszność</li> <li>- ucisk w klatce piersiowej,</li> <li>- kaszel<sup>^</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zwykle &gt;1 rodzaj objawów (u dorosłych kaszel jako jedyny objaw rzadko świadczy o astmie)</li> <li>- zmienność występowania i nasilenia objawów w czasie</li> <li>- nasilenie objawów następuje często w nocy lub po przebudzeniu</li> <li>- objawy często są indukowane są przez wysiłek fizyczny, śmiech, alergeny, zimne powietrze,</li> <li>- objawy często pojawiają się lub nasilają podczas zakażeń wirusowych</li> </ul>
<b>Potwierdzenie zmiennego stopnia ograniczenia wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe</b>	
Potwierdzona nadmierna zmienność czynności płuc oraz potwierdzona obturacja oskrzeli*	Wyższy poziom zmienności oraz jej częstsze występowanie (powinna zostać zaobserwowana przynajmniej raz) w stwierdzone w trakcie procesu diagnostycznego stanowią przesłanki podnoszące pewność rozpoznania.  W razie stwierdzenia zmniejszonej FEV <sub>1</sub> należy potwierdzić zmniejszenie FEV <sub>1</sub> /FVC (prawidłowo >0,75-0,80)
Dodatni wynik próby rozkurczowej* (prawdopodobieństwo jego uzyskania jest wyższe po odstawieniu leków rozkurczających oskrzela: SABA >4 h wcześniej, LABA >15 h wcześniej)	Przyrost FEV <sub>1</sub> o >12% i >200 ml w porównaniu z wartością wyjściową, 10-15 min po inhalacji 200-400 pg salbutamolu (rozpoznanie bardziej wiarygodne: FEV <sub>1</sub> , jest >15% i >400 ml)
Nadmierna zmienność PEF w pomiarach wykonywanych 2 razy na dobę, przez 2 tygodnie*	Średnia dobową zmienność PEF >10% <sup>#</sup>
Istotna poprawa czynności płuc po 4 tygodniach leczenia przeciwzapalnego	Zwiększenie FEV <sub>1</sub> o >12% i >200 ml względem wartości wyjściowej (lub PEF o >20% <sup>c</sup> ), bez zakażenia dróg oddechowych w tym okresie
Dodatni wynik wysiłkowej próby prowokacyjnej*	Spadek FEV <sub>1</sub> o >10% i >200 ml względem wartości wyjściowej <sup>®</sup>

Cecha diagnostyczna	Kryteria rozpoznania astmy
Dodatni wynik wziewnej próby prowokacyjnej	Spadek FEV <sub>t</sub> o >20% względem wartości wyjściowej po inhalacji standardowej dawki metacholiny lub histaminy lub o 15% w próbie ze standardową hiperwentylacją, z zastosowaniem hipertonicznego roztworu NaCl bądź mannitolu
Nadmierne wahania czynności płuc podczas kolejnych wizyt kontrolnych* (rozpoznanie mniej wiarygodne)	Zmienność FEV <sub>1</sub> >12% i >200 ml, bez zakażenia dróg oddechowych w tym okresie

SABA- beta<sub>2</sub> mimetyki krótko działające (ang. *short acting beta agonists*); LABA- beta<sub>2</sub> mimetyki długo działające (ang. *long acting beta agonists*); FEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, (ang. *forced expiratory volume in 1 second*); FVC - natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); PEF – szczytowy przepływ wydechowy (ang. *peak expiratory flow*); \*Badania powtórzyć można podczas objawów lub wcześniej rano; #Dobową zmienność PEF oblicza się na podstawie pomiarów PEF 2 × dz. (największa wartość w ciągu doby pomniejszona o najmniejszą wartość w ciągu doby i podzielona przez średnią wartość w ciągu doby) i podaje średnią z tygodnia pomiarów; <sup>8</sup>Pomiary PEF powinny być wykonywane tym samym pikfłometrem (wykorzystanie różnych urządzeń może wiązać się z różnicami wynoszącymi nawet 20%). Odwracalność obturacji może nie występować podczas ciężkiego zaostrzenia astmy oraz zakażenia wirusowego dróg oddechowych. W przypadku ujemnego wyniku próby rozkurczowej podczas pierwszej wizyty, dalsze postępowanie zależy od dostępności innych badań i konieczności włączenia leczenia (jeżeli jest ono konieczne można je włączyć i zaplanować badania diagnostyczne); <sup>^</sup>sposób opisywania wymienionych objawów przez pacjenta może być różny w zależności m.in. od pochodzenia i wieku danej osoby;

Istotną częścią procesu diagnostycznego pozwalającego na stwierdzenie astmy oskrzelowej stanowi także tzw. rozpoznanie różnicowe polegające na wykluczeniu następujących schorzeń: niewydolności lewokomorowej, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (zwłaszcza u osób palących tytoń, lub narażonych na niekorzystne warunki środowiska pracy), odmy opłucnowej, ciała obcego w drogach oskrzelowych, aspergilozy oskrzelowo-płucnej, refluksu żołądkowo-przełykowego (ang. *Gastroesophageal Reflux Disease*, GERD), alergicznego zewnątrzpochoźnego zapalenia pęcherzyków płucnych, zespoły Churga-Straussa, zakażeń układu oddechowego, rozstrzeni oskrzeli, mukowiscydozy czy hiperwentylacyjnej duszności pochodzenia psychogenego [19], [58].

## 2.4. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE

### Obraz kliniczny

Astma należy do tzw. obturacyjnych chorób oskrzeli, które charakteryzują się rozlanym, różnorodnym, złożonym i zmiennym w czasie zawężeniem oskrzeli oraz obecnością przewlekłego stanu zapalnego dróg oddechowych. Objawy astmy wykazują także wysoki stopień zmienności osobniczej, a, przy optymalnej kontroli, choroba przebiegać może nawet w sposób całkowicie bezobjawowy [25].

Do najczęściej występujących objawów astmy zaliczyć można:

- kaszel - często występuje w nocy lub we wczesnych godzinach porannych, choć może się zdarzyć o każdej porze dnia, stanowi on główny, a w niektórych przypadkach nawet jedyny objaw astmy,
- świszczący oddech – wyraża się trudnościami z oddychaniem, z towarzyszącym świszczącym dźwiękiem dochodzącym z dróg oddechowych,

- spłylenie oddechu – wrażenie braku możliwości wzięcia pełnego wdechu, utrudniające codzienne czynności takie jak jedzenie, spanie, czy mówienie,
- ucisk w klatce piersiowej – utrudniające oddychanie odczucie ciężkości w obszarze klatki piersiowej,
- zwiększona produkcja śluzu w obrębie dróg oddechowych [25].

W przebiegu astmy występować mogą także zaburzenia w wartościach tzw. wskaźników wentylacji, do których należą m.in. FEV<sub>1</sub> oraz PEF. Należy jednak zwrócić uwagę, iż parametry te mogą także przyjmować wartości mieszczące się w zakresie normy, pomimo obecności innych objawów świadczących o występowaniu astmy. Szczególnie w takich przypadkach należy zwrócić uwagę na inny z symptomów omawianej choroby, jakim jest występowanie nieswoistej nadreaktywności oskrzeli (NNO, ang. *bronchial hyperresponsiveness*). Jest to objaw polegający na zbyt silnej i gwałtownej odpowiedzi oskrzeli na czynniki indukujące ich zwężanie, która w astmie jest wynikiem przewlekłego zapalenia i remodelingu dróg oddechowych. NNO jest również objawem obserwowanym u 100% chorych na astmę, zaliczana jest więc do fundamentalnych cech tej choroby [26].

Astma jest schorzeniem, w przebiegu którego występować mogą zaostrzenia objawów. Określa się w ten sposób epizody występowania duszności, kaszlu, świstów i ucisku w klatce piersiowej, przy czym objawy te charakteryzują się narastającym nasileniem. Ponadto, obserwowane jest także postępujące pogorszenie funkcji oddechowych. Zaostrzenia astmy klasyfikowane są głównie w oparciu o szybkość z jaką się rozwijają lub poziom ciężkości.

Podział ze względu na szybkość przebiegu zaostrzenia obejmuje:

- zaostrzenia rozwijające się powolnie – okres nasilania się objawów trwa kilka dni i dłużej; zaostrzenia tego typu dotyczyć mogą chorych niezależnie od stopnia ciężkości choroby, w stopniu szczególnym dotyczą jednak pacjentów ze zmniejszonym odczuwaniem duszności; ten typ zaostrzenia stanowić może zagrożenie życia (może zakończyć się ciężkim stanem astmatycznym) w przypadku osób z ciężkim przebiegiem choroby;
- zaostrzenia rozwijające się gwałtownie – są to tzw. ataki (napady) astmy; dotyczyć mogą pacjentów niezależnie od stopnia ciężkości astmy, a nasilenie objawów zaostrzenia występuje w tym przypadku w sposób bardzo szybki [58].

Podział zaostrzeń astmy ze względu na poziom ich ciężkości przedstawiono w poniższej tabeli [Tabela 3].

**Tabela 3. Podział zaostrzeń astmy ze względu na poziom ich ciężkości [58].**

Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie	Ciężkie z zagrożeniem życia
- nieznaczna duszność (np. pojawiająca się w trakcie chodzenia) - okresowo występujący świszczący oddech - tętno < 100	- duszność odczuwalna w czasie mówienia (pacjent wypowiada się krótkimi zdaniami) - zwiększona czujność - możliwe zwiększenie częstości oddechów - uruchomienie dodatkowych	- duszność spoczynkowa (trudności w wypowiedaniu krótkich zdań) - zwiększona czujność - zwiększenie częstości oddechów (>30/min.) - uruchomienie dodatkowych	- zmęczenie, wyczerpanie i senność - dezorientacja - spłylenie oddechu - osłabienie szmerów pęcherzykowych lub cisza nad klatką piersiową



Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie	Ciężkie z zagrożeniem życia
uderzeń/minutę - PEF po wstępnej inhalacji SABA >80% WN - brak zaburzeń gazometrycznych	mięśni oddechowych - świszczący oddech - tętno ok. 100 uderzeń/minutę - PEF po wstępnej inhalacji SABA 60-80% WN - brak zaburzeń gazometrycznych	mięśni oddechowych - świszczący oddech (głośny, a w cięższych przypadkach nieobecny) - tętno ok. 120 uderzeń/minutę (tętno paradoksalne >25 mmHg*) - PEF po wstępnej inhalacji SABA <60% WN (lub <100 L/min) - PaO <sub>2</sub> <60 mmHg, - PaCO <sub>2</sub> >45 mmHg, - SaO <sub>2</sub> <90%	- bradykardia - brak tętna paradoksalnego - brak możliwości wykonania badania PEF - pogłębiająca się hiperkapnia i hipoksemia - SaO <sub>2</sub> <90%

SABA- beta<sub>2</sub> mimetyki krótko działające (ang. *short acting beta agonists*); PaO<sub>2</sub> - ciśnienie parcjalne tlenu (ang. *partial pressure of oxygen*); PaCO<sub>2</sub> – ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla (ang. *partial pressure of carbon dioxide*); PEF – szczytowy przepływ wydechowy (ang. *peak expiratory flow*); SaO<sub>2</sub> – saturacja (stopień wysycenia tlenem hemoglobiny krwi tętniczej) (ang. *oxygen saturation*); WN – wartość należna; \*tętno paradoksalne – cechuje się spadkiem skurczowego ciśnienia tętniczego w czasie wydechu o >25 mmHg.

Specyficznym, z punktu widzenia obrazu klinicznego, momentem związanym z przebiegiem astmy jest także tzw. stan astmatyczny. W ten sposób określane są ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu zaostrzenia astmy, których objawy, na etapie początkowym, związane są z napadem opisywanej choroby i obejmują: duszność, kaszel, świszczący oddech oraz zmniejszenie tolerancji wysiłku fizycznego. Następnie, wraz z narastającym poziomem niewydolności oddechowej, dochodzi do upośledzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego manifestującego się splątaniem, sennością i wyczerpaniem. Dodatkowo, w przebiegu stanu astmatycznego występować mogą: spadek ciśnienia tętniczego krwi, zwolnienie czynności serca i zaburzenia oddychania [29].

W kontekście stanu astmatycznego, wyróżnić można także objawy zapowiadające jego wystąpienie, do których należą:

- brak możliwości wypowiedzenia zdania na jednym wdechu,
- tachypnoe >25/minutę i tachykardia >120/minutę i tętno paradoksalne >10 mmHg,
- obniżenie PEF <50% w stosunku do najlepszego wyniku uzyskanego we wcześniejszych badaniach lub PEF<100-120 l/minutę,
- obniżenie FEV<sub>1</sub><1 l lub <25-40% wartości należnej [60].

Występowanie konkretnego zespołu objawów klinicznych uzależnione jest także od stopnia ciężkości astmy. Ich zestawienie przedstawiono w tabeli [Tabela 4] [26].

**Tabela 4. Objawy kliniczne astmy w zależności od stopnia jej ciężkości [26].**

Stopień ciężkości choroby	Objawy	Objawy nocne	Wskaźniki wentylacji
<b>Stopień 1 - sporadyczna</b>	- napady ≤ 1 raz w tygodniu - napady krótkotrwałe o różnym nasileniu - między napadami czynność płuc prawidłowa i brak objawów klinicznych	≤ 2 razy w miesiącu, krótkotrwałe	- FEV <sub>1</sub> lub PEF ≥ 80% - zmienność PEF <20%
<b>Stopień 2 – lekka</b>	- objawy > 1 raz w tygodniu, ale <1 raz dziennie - zaostrzenia mogą zaburzać aktywności	> 2 razy w tygodniu	- FEV <sub>1</sub> lub PEF ≥ 80%

Stopień ciężkości choroby	Objawy	Objawy nocne	Wskaźniki wentylacji
<b>przewlekła</b>			- zmienność PEF 20%-30%
<b>Stopień 3 – umiarkowana</b>	- objawy i inhalacje $\beta_2$ -mimetyku przyjmowane codzienne - zaostrzenia występują $\geq 2$ razy w tygodniu, a objawy mogą utrzymywać się przez kilka dni - zaostrzenia zaburzające codzienną aktywność	> 1 raz w tygodniu	- FEV <sub>1</sub> lub PEF <60%% - zmienność PEF >30%
<b>Stopień 4 – ciężka</b>	- stale utrzymujące się objawy - częste zaostrzenia - istotne ograniczenie aktywności fizycznej	Częste	- FEV <sub>1</sub> lub PEF <60%% - zmienność PEF >30%

FEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*); PEF – szczytowy przepływ wydechowy (ang. *peak expiratory flow*)

Zgodnie z definicją GINA astma trudna do leczenia to taka, która jest niekontrolowana pomimo leczenia 4 lub 5 stopnia (np. średnie lub duże dawki kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z drugim lekiem podtrzymującym), jak również, która wymaga podania doustnych glikokortykosteroidów lub wymaga opisanego leczenia w celu utrzymania adekwatnej kontroli objawów i redukcji ryzyka zaostrzeń [67].

Należy także zwrócić uwagę, iż ciężka niekontrolowana astma jest związana z nasileniem zaostrzeń choroby, co wiąże się z pogorszeniem objawów i postępującym pogorszeniem czynności płuc, tj. stanowi zmianę w stosunku do zwykłego stanu pacjenta, wystarczającą do modyfikacji leczenia. Ciężkie zaostrzenia mogą zagrażać życiu, a ich leczenie wymaga dokładnej oceny i ścisłego monitorowania. Zaostrzenia astmy są także związane ze zwiększoną liczbą hospitalizacji i podwyższeniem kosztów związanych z chorobą [70], [71].

Zwłaszcza w okresach zaostrzeń choroby należy także zwrócić szczególną uwagę na objawy, których wystąpienie uzasadnia potrzebę natychmiastowej hospitalizacji chorego.

Są to:

- sinica,
- zwolnienie częstości tętna i oddechów,
- wyciszenie dodatkowych szmerów oddechowych,
- zaburzenia świadomości [29].

Specyficznym obrazem klinicznym, szczególnie pod względem czynników indukujących zaostrzenia choroby, charakteryzuje się także tzw. astma aspirynowa. Jest to forma omawianego schorzenia przebiegająca z nadwrażliwością na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Często jest ona ciężka i bywa glikokortykosterydozależna. W porównaniu do innych postaci choroby, w astmie aspirynowej obserwuje się szybszy remodeling dróg oddechowych oraz występujące w jego konsekwencji pogorszenie funkcji oddechowych. Do objawów charakterystycznych dla przebiegu tego schorzenia należą astma, nadwrażliwość na NLPZ oraz zapalenie błony śluzowej zatok z nawracającymi polipami i zapaleniem zatok obocznych nosa. Wspólnie są one określane tzw. triadą aspirynową (triadą Widala) [19].



Drugą z form astmy charakterystyczną ze względu na czynniki indukujące wystąpienie choroby, jak również jej zaostrzenia, jest astma zawodowa, przyczynowo związana z czynnikami specyficznymi dla miejsca pracy. Występuje ona w 2 typach: immunologicznym (wywoływany przez czynniki o małej i dużej masie cząsteczkowej) oraz nieimmunologicznym (wynikająca z działania substancji drażniących). Objawy nadreaktywności oskrzeli oraz przewlekłego zapalenia dróg oddechowych, analogiczne jak w postaciach omawianego schorzenia niewywołanych czynnikami zawodowymi, u większości chorych utrzymują się jednak wiele lat po zakończeniu ekspozycji na bodźce indukujące zaostrzenia choroby [19].

Dodatkowo, także w oparciu o czynniki indukujące zaostrzenia choroby, wyróżniane są również typy takie jak astma:

- alergiczna - wywoływana przez alergeny, takie jak pyłki, kurz, artykuły spożywcze i zarodniki grzybów pleśniowych,
- niealergiczna - wywoływana przez czynniki drażniące, takie jak wirusy, cząsteczki powietrza z dymu, produkty czyszczące, perfumy i produkty aerozolowe,
- wysiłkowa – zaostrzenia powodowane są zwykle powodowana przez aktywność fizyczną,
- nocna – objawy nasilają się w nocy, przy czym możliwą przyczyną są roztocza, występowanie zgagi lub zjawiska związane z cyklem snu [53].

### **Przebieg naturalny**

Astma oskrzelowa jest chorobą przewlekłą, przebiegającą z okresami charakteryzującymi się zróżnicowanym nasileniem objawów. Zaostrzenia choroby, indukowane czynnikami takimi jak np. wysiłek, alergeny lub czynniki drażniące, określane stanami astmatycznymi są najcięższą postacią kliniczną omawianego schorzenia i niekontrolowane stanowią zagrożenie dla życia. Dodatkowo, przy utrzymujących się objawach stanu astmatycznego, chorzy wymagać mogą hospitalizacji, podania tlenu, lub nawet wentylacji mechanicznej. Należy także zwrócić uwagę, iż pacjenci, u których nie zostanie podjęte odpowiednie leczenie narażeni są na częste infekcje dróg oddechowych np. przeziębienia, przechodzące zwykle ostatecznie w zapalenie oskrzeli [19].

### **Powikłania**

Najważniejszą długoterminową konsekwencją występowania astmy jest rozwój przewlekłego zwężenia dróg oddechowych, szczególnie w postaci odpornej lub słabo reagującej na leczenie [23]. Ponadto, niewłaściwa strategia terapeutyczna, jak również nieodpowiednie ustabilizowanie choroby podwyższać mogą ryzyko częstszych i trwających dłużej zaostrzeń, które doprowadzić mogą do konieczności wdrożenia wentylacji mechanicznej, a nawet stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia [19]. Należy także zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia powikłań wywołanych zaburzeniami rytmu serca i zatrzymaniem krążenia w przebiegu hipoksemii związanej z wystąpieniem stanu astmatycznego. Szczególnie dotyczy ono chorych, którzy przebyli

wcześniej epizod zagrażającego życiu napadu astmy, wymagali leczenia szpitalnego z koniecznością wentylacji mechanicznej lub tych, w przypadku których w ciągu ostatniego roku zaszła konieczność hospitalizacji, jak również chorych nieleczonych oraz leczonych wzrastającymi dawkami beta<sub>2</sub>-mimetyków lub nieadekwatnymi dawkami sterydów wziewnych. Osoby chore na astmę oskrzelową, zwłaszcza w przebiegu stanu astmatycznego, są także narażone na śmierć z powodu asfiksji, będącej całkowitym zamknięciem światła oskrzeli na skutek skurczu mięśniówki i nadmiernej produkcji śluzu [29]. Astma stanowi także jeden z najbardziej istotnych czynników sprzyjających rozwojowi przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Jest to problem ważny, szczególnie ze względu na wysoki wskaźnik umieralności związany z tym schorzeniem – w skali globalnej, stanowi ono bowiem czwartą najczęstszą przyczynę śmierci [18].

### **Związana z chorobą utrata jakości życia**

Astma jest chorobą przewlekłą, charakteryzującą się zmiennym przebiegiem i występowaniem okresowych zaostrzeń objawów, która wymaga stałej kontroli i leczenia. Dlatego też, jest to schorzenie mające wpływ na wszystkie aspekty codziennego życia i aktywności pacjentów. Jest to związane z faktem, iż objawy choroby, przykładowo, spłycenie i skrócenie oddechu, ucisk w klatce piersiowej czy kaszel utrudniają nawet czynności takie jak jedzenie, sen czy mówienie. Dotyczy to szczególnie chorych ze słabo kontrolowaną astmą, w przypadku których zarówno ogólna jakość życia, jak i wyniki jej poszczególnych domen okazują się istotnie niższe, w porównaniu do pacjentów z odpowiednio ustabilizowanym schorzeniem.

Co więcej, w badaniach obserwowana jest znaczna poprawa ogólnej jakości życia, następująca wraz z postępowaniem kontroli objawów choroby. Należy jednak zwrócić także uwagę, iż występowanie oraz stopień zaawansowania schorzenia nie stanowią jedynych czynników wpływających na jakość życia chorych na astmę. Istotna jest w tym kontekście także częstość korzystania z leków lub innych form pomocy doraźnej – relatywnie częstsze wykorzystywanie tego typu rozwiązań skorelowane jest bowiem z obniżeniem jakości życia. Ponadto, do ważnych czynników wpływających na codzienne funkcjonowanie pacjentów należą także dolegliwości i zdarzenia niepożądane związane z przewlekłym leczeniem.

W tym kontekście, należy także zwrócić uwagę na istotny wpływ choroby na stan psychiczny pacjentów. Szczególnie występowanie słabo kontrolowanego schorzenia wiąże się bowiem z lękiem przed pojawieniem się objawów, jak również niepewnością i obawami związanymi ze świadomością przewlekłego, nieprzewidywalnego i możliwie postępującego charakteru schorzenia [24], [25]. Astma stanowić może zatem także istotne ograniczenie w zakresie realizacji szeregu celów i dążeń życiowych pacjentów. Dotyczy to, przykładowo celów zawodowych - choroba często utrudnia bowiem rozwój w tym zakresie, a niekiedy stanowi także przyczynę konieczności rezygnacji z pracy. Prowadzi to najczęściej u pacjentów do utraty poczucia wartości i przydatności społecznej, a odczucie to potęgowane jest zagrożeniem złą sytuacją finansową wynikającą z braku możliwości podjęcia pracy zarobkowej [52].

W kontekście wpływu astmy na jakość życia chorych bardzo ważny jest także fakt, iż jedną z grup czynników mogących indukować zaostrzenia choroby są silne stany emocjonalne. Występowanie tego typu odczuć związane może być zaś, między innymi, z obawami przed zaostrzeniem choroby. Jeżeli tego typu myśli, przykładowo, indukowane utratą lub osłabieniem kontroli objawów choroby, utrzymują się, mogą stopniowo przeradzać się w katastroficzne, nierealistyczne wyobrażenia związane z lękiem przed uduszeniem i śmiercią. One z kolei, wzmagając się, prowadzą do gwałtownego wzrostu emocji, a ostatecznie paniki, mogącej stanowić bezpośrednią przyczynę wystąpienia ataku choroby [52].

Pomimo, iż astma cechuje się stosunkowo niskim wskaźnikiem umieralności (wg danych na rok 2017, w zależności od kraju było to 0,6-2,1/ 100 000 ludności, w Polsce – 1,2/ 100 000 ludności), w kontekście jakości życia pacjentów należy także zwrócić uwagę, iż, pod względem liczby utraconych lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*, DALY), schorzenie to znajduje się na 16. miejscu wśród wszystkich chorób [18].

### **Monitorowanie postępu choroby**

W celu monitorowania postępu i oceny aktywności astmy oskrzelowej wykorzystywać można wskaźniki wentylacji, takie jak wskaźnik szczytowego przepływu wdechowego oraz pierwszosekundowa natężona pojemność wydechowa. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w przypadku lekkiego lub epizodycznego przebiegu choroby wartości obu tych wskaźników mogą być prawidłowe. Dlatego też, w celu obiektywnego monitorowania przebiegu astmy stosuje się także wskaźnik nieswoistej nadreaktywności oskrzeli (NNO), który maleje, wraz z poprawą kontroli choroby. W celu oceny zaawansowania procesu zapalnego w drogach oddechowych wykonuje się także badanie składu plwociny indukowanej, w tym ilości eozynofili. Jest to jednak badanie czasochłonne i relatywnie trudne w wykonaniu. W codziennej praktyce, w tym samym celu wykorzystuje się więc pomiar stężenia tlenu azotu w powietrzu wydechowym (ang. *exhaled nitric oxide*, eNO). Wartość tego wskaźnika koreluje bowiem z pozostałymi markerami stanu zapalnego, takimi jak, przykładowo, liczba eozynofili [19], [20].

Ponadto, chorzy monitorowani są w oparciu o stopień kontroli astmy określany za pomocą kwestionariuszy badawczych, przy czym *Global Initiative for Asthma*, poleca następujące narzędzia: test kontroli astmy (ang. *Asthma Control Test*, ACT), kwestionariusz kontroli astmy (ang. *Asthma Control Questionnaire*, ACQ), kwestionariusz oceny leczenia astmy (ang. *Asthma Therapy Assessment Questionnaire*, ATAQ) oraz punktowy system oceny kontroli astmy (ang. *Asthma Control Scoring System*, ACSS). Zastawienie wymienionych kwestionariuszy przedstawiono w tabeli [Tabela 5] [24].

**Tabela 5. Zestawienie kwestionariuszy oceny stopnia kontroli astmy oskrzelowej [24].**

Nazwa skali	Oceniane parametry	Oceniany okres czasu	Punktacja i określenie poziomu kontroli choroby
<b>ACT</b>	1. Objawy w ciągu dnia 2. Objawy nocne 3. Ocena poziomu ograniczenia aktywności 4. Doraźne stosowanie leków ratunkowych 5. Indywidualna ocena kontroli astmy (subiektywnie raportowana przez pacjenta)	Ostatnie 4 tygodnie	Możliwe jest uzyskanie od 5 do maksymalnie 25 punktów, na które składa się sumaryczna liczba punktów przyznanych w każdym z pytań.  Wyższym wynikom odpowiada lepsza kontrola choroby, przy czym: - 25 punktów - pełna kontrola astmy, - 20-24 punkty - dobra kontrola, - ≤19 - brak kontroli.
<b>ACQ</b>	1. Objawy w ciągu dnia 2. Objawy nocne 3. Ocena poziomu ograniczenia aktywności 4. Doraźne stosowanie leków ratunkowych (ocena zapotrzebowania na β-mimetyki) 5. Ocena czynności płuc (badanie wskaźnika FEV <sub>1</sub> ) 6. Ocena stopnia ciężkości objawów	Ostatni tydzień	Ocena w każdym z analizowanych aspektów mieści się w zakresie 0-7.  Wynik testu stanowi średnia punktów uzyskanych w poszczególnych domenach, przy czym relatywnie niższy wynik świadczy o lepszej, a wyższy o gorszej kontroli choroby.
<b>ATAQ</b>	1. Objawy nocne 2. Ocena poziomu ograniczenia aktywności 3. Doraźne stosowanie leków ratunkowych 4. Indywidualna ocena kontroli astmy (subiektywnie raportowana przez pacjenta)	Ostatnie 4 tygodnie	W zakresie 4 domen choroby, przyznając punkt, wskazują te, które są dla nich problematyczne.  Zsumowanie liczby punktów daje ostateczny wynik (od 0 do 4), przy czym wartość równa 0 oznacza dobrą kontrolę astmy.
<b>ACSS</b>	1. Objawy w ciągu dnia 2. Objawy nocne 3. Utrudnienia w wykonywaniu czynności wymagających aktywności fizycznej 4. Doraźne stosowanie leków ratunkowych (ocena zapotrzebowania na β-mimetyki) 5. Ocena czynności płuc (badanie wskaźników PEF i FEV <sub>1</sub> ) 6. Ocena zaawansowania zapalenia w drogach oddechowych (ocena liczby eozynofili w płwocinie indukowanej)	-	Wynik końcowy stanowi średnia wyników oceny poszczególnych aspektów, wyrażona w procentach.

ACT – test kontroli astmy (ang. *Asthma Control Test*), ACQ - kwestionariusz kontroli astmy (ang. *Asthma Control Questionnaire*), ATAQ - kwestionariusz oceny leczenia astmy (ang. *Asthma Therapy Assessment Questionnaire*), ACSS - punktowy system oceny kontroli astmy (ang. *Asthma Control Scoring System*).

**Ocena jakości życia** stanowi dodatkowy element monitorowania postępu choroby. Do oceny tego parametru wykorzystywane mogą być testy ogólne, przeznaczone do zastosowania w zróżnicowanych grupach osób, niezależnie od występowania bądź też braku jakiegokolwiek schorzenia (np. SF-36/20/20+ [ang. *36/20/20+-item Short-Form Health Survey*], HAQ [ang. *Health Assessment Questionnaire*], QOLS [ang. *Quality of Life Scale*], HRQOL [ang. *Health-Related Quality of Life*]). Wobec chorych na astmę stosowane są jednak także specyficzne kwestionariusze jakości życia, dedykowane do wykorzystania w grupach pacjentów ze schorzeniami dróg oddechowych. Przykład takiego narzędzia stanowi kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego (ang. *Saint George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ), który złożony jest z 50 pytań podzielonych na trzy domeny: objawy, aktywność i wpływ na życie. W każdej z nich, poszczególnym odpowiedziom na pytania przypisane są wyniki punktowe, których suma stanowi podstawę wyniku oceny jakości życia [24]. Drugim z popularnych kwestionariuszy przeznaczonych do zastosowania wobec chorych na astmę jest *Asthma Quality of Life Questionnaire*. Jest on skonstruowany z 32 stwierdzeń, a zawarte w nim pytania dotyczą: objawów, emocji, ekspozycji na bodźce środowiskowe oraz aktywności fizycznej. Co

ważne, jest to narzędzie, którego wynik, w porównaniu z innymi tego typu kwestionariuszami, najlepiej odpowiada klinicznej ocenie choroby [52].

## **Rokowanie**

Rokowanie w astmie oskrzelowej jest ogólnie dobre, a zgony spowodowane tym schorzeniem są relatywnie rzadkie i dotyczą zwykle osób ze słabo kontrolowaną chorobą. Większość chorych jest zatem w stanie w sposób normalny realizować codzienne aktywności, zwracając uwagę na unikanie czynników indukujących zaostrzenia oraz systematyczne przyjmowanie odpowiednich leków. U około 10% chorych obserwuje się jednak ciężką, oporną na leczenie postać choroby, która wiąże się z większym, w porównaniu do zwykle obserwowanego przebiegu astmy, nasileniem objawów i częstością zaostrzeń, które stanowią mogą nawet bezpośrednie zagrożenie życia [22], [23].

## **2.5. EPIDEMIOLOGIA I OBCIĄŻENIE PROBLEMEM ASTMY NA ŚWIECIE I W POLSCE**

### **Epidemiologia astmy na świecie i w Polsce**

Astma oskrzelowa cechuje się stosunkowo wysokim wskaźnikiem chorobowości; w skali globalnej dotyka ona bowiem około 300 milionów osób. Do roku 2025 liczba ta zwiększyć może się jednak o kolejne 100 milionów. Astma, w porównaniu do mężczyzn, częściej dotyka kobiet, co więcej, również u tej płci obserwowane jest wyższe tempo zwiększania się częstości zachorowań wraz z wiekiem.

Ponadto, według danych na rok 2017, astma najczęściej dotyczyła osób po 70 roku życia. Częstość występowania tego schorzenia była także zróżnicowana pod względem regionów świata. Najwyższa chorobowość, sięgająca nawet 10% populacji, odnotowana została w obszarze Oceanii, gdzie występował także wyższy w porównaniu do innych regionów wskaźnik umieralności (31,8/ 100 000 osób). Drugim pod względem chorobowości (5 742,7/ 100 000 ludności) astmy regionem świata była Europa Zachodnia, gdzie umieralność na tą chorobę wynosiła 1,4/ 100 000 ludności. W Azji Południowej, natomiast, odnotowywany był drugi w kolejności wskaźnik umieralności, występujący pomimo stosunkowo niskiego wskaźnika chorobowości (2 200/ 100 000 ludności). W regionie tym, w 2017 roku, z powodu astmy umierało bowiem 16/ 100 000 osób. Najniższy wskaźnik umieralności w 2017 roku obserwowano natomiast na obszarze Europy Wschodniej i wynosił on 1,1/ 100 000 ludności [18].

Wśród krajów europejskich, najwyższy wskaźnik chorobowości, w roku 2017, odnotowano w Wielkiej Brytanii, gdzie na astmę chorowało 8 371,2/ 100 000 osób (wskaźnik umieralności 2/1 00 000). Najniższa chorobowość dotyczyła z kolei ludności Estonii, a wartość wskaźnika sięgała w tym kraju 2707,3/ 100 000 osób (przy umieralności 2,1/ 100 000) [18].

W Polsce, w roku 2017 wskaźnik chorobowości wynosił w przypadku astmy 4 917,3/ 100 000 (przy umieralności 1,2/100 000), przy czym była to liczba niższa niż w roku 1990 (o 37 400 osób [3,5%] w przypadku kobiet i o 151 600 [15%] wśród mężczyzn). Z kolei w roku 2019, według danych Narodowego Funduszu Zdrowia, w populacji polskiej liczba osób chorych na astmę oskrzelową wynosiła 2 170 000 (z czego 31,4% stanowiła populacja pediatryczna, tj. osoby poniżej 18 roku życia). Biorąc pod uwagę wskaźniki chorobowości w poszczególnych grupach wiekowych, w roku 2019 najwyższe wartości osiągały one w przypadku chłopców w wieku 6-10 lat (15 200/100 000 dzieci), podczas gdy u dziewcząt w tym samym przedziale wiekowym było to o 30% mniej. Odwrotną tendencję obserwowano natomiast wśród dorosłych, gdzie w każdej grupie wiekowej liczba chorych w przeliczeniu na liczbę ludności danej płci była wyższa w przypadku kobiet.

Największe wartości wskaźnika chorobowości ponownie dotyczyły osób po 71 roku życia i wynosiły 7 200/100 000 w przypadku mężczyzn i 8 400/100 000 dla kobiet. Z kolei biorąc pod uwagę chorobowość w poszczególnych regionach kraju najniższe wartości odnotowano w województwie dolnośląskim (4 200/100 000 ludności), podczas gdy najwyższe dotyczyły obszaru Wielkopolski (ponad 7 000/100 000 ludności). Należy jednak zwrócić także uwagę, iż wyniki odnoszących się do tego problemu badań sugerują istotne niedorozpoznanie astmy w populacji polskiej, które sięgać może nawet 70% przypadków [18].

Zapadalność na astmę szacowana jest na 1,5 – 2,2 przypadku/ 1 000 osób/ rok, przy czym wyższe wartości obserwowane są wśród płci żeńskiej [54]. Biorąc pod uwagę dane Głównego Urzędu Statystycznego [16] dotyczące liczebności populacji polskiej z 2018 roku (38 413 000 osób) oszacować można, iż w Polsce rocznie diagnozuje się 57 619 – 84 509 przypadków astmy. Nie zidentyfikowano jednak bezpośrednich danych odnoszących się do wskaźnika zapadalności na astmę w całości populacji polskiej. Dostępne są jedynie dane dotyczące zapadalności na omawiane schorzenie na terenie województwa śląskiego. Na tym obszarze, według danych z lat 2006-10, wskaźnik zapadalności wahał się pomiędzy 267,5 i 650 na 100 000 ludności, przy czym osiągał on najwyższe wartości w południowej i centralnej części województwa [61]. Należy jednak podkreślić, iż astma jest chorobą, w przypadku której wskaźniki zapadalności są trudne do określenia. Wynika to, między innymi, z charakterystycznych dla omawianego schorzenia, okresów remisji i nawrotów, których występowanie utrudnia rozróżnienie pomiędzy faktycznymi nowymi przypadkami choroby oraz pacjentami (ang. *incident case*), u których, po długim okresie braku aktywności choroby, ponownie wystąpiły jej objawy (ang. *prevalent case*) [57].

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nie zidentyfikowano badań polskich dotyczących odsetka pacjentów, u których, pomimo leczenia ICS w skojarzeniu z LABA, nie uzyskuje się kontroli objawów choroby. Jednocześnie jednak, według danych przedstawionych w badaniu przeprowadzonym w regionie łódzkim w latach 2009-2013 oszacowano, iż astma łagodna występowała u 14,89% badanych, umiarkowana u 49,36%, a ciężka dotyczyła 35,75% pacjentów [68]. Odnaleziono także badanie amerykańskie, oparte na analizie dokumentacji medycznej (z lat 2009-2013), które obejmowało 24 460 pacjentów leczonych średnimi dawkami ICS + LABA i 19 165 chorych przyjmujących wysokie dawki ICS + LABA. Zaobserwowano w nim, iż, odpowiednio, 31,5% pacjentów z pierwszej i 34,7 % z drugiej z wymienionych grup nie odpowiedziało na zastosowane leczenie [56]. Ponadto, według danych brytyjskich u ponad 60% pacjentów astma pozostaje słabo kontrolowana, pomimo stosowania glikokortykoidów wziewnych oraz długo działających beta<sub>2</sub>-mimetyków [61]. Z kolei według danych zawartych w raporcie GINA wydanym w roku 2019, astma trudna do leczenia (z utrzymującym się brakiem kontroli choroby pomimo przyjmowania średnich/wysokich dawek ICS + LABA) dotyczy około 17% chorych [63].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Tabela 9. Koszty bezpośrednie i pośrednie związane astmą oskrzelową [18], [30].

Koszty bezpośrednie (dane za rok 2019)	
Udzielone świadczenia, z wyłączeniem programu lekowego [mln PLN]	105,6
Świadczenia udzielone w ramach programu lekowego [mln PLN]	42
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna [mln PLN]	106,3
Rehabilitacja [mln PLN]	1,3
<b>ŁĄCZNIE [mln PLN]</b>	<b>257,1</b>
Wartość refundacji hospitalizacji z powodu astmy pacjentów dorosłych realizowanych w leczeniu szpitalnym, z wyłączeniem hospitalizacji w programie lekowym i hospitalizacji rozpoczętych i zakończonych w tym samym dniu [mln PLN]	74,5
Wartości refundacji związanych z realizacją recept na leki refundowane stosowane w leczeniu astmy [mln PLN]	891,5
Wartości refundacji związanych z realizacją recept na leki refundowane stosowane w leczeniu astmy w przeliczeniu na 1 pacjenta [PLN]	328,65
Wartość refundacji poszczególnych grup leków stosowanych w leczeniu astmy zrefundowanych pacjentom powyżej 17 r.ż. [mln PLN]	
Glikokortykosteroidy	21,50
Glikokortykosteroidy + Beta <sub>2</sub> -mimetyk o przedłużonym działaniu	30,79
Beta <sub>2</sub> -mimetyk krótko działający	6,85
Beta <sub>2</sub> -mimetyk o przedłużonym działaniu	10,14
Cholinolityk	6,11
Lek przeciwleukotrienowy	11,81
Inne	12,50
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>99,69</b>

<b>Koszty bezpośrednie (dane za rok 2019)</b>	
<b>Koszty pośrednie</b>	
<b>Koszty pośrednie astmy oskrzelowej – oszacowanie metodą FCA* (dane opublikowane w roku 2015) [EUR/pacjenta/rok]</b>	1 427
<b>Koszty pośrednie astmy oskrzelowej – oszacowanie metodą HCA^ (dane opublikowane w roku 2015) [EUR/pacjenta/rok]</b>	4 200
<b>Koszt utraconej wydajności pracy z powodu prezenteizmu (dane na rok 2015)</b>	
<b>W przeliczeniu na osobę pracującą [mld PLN]</b>	10,3
<b>W przeliczeniu na rok [mln PLN/rok]</b>	265,9
<b>Koszt absenteizmu (dane na rok 2015)</b>	
<b>Choroba własna [PLN]</b>	1 742 568
<b>Opieka nad członkiem rodziny [PLN]</b>	394 428
<b>ŁĄCZNIE [PLN]</b>	252 136 996
<b>Koszty pośrednie w zależności od stopnia ciężkości astmy oskrzelowej (dane opublikowane w roku 2013) [EUR/pacjenta/rok]</b>	
<b>Sporadyczna</b>	612,36
<b>Przewlekła</b>	1 298,16
<b>Umiarkowana</b>	4 371,66
<b>Ciężka</b>	8 387,40

\*FCA – metoda kosztów frikcyjnych (ang. *Friction Cost Approach*); ^HCA-metoda kapitału ludzkiego (ang. *Human Capital Approach*).

Zestawienie pośrednich oraz bezpośrednich kosztów związanych z astmą oskrzelową przedstawiono w powyższej tabeli [Tabela 9].

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia, w roku 2019, dorosłym pacjentom z astmą oskrzelową (rozpoznanie główne lub współistniejące) udzielono w sumie 1 444 800 świadczeń w zakresie Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ), Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS) i leczenia szpitalnego. Należy także zwrócić uwagę, iż w przeważającej części przypadków świadczenia te udzielane były każdemu z pacjentów wielokrotnie, najczęściej 5 i więcej razy. Biorąc pod uwagę jedynie chorych, w przypadku których astma oskrzelowa stanowiła rozpoznanie główne, w roku 2019 udzielono 1 100 000 świadczeń, z czego 42,3% chorych korzystało jedynie z AOS, 34,9% wyłącznie z POZ, a 20% z obu wymienionych form świadczeń zdrowotnych [18].

W roku 2019 recepty na refundowane leki stosowane w leczeniu astmy zrealizowało 2 709 300 pacjentów, a koszt ich refundacji wyniósł 891 500 000 zł (przy dopłacie własnej pacjentów 133 220 000). W przeliczeniu na jednego pacjenta kwota ta wyniosła natomiast 328,65 zł (przy dopłacie własnej chorego 49,11 zł). W przeważającej części poziom odpłatności wydanych na receptę leków miał formę ryczałtu [18].

**Warto także zwrócić uwagę, iż, zarówno według danych polskich, jak i międzynarodowych, koszty bezpośrednie astmy ciężkiej są 2,5 do nawet 4 razy wyższe, w porównaniu do wydatków związanych z łagodną i umiarkowaną postacią tej choroby. Dzieje się tak nawet pomimo, iż populacja chorych z ciężką postacią choroby stanowi jedynie 5-10% pacjentów z astmą. Co więcej, koszty całkowite (suma kosztów pośrednich i bezpośrednich) ulegają także istotnemu**

**zwiększeniu, wraz ze spadkiem stopnia kontroli analizowanego schorzenia.** Najwyższe koszty obserwowane są zatem w przypadku astmy niekontrolowanej i, w zależności od regionu świata, wynoszą one od 401 EUR do 7198 EUR na jednego pacjenta, na rok, w przypadku kosztów bezpośrednich i 37 EUR do 5602 EUR w zakresie wydatków pośrednich. Szacuje się więc, iż koszty astmy niekontrolowanej, przewyższają wydatki związane z chorobą kontrolowaną 3 (bezpośrednie) i 70-krotnie (pośrednie). Zjawisko to potwierdzone zostało także w badaniu japońskim przeprowadzonym w latach 2009-2015, gdzie wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej (hospitalizacje, wizyty na oddziałach ratunkowych, wizyty ambulatoryjne i wydane recepty) w przypadku pacjentów z astmą ciężką było istotnie wyższe, w porównaniu do chorych z łagodniejszym przebiegiem schorzenia (porównanie na początku badania i po 12 miesiącach obserwacji). Co niezwykle ważne, sugeruje się, iż zjawisko wzrostu kosztów występujące wraz ze spadkiem stopnia kontroli choroby obserwowane jest również niezależnie od poziomu ciężkości analizowanego schorzenia [30], [73].

Astma oskrzelowa jest także schorzeniem wiążącym się ze znacznym obciążeniem kosztami pośrednimi. W Polsce, według danych opublikowanych w roku 2015 wynosiły one, w zależności od zastosowanej metody szacunkowej, 1 427-4 200 EUR (6 366,89 – 18 739,27 PLN, według kursów walutowych na wrzesień 2020) rocznie, na jednego pacjenta. Warto zwrócić uwagę, iż w populacja, w której przeprowadzone zostały badania pozwalające na uzyskanie wspomnianych danych, obejmowała 15% osób z astmą lekką lub sporadyczną, 21% z umiarkowaną i 63% z ciężką postacią choroby. Należy także zaznaczyć, iż koszty pośrednie, zależnie od przyjętej metody oszacowania, stanowiły 65-84% (49-74% przy uwzględnionych kosztach leków) całkowitych (suma kosztów bezpośrednich i pośrednich) wydatków związanych z analizowanym schorzeniem [30].

Astma oskrzelowa jest także schorzeniem wiążącym się ze znaczącą utratą produktywności. W Polsce, w roku 2015, choroby układu oddechowego (w tym astma) stanowiły najczęstszą przyczynę wystawienia zaświadczeń lekarskich (wydano ich niemal 4 800 000) odnoszących się do absencji chorobowej. Co więcej, zwolnienia związane z astmą stanowiły ponad połowę zaświadczeń lekarskich wystawionych z tytułu chorób układu oddechowego (70 502 zaświadczenia wydane z tytułu rozpoznania astmy oskrzelowej i/ lub stanu astmatycznego). Wiązało się to z opuszczeniem przez pracowników 765 413 dni pracy.

W zakresie orzeczeń o niezdolności do pracy, choroby układu oddechowego stanowiły w roku 2015 przyczynę wydania 3,2% tego typu dokumentów. Z powodu astmy oskrzelowej ogółem wydano w tym samym roku 2 435 orzeczeń, z czego 150 pierwszorazowych, co stanowiło 30% wszystkich orzeczeń wydanych przez lekarzy orzeczników ZUS z powodu chorób układu oddechowego. Przeważającą część wydanych dokumentów stanowiły orzeczenia o częściowej niezdolności do pracy – wydano ich 2 113, w tym 135 pierwszorazowych.

Ważnym aspektem wpływającym na problem utraty produktywności i obciążenie ekonomiczne występowaniem astmy oskrzelowej jest także absencja związana z opieką nad dzieckiem lub innym członkiem rodziny cierpiącym na analizowane schorzenie. Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych, w roku 2015 liczba dni opuszczonych przez pracowników z tytułu opieki nad dzieckiem lub innym członkiem rodziny z rozpoznaniem astmy oskrzelowej i stanu astmatycznego wynosiła kolejno 27 991 oraz 4 921 dni. W zakresie wpływu analizowanego schorzenia na produktywność, uwagę zwrócić należy także na problem wydajności pracy związany z prezenteizmem wywołanym astmą. Szacuje się, iż wydajność zawodowa chorych obniżona jest, średnio, przez około 10 dni (6,8 dnia, w przeliczeniu na dni robocze), jak również, iż przy pogorszonym samopoczuciu pracują oni z 25% niższą wydajnością, w porównaniu do dni z dobrym samopoczuciem [30].

Istotny w zakresie ekonomicznego, a także społecznego obciążenia związanego z występowaniem astmy oskrzelowej jest także problem utraty lat życia w zdrowiu, spowodowanej przedwczesną śmiercią lub niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life years, DALY*). Według szacunków na rok 2017, w skali świata, omawiane schorzenie związane było z utratą 297,9 lat w przeliczeniu na 100 000 osób. Analogicznie jak w przypadku chorobowości i umieralności, wskaźnik DALY okazał się najwyższy w regionie Oceanii, gdzie osiągnął 1 455,3/ 100 000 ludności, najniższy natomiast w Azji Wschodniej – 117,6/ 100 000 ludności [18].

### **Leki stosowane w leczeniu astmy w Polsce**

Zestawienie leków stosowanych aktualnie w Polsce w leczeniu astmy (dane na rok 2019) przedstawiono w poniższej tabeli [Tabela 10]. Odsetki oraz liczby pacjentów stosujących poszczególne opcje terapeutyczne oszacowane zostały na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia odnoszących się do realizacji recept na refundowane leki stosowane w leczeniu astmy [18].

**Tabela 10. Zestawienie produktów leczniczych stosowanych w Polsce w leczeniu astmy [18].**

Substancja czynna	Liczba pacjentów (w tys.) ogółem	Odsetek pacjentów dla których zrealizowano recepty na refundowane leki stosowane w leczeniu astmy	
		< 18 roku życia	> 18 roku życia
<b>Glikokortykosteroid</b>	1 477,5	85,5%	35,8%
<b>Glikokortykosteroid + Beta<sub>2</sub>-mimetyk o przedłużonym działaniu</b>	783,1	8,1%	41,4%
<b>Beta<sub>2</sub>-mimetyk krótko działający</b>	669,7	15,3%	30,3%
<b>Beta<sub>2</sub>-mimetyk o przedłużonym działaniu</b>	418,9	0,7%	24,3%
<b>Cholinolityk</b>	376,1	2,4%	20,6%
<b>Lek przeciwleukotrienowy</b>	329,4	11,1%	12,6%
<b>Inne</b>	585,6	19,0%	23,1%

Poniżej zaprezentowano z kolei zestawienie produktów leczniczych stosowanych w Polsce w leczeniu astmy, w zależności od stopnia nasilenia choroby [Tabela 11].

**Tabela 11. Zestawienie produktów leczniczych stosowanych w Polsce w leczeniu astmy (dane zbierane w latach 2009-2013 w regionie łódzkim) [68].**

Substancja czynna	Astma łagodna [%]	Astma umiarkowana [%]	Astma ciężka [%]
<b>Glikokortykosteroidy systemowe</b>	14,3	10,3	64,3
<b>Glikokortykosteroidy wziewne ≤ 1000 mcg</b>	68,6	79,3	6,0
<b>Glikokortykosteroidy wziewne ≥ 1000 mcg</b>	14,3	10,3	85,7
<b>LABA</b>	22,9	87,9	94,0
<b>SABA</b>	57,1	56	89,3
<b>SAMA</b>	5,7	11,2	27,4
<b>LAMA</b>	0,0	0,9	11,9
<b>LTRA</b>	20	22,4	56,0
<b>MX</b>	0,0	4,3	28,6

mcg - mikrogramy; LABA – długo działający β2-agonista; SABA - krótko działający β2-agonista; SAMA - krótko działający antagonistą receptorów muskarynowych; LAMA – długo działający antagonistą receptorów muskarynowych; LTRA - leki przeciwleukotrienowe; MX – metyloksantyny.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]				■	
[Redacted]	[Redacted]				■	

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Warto zwrócić uwagę, iż zarówno koszty pośrednie, jak i bezpośrednie (medyczne i niemedyczne) związane z występowaniem, leczeniem, jak również będące konsekwencją

**powikłań astmy oskrzelowej zwiększają się w sposób istotny wraz z wzrostem ciężkości omawianego schorzenia, oraz ze spadkiem stopnia jego kontroli. Zjawiska te prowadzą z kolei do znacznego zwiększenia kosztów całkowitych, stanowiących sumę wymienionych kategorii wydatków. Dostępność skutecznych terapii pozwalających na szybkie i trwałe uzyskanie optymalnej kontroli choroby, jest kluczowa, nie tylko ze względu na dobro pacjentów, ale także na obniżenie obciążenia ekonomicznego i społecznego.**

## 2.6. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W LECZENIU ASTMY

Nie jest możliwe całkowite wyleczenie astmy, dlatego też głównym celem terapii jest osiągnięcie możliwie najlepszej kontroli tego schorzenia na drodze leczenia długofalowego (podtrzymującego). Terapia podtrzymująca dążyć powinna do optymalnej kontroli objawów choroby, jak również zminimalizowania ryzyka wystąpienia zaostrzeń, a także zjawisk takich jak utrwalona obturacja oskrzeli, zgon z przyczyn związanych z chorobą. Ważnym elementem wpływającym na decyzje w zakresie doboru terapii podtrzymującej jest także dążenie do redukcji działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [58], [67].

Zgodnie z danymi opublikowanymi w raporcie GINA dobór strategii terapeutycznej powinien być oparty na ocenie stopnia kontroli astmy. Kryteria oceny kontroli choroby przedstawiono w poniższej tabeli [Tabela 14] [19], [58].

**Tabela 14. Kryteria oceny kontroli astmy [19], [58].**

Kryteria dobrej kontroli astmy	
- objawy w ciągu dnia $\leq 2$ razy w ciągu tygodnia - brak przebudzeń spowodowanych występowaniem objawów - potrzeba przyjmowania środków doraźnych występuje $\leq 2$ razy w ciągu tygodnia (nie dotyczy zapobiegawczego przyjmowania leku przed aktywnością fizyczną) - brak ograniczenia aktywności życiowej spowodowanego objawami choroby	
<b>Astma częściowo kontrolowana</b>	Spełnione są 2 lub 3 z powyższych kryteriów
<b>Astma niekontrolowana</b>	Spełnione jest $\leq 1$ z powyższych kryteriów

\*każdy tydzień z zaostrzeniem uznaje się za astmę niekontrolowaną;

Dodatkowo, proces doboru strategii terapeutycznej bazować powinien także na:

- określeniu czynników ryzyka zaostrzeń oraz utrwalonej obturacji oskrzeli,
- ocenie czynności płuc,
- czynnikach związanych ze stosowanym leczeniem (należą do nich m.in. technika inhalacji, poziom przestrzegania przez chorego zaleceń lekarskich, jak również występowanie ewentualnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- podejściu danego pacjenta do choroby i jego oczekiwaniach wobec zastosowanej terapii,



- obecności chorób współistniejących (np. nieżyt nosa, refluks żołądkowo-przełykowy, otyłość, obturacyjny bezdech senny, zaburzenia lękowe i depresyjne) [58].

Farmakologiczne leczenie astmy, w zakresie ogólnym, oparte jest na stosowaniu:

- leków kontrolujących przebieg choroby (terapia podtrzymująca) – środki przyjmowane regularnie (stałe, codziennie), do których należą: wziewne glikokortykosteroidy, długo działające  $\beta_2$ -mimetyki wziewne, długo działające leki przeciwcholinergiczne (antagoniści receptorów muskarynowych), leki przeciwleukotrienowe, metyloksantyny w postaci o przedłużonym działaniu;
- leków przyjmowanych doraźnie (objawowo) – należą do nich: krótko działające  $\beta_2$ -mimetyki wziewne oraz krótko działające wziewne leki przeciwcholinergiczne (antagoniści receptorów muskarynowych); dodatkowo, do grupy tej zaliczane są także glikokortykosteroidy podawane doustne oraz inne leki stosowane krótkotrwale, w celu opanowania zaostrzeń;
- dotychczasowych metod leczenia (stosowane u chorych na astmę ciężką) – zalicza się do nich: glikokortykosteroidy doustne, przeciwciała monoklonalne przeciwko IgE i IL-5 oraz termoplastykę oskrzeli [58].

Pacjentom przypisuje się jeden z 5 stopni leczenia, w zależności od oceny ciężkości choroby i aktualnego poziomu kontroli astmy (ocena retrospektywna na podstawie poziomu leczenia wymaganego do opanowania objawów i zaostrzeń). Odbywa się to zgodnie z następującym schematem [48], [67]:

- stopień 1 i 2 – astma lekka;
- stopień 3 i 4 – astma umiarkowana i trudna do leczenia;
- stopień 5 – astma ciężka.

W trakcie systematycznych kontroli, terapia dostosowywana jest w do obecnego stanu chorego poprzez dodanie lub odejmowanie odpowiednich leków (zależnie od stopnia leczenia, do osiągnięcia kontroli astmy wybierany jest jeden lub więcej preparatów). Stopnie leczenia przedstawione zostały w poniższej tabeli [Tabela 15] [48].

**Tabela 15. Leczenie w zależności od stopnia kontroli astmy u dorosłych i dzieci powyżej 5 roku życia wg raportu GINA [48].**

Leczenie podtrzymujące (kontrolujące) podawane w celu prewencji zaostrzeń i kontroli objawów	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5
<b>Opcja preferowana</b>	Doraźna niska dawka ICS + formoterol (zastosowanie <i>off-label</i> )	Niska dawka ICS lub doraźnie niska dawka ICS + formoterol (zastosowanie <i>off-label</i> )	Niska dawka ICS + LABA	Średnia dawka ICS + LABA	Ocena fenotypu astmy +/- terapia dodatkowa: - tiotropium, - leczenie biologiczne (anty-IgE, anty-IL-5/5R, anty-IL4R)
<b>Opcja alternatywna</b>	Niska dawka ICS stosowana do SABA	LTRA lub niska dawka ICS stosowana do	Średnia dawka ICS lub niska dawka ICS +	Wysoka dawka ICS dodatkowo do	Niska dawka doustnych GKS po rozważeniu

Leczenie podtrzymujące (kontrolujące) podawane w celu prewencji zaostrzeń i kontroli objawów	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5
		SABA	LTRA	tiotropium lub LTRA	
<b>Preferowane leczenie ratunkowe: niska dawka ICS-formoterol (LABA)</b> <b>Alternatywne leczenie doraźne: SABA</b>					

ICS – glikokortykosteroidy wziewne (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*); GKS – glikokortykosteroidy; LABA - beta<sub>2</sub>-mimetyki długo działające (ang. *long acting beta agonists*); SABA - beta<sub>2</sub>-mimetyki krótko działające (ang. *short acting beta agonists*; LTRA – antagoniści receptora leukotrienowego (ang. *leukotriene receptor antagonists*).

### **Glikokortykosteroidy wziewne (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*, ICS)**

Jest to najważniejsza grupa leków, stanowiąca podstawę i preferowaną strategię przewlekłego leczenia astmy. Działają one bezpośrednio w drogach oddechowych, a zatem w miejscu toczącego się procesu zapalnego. Ich skuteczność oparta jest m.in. na obecności w obrębie nabłonka oskrzeli i śródbłonka naczyń oskrzeli dużej liczby receptorów dla GKS, które uaktywniają się po związaniu z podaną substancją. Powstaje wówczas homodimer (dwie cząsteczki receptora – GR $\alpha$ ), przemieszczający się do jądra komórkowego i indukujący zmianę transkrypcji genów kodujących cytokiny prozapalne. Działanie to hamuje syntezę cytokin prozapalnych i mediatorów reakcji alergicznych w oskrzelach. Ponadto glikokortykosteroidy wpływają na wstrzymanie produkcji enzymów syntetazy tlenu azotu, fosfolipazy A2 oraz cyklooksygenazy (COX-2). Leki z tej grupy pozwalają także na zmniejszenie liczby eozynofiliów i monocytów poprzez redystrybucję oraz nasilenie apoptozy wywołanej hamowaniem wydzielania IL-5 oraz GM-CSF. GKS aktywują także receptory adrenergiczne, powodują zwiększenie ilości mRNA dla receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego, jak również liczby tych receptorów w błonie komórkowej.

Preparaty należące do grupy ICS dobrze współdziałają więc z beta<sub>2</sub>-mimetykami [19]. Korzyści terapeutyczne ze stosowania ICS obejmują:

- zmniejszenie zaawansowania procesu zapalnego w drogach oddechowych,
- obniżenie częstości ciężkich zaostrzeń i liczby hospitalizacji,
- poprawę parametrów wentylacyjnych i funkcji płuc,
- efekt oszczędzania krótko działających beta<sub>2</sub>-mimetyków
- poprawę jakości życia pacjentów [19], [58].

W terapii astmy stosuje się preparaty ICS w postaci: inhalatorów z odmierzoną dawką (ang. *metered dose inhalers*, MDI), inhalatorów proszkowych (ang. *dry powder inhalers*, DPI), roztworów stosowanych w nebulizatorach. Do dostępnych obecnie w Polsce ICS należą: dipropionian beklometazonu, budesonid, cyklezonid, flutikazon, pirośluzan mometazonu, których dawkowanie przedstawiono w tabeli [Tabela 16] [19].

**Tabela 16. Dawki dobowe glikokortykosteroidów wziewnych u osób dorosłych [19].**

Substancja czynna	Dawka niska [ $\mu\text{g}$ ]	Dawka średnia [ $\mu\text{g}$ ]	Dawka wysoka [ $\mu\text{g}$ ]
Dipropionian beklometazonu	200-500	>500-1000	>1000-2000
Budezonid	200-400	>400-800	>800-1600
Cyklezonid	80-160	>160-320	>320-1280
Flutikazon	100-250	>250-500	>500-1000
Pirośluzan mometazonu	200-400	>400-800	>800-12000

Długotrwałe stosowanie ICS w dawkach małych lub średnich, podobnie jak krótkotrwałe podawanie ich wysokich dawek, jest bezpieczne. W zakresie działań niepożądanych obserwuje się głównie zdarzenia miejscowe takie jak: grzybica jamy ustnej i gardła, chrypka oraz kaszel wynikający z podrażnienia. Można im jednak zapobiegać poprzez przepłukiwanie jamy ustnej i gardła po inhalowaniu leku lub (jeśli stosowany jest inhalator MDI - inhalator ciśnieniowy dozujący, ang. *metered dose inhaler*) używanie spejsera albo przyjmowanie GKS wziewnego w formie proleku aktywowanego w płucach (cyklezonid). Zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związane jest natomiast z długotrwałym stosowaniem GKS wziewnych w dużych dawkach. Dlatego też, jej zwiększanie zalecane jest dopiero w przypadku, kiedy w ciągu około 3 miesięcy nie zostanie osiągnięta kontrola choroby [58].

### **Glikokortykosteroidy systemowe (GKS)**

Podawane są doustnie, a w wyjątkowych przypadkach także pozajelitowo. Najczęściej są to leki stosowane krótkotrwałe, w ciężkich zaostrzeniach choroby. Długotrwałe podawanie doustnych GKS uzasadnione może być jedynie w przypadku chorych z astmą niekontrolowaną oraz takich, u których dochodzi do częstych zaostrzeń, pomimo leczenia stopnia 4. Należy jednak zwrócić uwagę, iż długotrwałe podawanie systemowych GKS wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych objawów niepożądanych, takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zwiększone ryzyko zakażeń, otyłość, ścieńczenie skóry, podatność na powstawanie wylewów krwawych, osłabienie siły mięśniowej, osteoporoza, zaćma oraz, rzadziej, jaskra.

Do najczęściej stosowanych w Polsce glikokortykosteroidów systemowych należą: metyloprednizolon, prednizolon oraz prednizon. W przewlekłym leczeniu astmy nie należy natomiast stosować deksametazonu, triamcynolonu i hydrokortyzonu. GKS doustne należy przyjmować raz na dobę (rano), kontynuując stosowanie GKS wziewnych. Stosowana przewlekle dawka glikokortykosteroidów systemowych nie powinna przekraczać 7,5 mg/ dobę w przeliczeniu na prednizolon [19], [58].

### **Beta<sub>2</sub>-mimetyki długo działające (ang. *long acting beta agonists*, LABA)**

Leki zaliczane do tej grupy dodawane są do strategii terapeutycznej w przypadku, kiedy leczenie niskimi dawkami ICS nie pozwala na osiągnięcie kontroli choroby. Działanie leków należących do tej grupy polega na indukcji rozkurczu mięśni gładkich dróg oddechowych, zwiększeniu oczyszczania śluzowo-rzęskowego,

obniżeniu przepuszczalności ścian naczyń krwionośnych oraz hamowaniu wydzielania mediatorów reakcji alergicznej. Substancje te mają więc niewielki efekt przeciwzapalny.

Do grupy najczęściej stosowanych beta<sub>2</sub>-mimetyków długo działających należą:

- formoterol – podawany w formie wziewnej, pełny agonista receptora β<sub>2</sub> obecnego na komórkach mięśni gładkich i nabłonka dróg oddechowych; działanie tego preparatu rozpoczyna się po około 3 minutach, a działanie bronchodylatoryjne trwa około 12 godzin,
- salmeterol – podawany wziewnie, niepełny agonista receptora β<sub>2</sub>, którego działanie rozpoczyna działanie po około 15-30 minutach, a działanie bronchodylatoryjne trwa około 12 godzin,
- wilanterol – działanie bronchodylatoryjne trwa około 24 godziny, [19], [58].

W leczeniu astmy LABA stosowane są zawsze w skojarzeniu z ICS, co umożliwia zmniejszenie dawek glikokortykosteroidów, a jednocześnie pozwala uniknąć problemu maskowania stanu zapalnego, który występuje jeżeli beta<sub>2</sub>-mimetyki stosowane są w monoterapii. Podstawą tej strategii terapeutycznej jest współdziałanie obu grup leków na poziomie komórkowym, zarówno w zakresie działania rozkurczowego, jak i aktywności przeciwzapalnej. Ponadto, politerapia ICS + LABA zapobiega występowaniu zdarzeń niepożądanych związanych (w tym zgonu) związanych z monoterapią lekami z grupy LABA. Obecnie najczęściej stosowane są preparaty zawierające ICS i LABA w jednym inhalatorze, co ułatwia nie tylko przestrzeganie przez pacjenta zaleconej strategii terapeutycznej, ale także pozwala poprawić poziom kontroli choroby. Najczęstsze skutki uboczne związane z leczeniem środkami z grupy LABA to: tachykardia, drżenie mięśniowe i hipokaliemia, ale występują rzadziej niż w przypadku beta<sub>2</sub>-mimetyków krótko działających [19], [58].

### **Beta<sub>2</sub>-mimetyki krótko działające (ang. *short acting beta agonists*, SABA)**

Leki te stosowane są wyłącznie w celu opanowania objawów astmy. Ich działanie terapeutyczne oparte jest na relaksacji mięśniówki ściany oskrzeli, zwiększeniu klirensu śluzowo-rzęskowego, obniżeniu przepuszczalności ściany naczyń krwionośnych oraz hamowaniu uwalniania mediatorów z mastocytów. Zgodnie z zaleceniami GINA krótko działające beta<sub>2</sub>-mimetyki powinny być stosowane wyłącznie doraźnie, jako leki pozwalające na szybkie opanowanie ostrych zaostrzeń choroby lub w celu zapobiegania powysiłkowemu skurczowi oskrzeli, w najmniejszej skutecznej dawce. Zwiększona konieczność ich użycia świadczy natomiast o słabej kontroli choroby i konieczności zweryfikowania leczenia. Działanie tych leków (ustąpienie skurczu oskrzeli) rozpoczyna się po około 5-15 minutach i trwa 4–6 godzin. Stosowanymi w Polsce lekami z grupy beta<sub>2</sub>-mimetyków krótko działających są salbutamol i fenoterol. Najczęściej występujące skutki uboczne związane ze stosowaniem SABA to: tachykardia, zaburzenia rytmu serca, drżenie mięśniowe, hipokaliemia [19], [58].

### **Leki antyleukotrienowe (ang. *leukotriene receptor antagonists, LTRA*)**

Należą do nich antagoniści receptora leukotrienowego CysLT1 (montelukast i zafirlukast), których działanie polega na blokowaniu receptora cysteinylowego 1 (CysLT1), zlokalizowanego na komórkach zapalnych, komórkach mięśni gładkich i nabłonka dróg oddechowych. Należące do tej grupy substancje powodują nieznaczne, zmienne rozszerzenie oskrzeli, poprawiają czynność płuc oraz zmniejszają objawy i częstość zaostrzeń astmy. Dodatkowo, do grupy tej zaliczany jest zileuton będący inhibitorem 5-lipooksygenazy, który nie dopuszcza do powstania leukotrienów, nie jest on jednak dostępny w Polsce. Leki antyleukotrienowe stosowane są w przypadkach, gdy terapia jedynie małymi lub średnimi dawkami ICS nie zapewnia wystarczającej kontroli choroby – LTRA pozwalają wtedy na jej uzyskanie oraz zmniejszenie dawek glikokortykosteroidów wziewnych [19], [58].

### **Leki przeciwcholinergiczne o przedłużonym działaniu (długo działający antagoniści receptorów muskarynowych, ang. *long acting muscarinic antagonist, LAMA*)**

Substancją należącą do tej grupy jest tiotropium, które może być zastosowane jako lek dodatkowy w przypadkach, kiedy pomimo stosowania leczenia stopnia 4 i 5 nadal obserwowane są zaostrzenia astmy [58]. Co ważne, jest to substancja, która zalecana jest w leczeniu astmy po niepowodzeniu jednoczesnego zastosowania ICS oraz LABA ze względu na dowody na niewielką poprawę czynności płuc i skrócenie trwania ciężkich zaostrzeń, wymagających zastosowania doustnych glikokortykosteroidów. Należy zwrócić również uwagę, iż według GINA brak jest dowodów na skuteczność innych preparatów z grupy LAMA [67].

### **Leki przeciwcholinergiczne o krótkim działaniu (krótco działający antagoniści receptorów muskarynowych, ang. *short acting muscarinic antagonist, SAMA*)**

Należy do nich bromek ipratropium, który może być podawany w zaostrzeniach astmy, przy czym w zaostrzeniach ciężkich wskazane jest wczesne dołączenie tego leku do krótko działającego  $\beta_2$ -mimetyku (bromek ipratropium zaczyna działać później niż SABA, ale jego działanie trwa dłużej – do ok. 6 godzin). Skutki uboczne występują sporadycznie i obejmują uczucie suchości lub gorzki smak w ustach [58].

### **Metyloksantyny**

Do preparatów zaliczanych do tej grupy należą teofilina i amniofilina. Są one nieselektywnymi inhibitorami fosfodiesteraz, które mają działanie przeciwzapalne (przy dawce ok. 10 mg/l) oraz bronchodilatacyjne (przy dawce 10–20 mg/l). Substancje te, w postaciach o przedłużonym działaniu stosowane są w celu kontroli astmy, szczególnie w jej przebiegu z utrzymującymi się, pomimo stosowania leków przeciwzapalnych, objawami nocnymi. Ich rola w leczeniu i kontroli astmy jest jednak znacznie mniejsza niż beta<sub>2</sub>-mimetyków długo działających. Dodatkowo, ze względu na liczne działania niepożądane, takie jak: nudności i wymioty, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, drgawki, a nawet zgon, rutynowe stosowanie teofiliny nie jest zalecane [19], [58].

### **Kromony**

Należą do nich substancje takie jak kromoglikan disodowy i nedokromil sodu. Ich działanie przeciwzapalne jest znacząco słabsze, w porównaniu do ICS, dlatego też nie są one zalecane do rutynowego stosowania. Są to jednak leki bardzo dobrze tolerowane [58].

### **Leki biologiczne**

#### Przeciwciało anti-IgE – omalizumab

Jest to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG (IgG1-kappa). Wiąże się ono wybiórczo z immunoglobuliną E (IgE), powodując obniżenie jej frakcji wolnej, zdolnej do indukcji reakcji zapalnej. Omalizumab hamuje także napływ eozynofili oraz hamuje remodeling tkanek, zapobiegając zmianom funkcjonalnym w drogach oddechowych. Substancja ta stosowana jest w terapii ciężkich postaci astmy alergicznej u dorosłych i młodzieży powyżej 12 roku życia w celu obniżenia zapotrzebowania na leki stosowane doraźnie, zmniejszenia liczby zaostrzeń i hospitalizacji. Ponadto, omalizumab pozwala także na obniżenie dawki GKS systemowych [19], [58].

#### Przeciwciało anti-IL5 - mepolizumab i reslizumab

Są to przeciwciała, charakteryzujące się wysokim powinowactwem do interleukiny 5 (IL-5), która odpowiedzialna jest za dojrzewanie, przeżywanie, aktywację i wzrost eozynofili. Mepolizumab i reslizumab zapobiegają natomiast łączeniu się IL-5 z podjednostką alfa receptora dla IL-5 (IL-5R $\alpha$ ). Według raportu GINA mepolizumab podawać można osobom po 12., a reslizumab po 18. roku życia. Są to leki stosowane u chorych, w przypadku których choroba pozostanie niekontrolowana, pomimo stosowania leczenia stopnia 4 oraz z astmą eozynofilową [48], [58].

#### Przeciwciało anti-IL-5R $\alpha$ na eozynofiliach – benralizumab

Jest to przeciwciało monoklonalne łączące się z podjednostką  $\alpha$  receptora dla IL-5 na eozynofiliach. Powoduje to indukcję cytotoksyczności zależnej od przeciwciał z udziałem komórek NK, co prowadzi do apoptozy eozynofili. Afukozyllacja prowadzi z kolei do preferencyjnego, w stosunku do przeciwciał występujących naturalnie u pacjenta, łączenia się komórek NK z benralizumabem, co podnosi skuteczność leczenia. Jest to terapia pozwalająca na osiągnięcie bardzo szybkich efektów - spadek eozynofilii oraz liczby eozynofili w tkankach widoczny może być już po ok. 24 godzinach. Co więcej apoptoza jest kontrolowaną śmiercią komórki, eozynofile nie uwalniają zatem swoich ziarnistości, co jest kluczowe w uniknięciu efektów ubocznych leczenia. Lek podawany jest podskórnie, co 8 tygodni. Jest to substancja przeznaczona do stosowania u chorych na ciężką, niekontrolowaną astmę eozynofilową [48], [83].

### **Immunoterapia (swoista immunoterapia alergenowa)**

Jest to strategia leczenia stosowana u pacjentów z FEV<sub>1</sub> >70% wartości należnej, u których unikanie czynników środowiskowych i farmakoterapia (w tym ICS podawane jako składowa leczenia stopnia 3 lub 4),

nie zapewniają odpowiedniej kontroli astmy. Powinna być ona także rozważona w przypadku pacjentów ze stwierdzoną alergią na pyłki roślin, roztocze kurzu domowego i niektóre gatunki grzybów pleśniowych, co szczególnie dotyczy chorych z astmą i towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa. Należy jednak pamiętać, iż warunkiem koniecznym, umożliwiającym rozpoczęcie immunoterapii jest ustabilizowanie wartości FEV<sub>1</sub>, przewyższające 70% wartości należnej. Astma ciężka, stanowi natomiast przeciwwskazanie do wdrożenia immunoterapii swoistej. Substancje stosowane w tej strategii terapeutycznej podawane są w formie podjęzykowej (ang. *sublingual immunotherapy*, SLIT) lub podskórnej. Należy jednak zwrócić uwagę, iż stosowanie immunoterapii podskórnej wiąże się z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (w tym wstrząsu anafilaktycznego), jak również niedogodnościami dla chorego takimi jak długi czas leczenia, oraz konieczność pozostawania pod obserwacją po przyjęciu dawki szczepionki [19], [58].

Zestawienie wykorzystania leków stosowanych aktualnie w Polsce (dane na rok 2019) w leczeniu astmy przedstawiono w rozdziale 2.5.2 niniejszej analizy.

### **2.6.1. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W LECZENIU ASTMY**

Status refundacyjny opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu astmy oskrzelowej na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 marca 2021 roku przedstawiono w poniższej tabeli [Tabela 17] [5].



Tabela 17. Zestawienie opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce w leczeniu astmy oskrzelowej [5] (stan na marzec 2021).

Grupa limitowa	Substancja/substancje czynne	Produkty lecznicze	Refundowane wskazania	Poziom odpłatności
<b>PRODUKTY LECZNICZE FINANSOWANE W RAMACH LISTY A1</b>				
<b>197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu</b>	Salbutamolum	Aslumpo <sup>®</sup> , Buventol Easyhaler <sup>®</sup> , Sabumalin <sup>®</sup> , Ventolin <sup>®</sup>	<p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. stany skurczowe oskrzeli w przebiegu <b>astmy oskrzelowej</b> i w odwracalnej obturacji dróg oddechowych; zapobiegawczo przed wysiłkiem fizycznym u pacjentów z astmą wysiłkową, a także przed przewidywanym kontaktem z alergenami wywołującymi zwykle napady duszności; preparat jest szczególnie zalecany w leczeniu astmy o łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim przebiegu pod warunkiem, że jego zastosowanie nie opóźnia rozpoczęcia podawania wziewnych glikokortykosteroidów.</p>	Ryczałt, bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. i kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.
	Fenoterolum	Berotec N 100 <sup>®</sup>	<p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> leczenie objawowe ostrych napadów <b>astmy oskrzelowej</b> oraz innych stanów z odwracalnym zwężeniem dróg oddechowych, np. przewlekłe obturacyjne zapalenie oskrzeli. U pacjentów z napadami astmy oskrzelowej lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), reagującą na leczenie steroidami, należy brać pod uwagę jednoczesne leczenie przeciwzapalne. Zapobieganie napadom astmy wysiłkowej.</p>	Ryczałt, bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. i kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.
<b>197.2, Doustne leki beta-2-</b>	Salbutamolum	Salbutamol Hasco <sup>®</sup>	We wszystkich zarejestrowanych	Ryczałt, bezpłatnie dla chorych >75.



Grupa limitowa	Substancja/substancje czynne	Produkty lecznicze	Refundowane wskazania	Poziom odpłatności
<b>mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego</b>			wskazaniach na dzień wydania decyzji  <b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. stany skurczowe oskrzeli w przebiegu <b>astmy oskrzelowej</b> i w odwracalnej obturacji dróg oddechowych; zapobiegawczo przed wysiłkiem fizycznym u pacjentów z astmą wysiłkową, a także przed przewidywanym kontaktem z alergenami wywołującymi zwykle napady duszności; preparat jest szczególnie zalecany w leczeniu astmy o łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim przebiegu pod warunkiem, że jego zastosowanie nie opóźnia rozpoczęcia podawania wziewnych glikokortykosteroidów.	r.ż. i kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.
<b>198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe</b>	Formoteroli fumaras	Zafiron®, Foradil®	<b>Astma;</b> Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczałt, bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. i kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.
	Formoteroli fumaras dihydricus	Oxodil PPH®		
	Formoterolum	Atimos®, Forastmin®, Formoterol Easyhaler®, Oxis Turbuhaler®, Zafiron®		
	Salmeterolum	Pulmoterol®, Pulveril®, Serevent®, Serevent Dysk®		
<b>199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach</b>	Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler®	<b>Astma;</b> Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczałt, bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. i kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.
	Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris®, Salmex®, Seretide 50®, Seretide Dysk 100®		
<b>199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach</b>	Beclometasonum + Formoterolum	Fostex®, Bufomix Easyhaler®, DuoResp Spiromax	<b>Astma;</b> Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczałt, b bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. i kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.
	Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Airbufo Forspiro®, Symbicort Turbuhaler®,		
	Fluticasoni propionas + Salmeterolum	AirFluSal Forspiro®, Asaris®, Comboterol®, Salfлумix Easyhaler®, Salmex®		

Grupa limitowa	Substancja/substancje czynne	Produkty lecznicze	Refundowane wskazania	Poziom odpłatności
<b>199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach</b>	Beclometasonum + Formoterolum	Fostex <sup>®</sup> , Bufomix Easyhaler <sup>®</sup> , DuoResp Spiromax <sup>®</sup> , Symbicort Turbuhaler <sup>®</sup>	<b>Astma</b> ; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczałt, bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. i kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.
	Fluticasoni propionas + Salmeterolum	AirFluSal Forspiro <sup>®</sup> , Asaris <sup>®</sup> , Comboterol <sup>®</sup> , Salflumix Easyhaler <sup>®</sup> , Salmex <sup>®</sup> , Seretide Dysk 500 <sup>®</sup>		
<b>200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole</b>	Budesonidum	Budelin Novolizer 200 <sup>®</sup> , Budesonide Easyhaler <sup>®</sup> , Budezonid LEK-AM <sup>®</sup> , Budiair <sup>®</sup> , Miflonide Breezhaler <sup>®</sup> , Pulmicort Turbuhaler <sup>®</sup> , Ribuspir <sup>®</sup>	<b>Astma</b> ; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczałt, bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. i kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.
	Ciclesonidum	Alvesco <sup>®</sup>	Wskazanie pozarejesacyjne ( <i>off label</i> ) objęte refundacją: wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia	30%
	Fluticasolum	Flixotide <sup>®</sup>	<b>Astma</b> ; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczałt, bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. i kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.
	Mometasonum	Asmanex Twisthaler <sup>®</sup>		
<b>200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach</b>	Budesonidum	BDS N <sup>®</sup> , Benodil <sup>®</sup> , Budixon Neb <sup>®</sup> , Nebbud <sup>®</sup> , Pulmicort <sup>®</sup> ,	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Ryczałt, bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. i kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.
			<b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. leczenie: <b>astmy</b> , gdy stosowanie inhalatorów ciśnieniowych lub proszkowych jest niezadowalające lub niewłaściwe; ciężkiego pseudokrupu (ostrego podgłośniowego zapalenia krtani) w czasie hospitalizacji; zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), gdy stosowanie budesonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji jest właściwe; lek nie jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia objawów ostrego ataku astmy lub stanu astmatycznego i bezdechu.	
			<b>Astma</b> ; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	

Grupa limitowa	Substancja/substancje czynne	Produkty lecznicze	Refundowane wskazania	Poziom odpłatności
<b>200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach</b>	Budesonidum	BDS N®, Benodil®, Budixon Neb®, Pulmicort®	<p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. leczenie: <b>astmy</b>, gdy stosowanie inhalatorów ciśnieniowych lub proszkowych jest niezadowolające lub niewłaściwe; ciężkiego pseudokrupu (ostrego podgłośniowego zapalenia krtani) w czasie hospitalizacji; zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), gdy stosowanie budesonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji jest właściwe; lek nie jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia objawów ostrego ataku astmy lub stanu astmatycznego i bezdechu.</p> <p><b>Astma;</b> Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli</p>	<p>Ryczałt, bezpłatnie dla chorych &gt;75. r.ż. i kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.</p>
	Fluticasoni propionas	Flutixon Neb®	<p><b>Astma;</b> Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli</p>	
	Fluticasonium	Flixotide®	<p><b>Astma;</b> Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli</p>	
<b>200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach</b>	Budesonidum	BDS N®, Benodil®, Budixon Neb®, Nebbud®, Pulmicort®	<p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. leczenie: <b>astmy</b>, gdy stosowanie inhalatorów ciśnieniowych lub proszkowych jest niezadowolające lub niewłaściwe; ciężkiego pseudokrupu (ostrego podgłośniowego zapalenia krtani) w czasie hospitalizacji; zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), gdy stosowanie budesonidu w postaci zawiesiny do</p>	<p>Ryczałt, bezpłatnie dla chorych &gt;75. r.ż. i kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.</p>

Grupa limitowa	Substancja/substancje czynne	Produkty lecznicze	Refundowane wskazania	Poziom odpłatności
			nebulizacji jest właściwe; lek nie jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia objawów ostrego ataku astmy lub stanu astmatycznego i bezdechu	
			<b>Astma</b> ; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	
	Fluticasonum	Flixotide®, Flixotide® Dysk	<b>Astma</b> ; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczałt, bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. i kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.
<b>201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu</b>	Fenoterolum + Ipratropii bromidum	Berodual®, Berodural N®	<b>Astma</b> ; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczałt, bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. i kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.
			Wskazanie pozarejesracyjne ( <i>off label</i> ) objęte refundacją: mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek	
	Ipratropii bromidum	Atrodii®, Atrovent®, Antrovent N®	<b>Astma</b> ; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczałt, bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. i kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.
			Wskazanie pozarejesracyjne ( <i>off label</i> ) objęte refundacją: mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek	
<b>203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu</b>	Theophyllinum	Euphyllin long®, Theospirex retard®, Theovent 300®	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji  <b>Zarejestrowane wskazania:</b> zapobieganie i leczenie zaburzeń oddechowych spowodowanych zwężeniem dróg oddechowych (skurcz oskrzeli) w przebiegu <b>astmy oskrzelowej</b> i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Preparaty teofiliny o	Ryczałt, bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. we wskazaniach objętych refundacją.

Grupa limitowa	Substancja/substancje czynne	Produkty lecznicze	Refundowane wskazania	Poziom odpłatności
			zmodyfikowanym uwalnianiu nie są przeznaczone do leczenia doraźnego stanu astmatycznego (ciężkiego napadu astmy oskrzelowej) lub nagłego skurczu oskrzeli (napady duszności spowodowane zwężeniem oskrzeli). Teofiliny nie należy stosować jako leku pierwszego wyboru w leczeniu astmy u dzieci.  Wskazanie pozarejesacyjne ( <i>off label</i> ) objęte refundacją: bradykardia u dzieci do 18 roku życia	
<b>204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych</b>	Montelukastum	Asmenol®, Astmodil®, Milukante®, Monkasta®, Montelukast Bluefish®, Montelukast Sandoz®, Orilukast®, Promonta®, Romilast®	<b>Astma;</b> Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%, bezpłatnie dla kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.
<b>82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison</b>	Prednisonum	Encorton®	Nowotwory złośliwe.	Bezpłatny do limitu.
			We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji  <b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. beryloza, zespół Löfflera, zachyłkowe zapalenie płuc, objawowa sarkoidoza, piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym), <b>astma oskrzelowa.</b>  Wskazanie pozarejesacyjne ( <i>off label</i> ) objęte refundacją: [1] eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; [2] miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); [3] obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż	Ryczałt, bezpłatnie dla kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją.

Grupa limitowa	Substancja/substancje czynne	Produkty lecznicze	Refundowane wskazania	Poziom odpłatności
			określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku.	
<b>82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon</b>	Prednisolonum	Predasol®, Encortolon®	<p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. choroby układu oddechowego: beryloza, zespół Lofflera nie poddający się leczeniu innymi środkami, zachyłkowe zapalenie płuc, objawowa sarkoidoza, piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwprątkowym), <b>astma oskrzelowa</b>.</p> <p>Wskazanie pozarejestrowane (<i>off label</i>) objęte refundacją: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia.</p>	Ryczałt, bezpłatny dla kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją
<b>82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu</b>	Methylprednisolonum	Medrol®, Meprelon®	<p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. choroby alergiczne - leczenie ciężkich chorób alergicznych, w przypadku, kiedy inne metody leczenia są nieskuteczne: sezonowe lub całoroczne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa; choroba posurowicza; <b>astma oskrzelowa</b>;</p>	Ryczałt, bezpłatny dla kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Grupa limitowa	Substancja/substancje czynne	Produkty lecznicze	Refundowane wskazania	Poziom odpłatności
			reakcja nadwrażliwości na leki; wyprysk kontaktowy; atopowe zapalenie skóry.	
<b>PRODUKTY LECZNICZE FINANSOWANE W RAMACH PROGRAMÓW LEKOWYCH (LISTA B)</b>				
<b>1102.0, Omalizumabum</b>	Omalizumabum	Xolair®	Finansowany w ramach programów lekowych: B.44. <b>Leczenie ciężkiej astmy alergicznej</b> IGE zależnej (ICD10 J45.0) <b>oraz ciężkiej astmy eozynofilowej</b> (ICD10 J45). B.107. Leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD10: I50.1)	Bezpłatny
<b>1167.0, Mepolizumab</b>	Mepolizumabum	Nucala®	Finansowany w ramach programu lekowego: B.44. <b>Leczenie ciężkiej astmy alergicznej</b> IGE zależnej (ICD10 J45.0) <b>oraz ciężkiej astmy eozynofilowej</b> (ICD10 J45).	
<b>1199.0, Benralizumab</b>	Benralizumab	Fasenra®	Finansowany w ramach programu lekowego: B.44. <b>Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IGE zależnej</b> (ICD10 J45.0) <b>oraz ciężkiej astmy eozynofilowej</b> (ICD10 J45).	

Zestawienie leków wymienianych w wytycznych praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*), które nie są finansowane ze środków publicznych i/ lub dostępne w Polsce przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 18. Zestawienie leków wymienianych w wytycznych praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*), które nie są finansowane ze środków publicznych i/ lub dostępne w Polsce (stan na marzec 2021)**

Terapia (przykłady produktów lecniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	
<b>PRDUKTY DOSTĘPNE (FINANSOWANE ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH) W POLSCE, NIEREFUNDOWANE WE WSKAZANIU ASTMA</b>		
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE I IMMUNOMODULUJĄCE, CYTOSTATYKI, ANTYMETABOLITY, ANALOGI KWASU FOLIOWEGO		
<b>Metotreksat</b> (np. Ebetrexat <sup>®</sup> , Metotab <sup>®</sup> , Methotrexat- Ebewe <sup>®</sup> , Trexan <sup>®</sup> , Metex <sup>®</sup> , Namaxir <sup>®</sup> , Methofill <sup>®</sup> , Metotreksat Accord <sup>®</sup> )	<p style="text-align: center;"><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p><b>Wskazania <i>off-label</i> objęte refundacją: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;</b> sarkoidoza w przypadkach inne niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc w przypadkach inne niż określone w ChPL;</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt oraz bezpłatnie dla chorych &gt;75. r.ż. we wskazaniach objętych refundacją</p>	<p style="text-align: center;"><b>Zarejestrowane wskazania:</b></p> <p>m.in, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów; wielostawowych postaci ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (JIA), jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) okazało się nieskuteczne; ciężkiej, odpornej na leczenie łuszczycy, prowadzącej do niepełności, w której nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia (PUVA) czy retinoidy oraz ciężka łuszczycza stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów) u dorosłych pacjentów; łagodnej do umiarkowanej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami u dorosłych pacjentów opornych na leczenie lub nietolerujących tiopuryny.</p>
	<p style="text-align: center;"><b>Finansowane wskazanie:</b> Katalog chemioterapii (C.41).</p> <p style="text-align: center;"><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p>	
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE, INHIBITORY KALCYNEURYN		
<b>Cyklosporyna</b> (np. Cycloaid <sup>®</sup> , Equoral <sup>®</sup> , Sandimmun <sup>®</sup> , Sandimmun Neoral <sup>®</sup> )	<p style="text-align: center;"><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><b>Wskazania <i>off-label</i> objęte refundacją:</b> [1] choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; [2] aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek.</p> <p style="text-align: center;"><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt.</p>	<p style="text-align: center;"><b>Zarejestrowane wskazania:</b></p> <p>m.in. endogenne zapalenie błony naczyniowej oka. Leczenie zagrażającego utratą wzroku, zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne było nieskuteczne lub powodowało nieakceptowalne działania niepożądane. Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behceta z nawracającymi reakcjami zapalnymi, obejmującymi siatkówkę u pacjentów bez objawów neurologicznych. Zespół nerczycowy. Steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy, wywołany przez pierwotne choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych. Lek może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów. Reumatoidalne zapalenie stawów. Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów. Łuszczycza. Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane. Atopowe zapalenie skóry. Ciężkie atopowe zapalenie skóry u pacjentów wymagających leczenia ogólnego.</p>
	<p style="text-align: center;"><b>Finansowane wskazanie:</b> Katalog chemioterapii (C.10).</p> <p style="text-align: center;"><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny.</p>	
INNE LEKI STOSOWANE W CHOROBACH OBTURACYJNYCH DRÓG ODDECHOWYCH PODAWANE DROGĄ WZIEWNĄ, LEKI PRZECIWCHELINERGICZNE		



Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	
<b>Tiotropium</b> (np. Srivasso®, Spiriva®)	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1&lt;50% oraz ujemną próbą rozkurczową</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt oraz bezpłatnie dla chorych &gt;75. r.ż. we wskazaniach objętych refundacją.</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p>
	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> 30% oraz bezpłatnie dla chorych &gt;75. r.ż. we wskazaniach objętych refundacją.</p>	
<b>Glikopironium</b> (np. Seebri Breezhaler®)	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> 30% oraz bezpłatnie dla chorych &gt;75. r.ż. we wskazaniach objętych refundacją.</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> Podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p>
<b>Umeklidyna</b> (np. Incruse Ellipta®)	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> 30% oraz bezpłatnie dla chorych &gt;75. r.ż. we wskazaniach objętych refundacją.</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> Podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p>
<b>LEKI PRZECIWBAKTERYJNE DO STOSOWANIA OGÓLNEGO, MAKROLIDY, AZYTROMYCINA</b>		
<b>Azytromycyna</b> (Azimycin®, AzitroLEK® 500, Macromax®)	<p><b>Finansowane wskazania:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><b>Wskazania off-label objęte refundacją:</b> mukowiscydoza.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> 50%</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. leczenie niżej wymienionych zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę. Zakażenia dolnych dróg oddechowych: ostre zapalenie oskrzeli, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, lekkie do umiarkowanie ciężkiego zapalenie płuc, w tym śródmiąższowe. Zakażenia górnych dróg oddechowych: bakteryjne zapalenie gardła, zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie zatok. Ostre zapalenie ucha środkowego. Zakażenia skóry i tkanek miękkich: rumień wędrujący (<i>Erythema migrans</i> - pierwszy objaw boreliozy z Lyme), róża, liszajec, wtórne ropne zapalenie skóry; trądzik pospolity o umiarkowanym nasileniu (wyłącznie u dorosłych i tylko tabl. powł. 500 mg). Niepowikłane zapalenie szyjki macicy i cewki moczowej wywoływane przez <i>Chlamydia trachomatis</i>.</p>
<b>PRODUKTY NIEDOSTĘPNE (NIEFINANSOWANE ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH) W POLSCE</b>		
<b>Sole złota</b>	Niefinansowane ze środków publicznych w Polsce - koniec dopuszczenia do obrotu	

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<b>Aklidyna</b>	Substancja nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce
SULFONAMIDY, POCHODNE MOCZNIKA	
<b>Terbutalina</b>	Substancja nie jest dostępna ani finansowana ze środków publicznych w Polsce
LEKI STOSOWANE W CHOROBYCH OBTURACYJNYCH DRÓG ODDECHOWYCH, ANTAGONIŚCI RECEPTORA LEUKOTRIENOWEGO	
<b>Zafirlukast</b> (Accolate®)	Substancja nie jest dostępna ani finansowana ze środków publicznych w Polsce
INNE LEKI STOSOWANE W CHOROBYCH OBTURACYJNYCH DRÓG ODDECHOWYCH DO STOSOWANIA WEWNĘTRZNEGO	
<b>Aminofilina</b>	Substancja nie jest dostępna ani finansowana ze środków publicznych w Polsce
<b>Nedokromil</b>	
<b>Kromoglikan</b> (np. Polcrom®, Allegrocrom®)	
LEKI BIOLOGICZNE	
<b>Reslizumab</b> (Cinquaero®)	Substancja nie jest dostępna ani finansowana ze środków publicznych w Polsce
<b>Dupilumab</b> (Dupixent®)	

Źródło: opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r. oraz stron internetowych <https://indeks24.pl> oraz <http://www.sluzbazdrowia.com.pl> [3], [4], [5].

**Złożony produkt leczniczy Trimbow® nie jest obecnie refundowany w analizowanym wskazaniu.** Jest on natomiast obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych (poziom odpłatności: 30%) w ramach listy A1 (grupa limitowa: 199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych.

## **2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)**

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych; przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono polskie i światowe wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia astmy oskrzelowej u dorosłych [Tabela 19].

**Tabela 19. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia astmy oskrzelowej u dorosłych (stan na marzec 2021).**

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia
[35]	Republika Czeska	Czeskie Towarzystwo Pulmonologii i Alergologii ( <i>Czech Pneumology and Phthiaseology Society, CPTS</i> )	2017	<p>Standardowa strategia terapeutyczna uzależniona od stopnia ciężkości astmy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jako leczenie początkowe zwykle rekomendowane są niskie dawki ICS, w przypadku pacjentów z cięższymi objawami dopuszczalne jest jednak także rozpoczęcie terapii od umiarkowanych do wysokich dawek lub leczenie skojarzone (w tym ustalone kombinacje ICS + LABA),</li> <li>- jeśli osiągnięcie kontroli astmy przy niskich i średnich dawkach ICS jest trudne, zaleca się stosowanie kombinacji innych leków, zamiast zwiększania dawki ICS, w stopniu 4 astmy można opcjonalnie dodać do terapii tiotropium (LAMA);</li> <li>- stała kombinacja niskich dawek ICS z formoterolem może być stosowana jako lek łagodzący zamiast SABA/FABA (szybko działających agonistów <math>\beta_2</math>) i/lub krótko działającego antagonisty receptora muskarynowego (SAMA),</li> <li>- po osiągnięciu i utrzymaniu pełnej kontroli (co najmniej 3 miesiące), należy dołożyć starań, aby stopniowo zmniejszyć dawki przyjmowanych leków, a następnie zalecane jest staranne monitorowanie aktywności choroby, <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przypadku astmy alergicznej dopuszczalne jest tylko sezonowe leczenie zapobiegawcze,</li> </ul> </li> <li>- w przypadku trudności w osiągnięciu kontroli choroby, przed decyzją o intensyfikacji terapii, zaleca się: ocenę techniki inhalacji, środowiska życia i pracy oraz poziom zastosowania się pacjenta do zarekomendowanych środków ostrożności oraz ocenę kontroli chorób współistniejących,</li> <li>- w przypadku dalszych trudności lub braku możliwości kontroli choroby zaleca się skierowanie pacjenta do ośrodka specjalistycznego w celu konsultacji diagnozy, zwłaszcza gdy rozważa się długotrwałe ogólnoustrojowe leczenie GKS.</li> </ul> <p>Terapia fenotypowo-specyficzna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u każdego pacjenta ze zweryfikowanymi i klinicznie istotnymi alergiami, szczególnie w astmie o łagodnym przebiegu, rozważyć należy immunoterapię alergenową; należy zwrócić uwagę, iż nie jest ona, alternatywą dla farmakoterapii astmy i może zostać przeprowadzona jedynie w przypadku pełnej kontroli choroby,</li> <li>- w przypadku braku możliwości uzyskania kontroli choroby, szczególnie u pacjentów z diagnozą lub podejrzeniem ciężkiej, lekoopornej, eozynofilowej astmy alergicznej, chorzy powinni zostać skierowani do specjalistycznego ośrodka w celu podjęcia leczenia biologicznego przy użyciu przeciwciał anti-IgE (omalizumab), ewentualnie terapii przeciwgrzybiczej,</li> <li>- w przypadku niedostatecznej kontroli choroby i towarzyszącej znacznej nadreaktywności oskrzeli możliwe jest także leczenie metodą termoplastyki oskrzelowej,</li> <li>- w przypadku ciężkich postaci choroby możliwe jest także (w zakresie leczenia w ośrodku specjalistycznym) podjęcie decyzji o zastosowaniu dużych dawek doustnych GKS, metotreksatu lub mepolizumabu.</li> </ul>
[36]	Szwajcaria	Szwajcarskie Towarzystwo Oddechowe (ang. <i>Swiss Respiratoey Society, SRC</i> )	2018	<p><b>Stopień 1: Lek podawany doraźnie w formie wziewnej (i jeśli to konieczne ICS w niskiej dawce):</b> preferowaną opcją do szybkiego łagodzenia objawów astmy są SABA (poziom dowodów :A); leczenie astmy za pomocą wyłącznie tej grupy leków powinno być ograniczone do stosowania u pacjentów z okazjonalnymi, krótkotrwałymi objawami w ciągu dnia (bez objawów nocnych) i prawidłowej czynności płuc; jako terapia doraźna nie powinna być stosowana monoterapia SABA.</p> <p><b>Stopień 2: Jeden lek kontrolujący w niskiej dawce + leki stosowane doraźnie:</b> Jako standardowa terapia w celu kontroli choroby rekomendowane jest wykorzystanie niskich dawek ICS oraz doraźnych SABA (poziom dowodów : A); LTRA, stanowią ważną alternatywę dla ICS u pacjentów, którzy nie chcą stosować tego typu leków, którzy doświadczają poważnych działań niepożądanych lub u pacjentów z współistniejącym alergicznym nieżytem nosa (poziom dowodów: B).</p> <p><b>Stopień 3: Jeden lub dwa leki kontrolujące + leki stosowane doraźnie:</b> istnieją dwie preferowane opcje, z których pierwszą jest</p>

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia
				<p>połączenie niskiej dawki ICS oraz LABA jako leczenia podtrzymującego z SABA podawanymi doraźnie; jeżeli dołączony zostanie formoterol, wraz z ICS, powinien być on podawany w ramach leczenia podtrzymującego i doraźnego (poziom dowodów: A),</p> <p><u>Stopień 4: Dwa lub więcej leków kontrolujących objawy choroby + leki stosowane doraźnie:</u> w przypadku osób z <math>\geq 1</math> zaostrzeniami w poprzednim roku, preferowanym rozwiązaniem jest połączenie małej dawki ICS/ formoterolu jako leczenia podtrzymującego i łagodzącego (poziom dowodów: A); należy zwrócić uwagę, iż zwiększenie dawki ICS nie stanowi skutecznej drogi uzyskania kontroli objawów choroby (poziom dowodów: A), jak również zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych; dodatkowo tiotropium (5 <math>\mu</math>g / dzień) lub inny LAMA, mogą być stosowane jako terapia dodatkowa u pacjentów z zaostrzeniami w wywiadzie (poziom dowodów: A),</p> <p><u>Stopień 4: Opieka specjalistyczna i/lub leczenie uzupełniające:</u> u pacjentów z utrzymującymi się objawami lub zaostrzeniami pomimo leczenia rozważyć można omalizumab (poziom dowodów: A), tiotropium (5 <math>\mu</math>g / dzień) (poziom dowodów: B), dodatkowe leczenie anty-IL-5 (np. mepolizumab) u chorych z ciężką astmą eozynofilową (poziom dowodów: B), niskie dawki doustnych GKS (poziom dowodów: D) lub termoplastykę oskrzeli (poziom dowodów: B).</p> <p>Definicje poziomu dowodów:                      A – dane z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych; bogate źródło danych;                      B - dane z zrandomizowanych, kontrolnych badań klinicznych; ograniczone źródło danych;                      C – dane z badań nierandomizowanych i obserwacyjnych,                      D – dane oparte na konsensusie ekspertów.</p>
[37], [38], [107]	Francja	Francuskojęzyczne Towarzystwo Pulmonologiczne (fr. <i>Societe de Pneumologie Langue rancaise, SPLF</i> )	2015, 2020	<p><u>Terapia rekomendowana w zaostrzeniach astmy obejmuje:</u></p> <p>- SABA podawane doraźnie, jako terapia ratunkowa - zalecane jest podawanie 10 dawek wziewnych lub 1 mg, przy czym wykorzystać można także komorę inhalacyjną; należy także zwrócić uwagę, iż powtarzająca się potrzeba zastosowania leczenia ratunkowego częściej niż 1-2 razy dziennie jest sygnałem, który powinien doprowadzić do weryfikacji i ewentualnie zmiany terapii kontrolującej (poziom dowodów; A-B); nebulizacja może być zastosowana w leczeniu domowym w sytuacjach wyjątkowych, wobec pacjentów z najcięższym przebiegiem choroby; jako rozwiązanie tymczasowe (np. przed transportem medycznym) zastosować można także podskórne wstrzyknięcie terbutaliny,</p> <p>- ICS – ze względu na brak udowodnionej skuteczności, nie jest rekomendowane podwyższanie dawki ICS w celu kontroli objawów choroby; jednocześnie jednak tymczasowe zwiększenie dawek tych leków jest uzasadnione w celu zatrzymania progresji ciężkiego zaostrzenia, musi być ona jednak zastosowana na jego wczesnym etapie (poziom dowodów: B), strategia polegająca na czterokrotnym zwiększeniu dawki ICS lub jej przejściowe (7-14 dni) zwiększenie (np. budesonid 500–1600 g / dobę) pomagają znacznie ograniczyć stosowanie ogólnoustrojowych GKS u pacjentów z istotnym spadkiem PEF oraz ostrym pogorszeniem objawów (poziom dowodów: A-B); należy jednak zwrócić uwagę, iż strategia związana z podwyższaniem dawki ICS powinna być stosowana jedynie u chorych przyjmujących na co dzień niskie dawki ICS oraz, jeżeli podstawową strategię leczenia stanowi skojarzenie ICS i LABA, w przypadku, kiedy ICS łączony jest z formoterolem zaleca się natomiast ograniczenie maksymalnych dziennych dawek formoterolu do 72 g / dzień aby zapobiec wystąpieniu zdarzeń niepożądanych (poziom dowodów: A); jeśli ustalona kombinacja leczenia podstawowego zawiera inny LABA, dawki ICS należy zwiększyć za pomocą innego systemu ich podawania (poziom dowodów: B);</p> <p>- krótkotrwałe (doustne) podawanie GKS systemowych - zazwyczaj jest 40–50 mg/dobę (maksymalnie do 50 mg) prednizonu lub prednizolonu przez 5–7 dni; krótkotrwałe podawanie doustnych GKS należy rozpocząć: gdy reakcja kliniczna na zwiększenie dawki</p>

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia
				<p>leku kontrolującego objawy i doraźnej terapii ratunkowej przez 48–72 godzin jest niewystarczająca, gdy nastąpi gwałtowne pogorszenie się wskaźnika PEF lub FEV<sub>1</sub>, gdy u pacjenta występowały wcześniej ciężkie zaostrzenia z nagłym nasileniem objawów (poziom dowodów: A),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- terapia tlenowa jest zalecana w celu utrzymania wartości SpO<sub>2</sub> większej niż 92%.</li> </ul> <p><u>W przypadku niekontrolowanego przebiegu choroby zalecane jest:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wobec pacjentów nieleczonych: rekomendowana jest niska dawka ICS (poziom dowodów: A),</li> <li>- wobec pacjentów leczonych ICS (beklometazon 200–1000 g/dobę lub równoważnik): dodatkowym leczeniem pierwszego rzutu jest dodanie LABA (poziom dowodów: B), przy czym, w przypadku niewystarczającej kontroli dawkę ICS można zwiększyć; należy zwrócić uwagę, iż zastosowanie urządzenia do inhalacji łączącego ICS i LABA jest tak samo skuteczne, jak oddzielne podawanie tych dwóch terapii, zapewniając jednocześnie, iż LABA nie zostanie zastosowany w monoterapii, przy odstawieniu ICS; wobec pacjentów z dobrą percepcją własnych objawów zaleca się przepisywanie ustalonej kombinacji (budezonid lub beklometazon / formoterol) leków kontrolujących objawy choroby, z założeniem możliwości podania dodatkowych dawek doraźnych (poziom dowodów: A, opinia eksperta); w leczeniu skojarzonym z ICS zastosować można także montelukast, choć substancja ta (w skojarzeniu z ICS) ma niższą skuteczność w zakresie kontroli objawów choroby, w podrównaniu do beta<sub>2</sub>-mimetyków; ten schemat podawania nie jest natomiast możliwy w przypadku kombinacji zawierających salmeterol; u pacjentów leczonych średnimi lub wysokimi dawkami ICS dostępne są 2 rekomendowane opcje terapeutyczne: teofilina o przedłużonym uwalnianiu lub antagoniści receptora leukotrienowego (montelukast), przy czym w przypadku braku poprawy zalecana jest konsultacja specjalistyczna (poziom dowodów: D), aktualnie nie stosuje się długo działających leków antycholinergicznym (LAMA) w tym wskazaniu;</li> <li>- pacjenci stosujący wysokie dawki ICS + 2 inne leki kontrolujące objawy choroby: rekomendowane jest krótkotrwałe, doustne podawanie systemowych GKS; po konsultacji specjalistycznej możliwe jest ewentualne wprowadzenie długoterminowego stosowania GKS doustnych (przy określaniu minimalnej dawki zapewniającej utrzymanie kontroli objawów, biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka) (poziom dowodów: C); alternatywę stanowi podanie omalizumabu (poziom dowodów: B); dodatkowo rozważyć można ewentualnie zastosowanie terapii celowanej;</li> </ul> <p>W okresie pandemii Sars-CoV-2 zalecane jest utrzymywanie leczenia podtrzymującego w dawkach wymaganych do osiągnięcia najlepszej kontroli astmy, niezależnie od jej ciężkości.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> opary na systemie GRADE</p>
[39]	Wielka Brytania	<i>British Thoracic Society</i>	2014	<p><u>W łagodnych, napadowych postaciach astmy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rekomendowane jest doraźne stosowanie SABA (stopień rekomendacji: A, B, D), należy jednak zwrócić uwagę, iż w przypadku konieczności częstego stosowania tej formy terapii zalecane jest ponowne badanie i modyfikacja terapii w celu poprawy kontroli objawów choroby;</li> </ul> <p><u>Terapia początkowa, mająca na celu kontrolę objawów choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rekomendowane są ICS (stopień rekomendacji: A), dotyczy to szczególnie chorych u których: w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpił atak astmy (stopień rekomendacji: B, C), używających doraźnych SABA 3 razy w tygodniu (stopień rekomendacji: B), wykazujących objawy choroby przynajmniej 3 razy w tygodniu (stopień rekomendacji: B) oraz doświadczających objawów nocnych raz w tygodniu (stopień rekomendacji: B, C),</li> <li>- rekomendowana dawka początkowa ICS wynosi 400µg, przy czym stosować należy najniższą możliwą dawkę pozwalającą na</li> </ul>

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia
				<p>kontrolę objawów choroby (stopień rekomendacji: A);</p> <p>- innymi środkami zalecanymi w celu uzyskania i utrzymania kontroli choroby są: antagoniści receptora leukotrienowego, kromoglikan i nedokromil sodu, oraz teofilina.</p> <p><b>Początkowa terapia dodatkowa (ang. <i>add on</i>):</b></p> <p>- terapią pierwszego wyboru jest LABA (stopień rekomendacji: A, B), jeżeli kontrola objawów choroby pozostaje nieoptymalizowana należy podwyższyć dawkę ICS (do 800 µg/dobę) (stopień rekomendacji: D),</p> <p>- należy zwrócić uwagę, iż w zakresie formy podania rekomendowane jest wykorzystanie produktów w zawierających skojarzenie kilku substancji (np. ICS + długo LABA), co podwyższa prawdopodobieństwo prawidłowego stosowania terapii przez pacjentów jak również pozwala mieć pewność, iż β<sub>2</sub> – mimetyk nie jest stosowany bez ICS.</p> <p><u>Terapia rekomendowana wobec pacjentów, u których, pomimo stosowania średnich dawek ICS + terapii dodatkowej (LABA), nie została uzyskana kontrola objawów choroby:</u></p> <p>- zwiększenie dawki ICS do 2000 mikrogramów / dobę,</p> <p>- antagoniści receptora leukotrienowego,</p> <p>- teofilina,</p> <p>- doustne leki z grupy agonistów receptorów β<sub>2</sub> o powolnym uwalnianiu (należy zachować ostrożność u pacjentów długotrwale przyjmujących leki z grupy β<sub>2</sub>-mimetyków).</p> <p>Wydaje się, że leki z grupy LAMA są równie skuteczne jak salmeterol (LABA) i możliwe jest osiągnięcie korzyści z dodania tiotropium do ICS i salmeterolu u pacjentów z utrzymującymi się objawami astmy. Niezbędne są długoterminowe badania w celu potwierdzenie tego efektu.</p> <p>Wobec pacjentów, u których nie zostanie uzyskana kontrola objawów choroby zaleca się długoterminowe stosowanie doustnych GKS (prednizolon), przy stałej kontroli w celu wykrycia potencjalnych działań niepożądanych. Inne opcje terapeutyczne, jakie należy rozważyć w tej grupie pacjentów obejmują: omalizumab, leczenie immunosupresyjne (np. metotreksat, cyklosporyna A, sole złota), przy czym nie jest rekomendowana immunoterapia podawana drogą podskórną lub podjęzykową (stopień rekomendacji: B). Dodatkowo, u pacjentów, u których nie uzyskuje się kontroli objawów choroby, pomimo optymalnej strategii terapeutycznej, rozważyć można termoplastykę oskrzeli (stopień rekomendacji: A).</p> <p><u>Definicje stopni rekomendacji</u> określone były w oparciu o ocenę poziomu dowodów wykonywaną zgodnie z następującym schematem:</p> <p>1** - wysokiej jakości przeglądy systematyczne z meta-analizą, obejmujące badania RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu (ang. <i>risk of bias</i>),</p> <p>1* - dobrej jakości przeglądy systematyczne z meta-analizą lub bez lub badania RCT o niskim ryzyku błędu (ang. <i>risk of bias</i>),</p> <p>1 - przeglądy systematyczne z meta-analizą lub bez niej RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu (ang. <i>risk of bias</i>),</p> <p>2** - wysokiej jakości przeglądy systematyczne obejmujące badania z grupą kontrolną oraz badania typu <i>case control</i> o niskim ryzyku błędu, z wysokim prawdopodobieństwem opisujące zależność przyczynowo-skutkową,</p> <p>2* - badanie kohortowe lub typu <i>case control</i> o niskim ryzyku błędu, z umiarkowanym ryzykiem, że opisana relacja nie stanowi zależności przyczynowo-skutkowej,</p> <p>2 - badanie kohortowe lub typu <i>case control</i> o niskim ryzyku błędu, z wysokim ryzykiem, że opisana relacja nie stanowi zależności przyczynowo-skutkowej</p>



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia
				<p>3 – badania nieanalityczne, tj. opisy przypadku/ serii przypadków, 4 – opinia eksperta.</p> <p>Stopnie rekomendacji przypisywano zgodnie z następującym schematem:            A – przynajmniej jedna meta-analiza, przegląd systematyczny lub badanie RCT na poziomie 1**, możliwe do bezpośredniej aplikacji w analizowanej populacji lub dane pochodzące w większości z badań na poziomie 1* możliwe do bezpośredniej aplikacji w analizowanej populacji oraz o generalnie spójnych wynikach,            B – dane pochodzące z badań na poziomie 2** możliwe do bezpośredniej aplikacji w analizowanej populacji oraz o generalnie spójnych wynikach lub dane ekstrapolowane z badań na poziomie 1** lub 1*,            C – dane pochodzące z badań na poziomie 2* możliwe do bezpośredniej aplikacji w analizowanej populacji oraz o generalnie spójnych wynikach lub dane ekstrapolowane z badań na poziomie 2**            D – dane z badań na poziomie 3/ 4 lub ekstrapolacja danych z badań na poziomie 2*</p>
[40], [41]	Kanada	<i>Canadian Thoracic Society</i>	2012	<p>Nie jest rekomendowane rutynowe stosowanie terapii opartej na badaniu FeNO ( stopień rekomendacji: 2B).</p> <p>Regularna, częsta (w przypadku SABA &gt;3 razy w tygodniu) potrzeba stosowania leczenia doraźnego wymaga ponownej oceny stanu zdrowia chorego w celu zidentyfikowania przyczyn złej kontroli astmy (konsensus).</p> <p>Wprowadzenie leczenia wspomagającego zalecane jest wobec pacjentów przyjmujących niskie dawki ICS, u których nie jest osiągnięty satysfakcjonujący poziom kontroli objawów choroby (stopień rekomendacji: 1A). Rekomendowaną opcją terapeutyczną są LABA (stopień rekomendacji: 1A). Opcje alternatywne obejmują zastosowanie leków z grupy antagonistów receptora leukotrienowego i/lub podwyższenie dawki ICS (stopień rekomendacji: 1A).</p> <p>Terapia skojarzona ICS i LABA, stosowana zamiast SABA, nie jest zalecana jako leczenie doraźne u chorych z łagodną astmą przerywaną, wobec których nie jest stosowane kontrolujące leczenie podtrzymujące (stopień rekomendacji: 1 B).</p> <p>Jako środek łagodzący do podawania pacjentom z łagodną postacią choroby, którzy nie przyjmują leczenia podtrzymującego, rekomendowane są SABA, zamiast LABA w monoterapii (stopień rekomendacji: 1A) lub skojarzeniu z ICS (stopień rekomendacji: 1B). U osób ze skłonnością do zaostrzeń, z umiarkowaną astmą oraz słabą kontrolą objawów, leczonych terapią skojarzoną LABA i ICS, sugeruje się stosowanie budesonidu/ formoterolu jako leku łagodzącego, przy zachowaniu stosowanej terapii podtrzymującej (stopień rekomendacji:2B).</p> <p>W przypadku chorych z astmą o łagodnym przebiegu, w początkowych fazach utraty kontroli objawów, zamiast przerywanych dawek ICS, zalecane jest ich systematyczne (codzienne) stosowanie (stopień rekomendacji:1B). Rekomendowane jest jednak stosowanie minimalnej możliwej dawki (stopień rekomendacji: 1B). Jeżeli utrata kontroli objawów zostanie zaobserwowana u chorych przyjmujących ICS jako terapię podtrzymującą nie jest zalecane zwiększanie (podwajanie) codziennej dawki tych leków (stopień rekomendacji:2B). U pacjentów z historią ciężkich zaostrzeń (w ciągu ostatniego roku), wymagających doustnych GKS, w przypadku utraty kontroli objawów rekomenduje się jednak zwiększenie dawki podtrzymującej 4 lub 5-krotnie przez 7 do 14 dni (stopień rekomendacji: 2C). W przypadku ostrej utraty kontroli astmy u chorych nieleczonych lub przyjmujących ICS w ramach terapii podtrzymującej zalecane jest zwiększenie dawki budesonidu/ formoterolu na 7-14 dni (stopień rekomendacji: 2B). U pacjentów, u których istnieje skłonność do zaostrzeń pomimo utrzymywania stałej dawki flutykazonu / salmeterolu lub mometazonu/ formoterolu, sugeruje się ≥4-krotne zwiększenie dawki ICS przez 7 do 14 dni, lub rozważenie podania ogólnoustrojowych GKS (konsensus).</p>



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia														
				<p>Dodawanie systemowych GKS do strategii terapii nie jest rekomendowane jako działanie rutynowe. Jest ono jednak zalecane w przypadku chorych, u których w ostatnim czasie wystąpiły ostre zaostrzenia, a którzy nie odpowiadają na leczenie LABA (stopień rekomendacji: 2C). Dawka ogólnoustrojowych GKS powinna być dobierana indywidualnie, przy czym rekomendowana jest dawka mieszcząca się w zakresie 30-50 mg/dobę. Każde wykorzystanie doustnych GKS związane z gwałtownym zaostrzeniem choroby powinno być związane z późniejszą weryfikacją ewentualnej terapii podtrzymującej (konsensus).</p> <p>Wszystkie decyzje dotyczące leczenia powinny opierać się na indywidualnych cechach pacjenta (konsensus).</p> <p>Definicje stopni i siły rekomendacji:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Poziom rekomendacji/ opis</th> <th>Jakość metodologiczna wykorzystanych informacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1A/ silne zalecenie, dowody wysokiej jakości</td> <td>RCT bez istotnych ograniczeń lub bogate dane z badań obserwacyjnych</td> </tr> <tr> <td>1B/ silne zalecenie, dowody średniej jakości</td> <td>RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, błędy metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych</td> </tr> <tr> <td>1C/ silne zalecenie, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości</td> <td>Badania obserwacyjne lub opisy serii przypadków</td> </tr> <tr> <td>2A/ słabe zalecenie, dowody wysokiej jakości</td> <td>RCT bez istotnych ograniczeń lub bogate dane z badań obserwacyjnych</td> </tr> <tr> <td>2B/ słabe zalecenie, dowody średniej jakości</td> <td>RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, błędy metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych</td> </tr> <tr> <td>2C/ słabe zalecenie, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości</td> <td>Badania obserwacyjne lub opisy serii przypadków</td> </tr> </tbody> </table>	Poziom rekomendacji/ opis	Jakość metodologiczna wykorzystanych informacji	1A/ silne zalecenie, dowody wysokiej jakości	RCT bez istotnych ograniczeń lub bogate dane z badań obserwacyjnych	1B/ silne zalecenie, dowody średniej jakości	RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, błędy metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych	1C/ silne zalecenie, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości	Badania obserwacyjne lub opisy serii przypadków	2A/ słabe zalecenie, dowody wysokiej jakości	RCT bez istotnych ograniczeń lub bogate dane z badań obserwacyjnych	2B/ słabe zalecenie, dowody średniej jakości	RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, błędy metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych	2C/ słabe zalecenie, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości	Badania obserwacyjne lub opisy serii przypadków
Poziom rekomendacji/ opis	Jakość metodologiczna wykorzystanych informacji																	
1A/ silne zalecenie, dowody wysokiej jakości	RCT bez istotnych ograniczeń lub bogate dane z badań obserwacyjnych																	
1B/ silne zalecenie, dowody średniej jakości	RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, błędy metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych																	
1C/ silne zalecenie, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości	Badania obserwacyjne lub opisy serii przypadków																	
2A/ słabe zalecenie, dowody wysokiej jakości	RCT bez istotnych ograniczeń lub bogate dane z badań obserwacyjnych																	
2B/ słabe zalecenie, dowody średniej jakości	RCT z istotnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, błędy metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych																	
2C/ słabe zalecenie, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości	Badania obserwacyjne lub opisy serii przypadków																	
[42]	Brazylia	<i>Brasillian Thoracic Association</i>	2020	<p>Wobec wszystkich pacjentów zalecana jest prewencja oparta na unikaniu czynników indukujących zaostrzenia, wraz z monitorowaniem poziomu kontroli choroby.</p> <p>Jako pierwszy etap terapii farmakologicznej (podawane w razie potrzeby) rekomendowane jest leczenie skojarzone niskimi dawkami ICS i fumaranu formoterolu (opcja preferowana) lub niskich dawek ICS i SABA (opcja alternatywna). Wymienione terapie skojarzone, przyjmowane rutynowo, stanowią także preferowane leczenie na kolejnym etapie, przy czym w tym przypadku opcję alternatywną stanowi podawanie montelukastu (LTRA)/ niskich dawek ICS w skojarzeniu z SABA. Na następnym etapie terapii zalecane jest stosowanie skojarzenia ICS z LABA, przy wykorzystaniu SABA jako leczenia doraźnego. Drugą z preferowanych opcji jest w tym przypadku terapia z wykorzystaniem ICS i fumaranu formoterolu. Opcję alternatywną stanowi natomiast podawanie średnich/niskich dawek ICS, w połączeniu z SABA, ewentualnie, dodatkowo w skojarzeniu z montelukastem. Jako preferowana strategia terapeutyczna na kolejnym etapie intensyfikacji leczenia zalecane są średnie dawki ICS w kojarzeniu z fumaranem formoterolu lub LABA (leczenie podtrzymujące) oraz SABA lub niskie dawki ICS+ fumaran formoterolu (leczenie doraźne). Terapię opcjonalną stanowią natomiast wysokie dawki ICS ze stosowanymi dodatkowo tiotropium lub montelukastem. Jako ostatni etap intensyfikacji leczenia rekomendowane są wysokie dawki ICS w skojarzeniu z LABA oraz tiotropium, jak również terapia anty-IgE, anty-IL5 lub anty-IL4Ra. Leczenie opcjonalne na tym etapie stanowi z kolei doustne podawanie systemowych GKS.</p>														
[48]	Świat (Polska)	Światowa Inicjatywa na	2019	<p><u>Leczenie astmy lekkiej:</u> - jeśli objawy występują &lt;2 razy w miesiącu zalecane jest doraźne stosowanie budesonidu z formoterolem (wskazanie</p>														

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia												
		<b>Rzecz Zwalczenia Astmy (GINA)</b>		<p>pozarejestacyjne), jeżeli objawy występują częściej i/lub są trudne do kontrolowania, rekomendowane jest włączenie niskiej dawki ICS w ramach leczenia podtrzymującego,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alternatywną terapię doraźną stanowią SABA skojarzone z ICS (nie jest zalecane podawanie SABA w monoterapii),</li> <li>- przy towarzyszącym uczuleniu na roztocza kurzu domowego z alergicznym nieżytem nosa zalecane jest dołączenie leku antyleukotrienowego,</li> <li>- teofilina i kromony nie są rekomendowane.</li> </ul> <p><u>Leczenie astmy umiarkowanej i trudnej do leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zalecane jest leczenie skojarzone niską/średnią dawką ICS + LABA (stosowane jako lek podtrzymujący oraz doraźny),</li> <li>- alternatywę stanowi podniesienie dawki ICS do i/lub dołączenie LTRA, ewentualnie, szczególnie w przypadku choroby odpornej na leczenie, dołączenie tiotropium.</li> </ul> <p><u>Leczenie astmy ciężkiej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jako preferowana opcja terapeutyczna rekomendowane jest określenie fenotypu/endotypu astmy i podjęcie próby włączenia leczenia biologicznego (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab), przy czym w Polsce leczenie to rekomendowane jest po niepowodzeniu terapii doustnymi GKS,</li> <li>- w przypadku, kiedy konieczne są wysokie dawki ICS + LABA należy utrzymywać je jak najkrócej, włączyć dodatkowe leczenie (opcję preferowaną stanowi tiotropium) oraz, w miarę możliwości, unikać wprowadzania GKS ogólnoustrojowych, <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozważyć można także wykonanie termoplastyki oskrzeli (w Polsce dostęp do tej metody jest ograniczony),</li> </ul> </li> <li>- rekomendowane jest także włączenie azytromycyny (antybiotyku makrolidowego o dodatkowym działaniu przeciwzapalnym).</li> </ul>												
[43]	Europa, USA	<i>The European Respiratory Society  American Thoracic Society</i>	2014	<p>Terapia bazująca na wynikach badania FeNO, jak również leczenie antybiotykami makrolidowymi oraz metotreksatem nie są zalecane wobec pacjentów z ciężkim przebiegiem astmy (zalecenie warunkowe, dowody bardzo niskiej/niskiej jakości). Rekomendowane jest natomiast rozważenie terapii omalizumabem (zalecenie warunkowe, dowody niskiej jakości). U pacjentów z ciężką astmą i nawracającymi zaostrzeniami alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej sugerowane jest także stosowanie leków przeciwgrzybiczych (zalecenie warunkowe, dowody bardzo niskiej jakości). Wykonywanie termoplastyki oskrzeli zalecane jest jedynie w zakresie zatwierdzonych przez odpowiednie organy badań klinicznych (zalecenie silne, dowody bardzo niskiej jakości).</p>												
[44]	Australia	<i>National Asthma Council</i>	2019	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Sytuacja kliniczna</th> <th>Rekomendowane kroki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Astma nowo zdiagnozowana</b></td> <td>- niskie dawki ICS + krótko działający beta<sub>2</sub>-mimetyk podawany doraźnie, - w przypadku występowania ciężkich objawów – ICS + doustne GKS podawane krótkotrwałe, terapia skojarzona ICS+ długo działający beta<sub>2</sub>-mimetyk, ewentualnie krótkotrwałe zwiększenie dawek ICS</td> </tr> <tr> <td><b>Astma z dobrą kontrolą objawów</b></td> <td>Jeżeli kontrola objawów utrzymuje się przez 2-3 miesiące, w ciągu ostatnich 12 miesięcy brak było nawrotów i obserwowane jest ich niskie ryzyko, zalecane jest obniżanie dawek ICS (chyba że podawane jest w niskich dawkach).</td> </tr> <tr> <td><b>Astma z częściową kontrolą objawów</b></td> <td>Rekomendowana jest weryfikacja techniki użycia inhalatora. Jeżeli brak jest poprawy zalecana jest intensyfikacja leczenia, a jeśli nadal nie wystąpi oczekiwana odpowiedź – rekomendowany jest powrót do poprzedniej metody leczenia i konsultacja specjalistyczna.</td> </tr> <tr> <td><b>Astma ze słabą kontrolą objawów</b></td> <td>Rekomendowana jest weryfikacja techniki użycia inhalatora oraz postawionej diagnozy. Rozważyć należy intensyfikację leczenia aż do momentu osiągnięcia kontroli objawów, a następnie systematyczne obniżanie dawki, kiedy będzie to możliwe.</td> </tr> <tr> <td><b>Astma oporna na leczenie (trudna do</b></td> <td>Rozważyć należy skierowanie chorvch na konsultacje specjalistyczna lub wdrożenie</td> </tr> </tbody> </table>	Sytuacja kliniczna	Rekomendowane kroki	<b>Astma nowo zdiagnozowana</b>	- niskie dawki ICS + krótko działający beta <sub>2</sub> -mimetyk podawany doraźnie, - w przypadku występowania ciężkich objawów – ICS + doustne GKS podawane krótkotrwałe, terapia skojarzona ICS+ długo działający beta <sub>2</sub> -mimetyk, ewentualnie krótkotrwałe zwiększenie dawek ICS	<b>Astma z dobrą kontrolą objawów</b>	Jeżeli kontrola objawów utrzymuje się przez 2-3 miesiące, w ciągu ostatnich 12 miesięcy brak było nawrotów i obserwowane jest ich niskie ryzyko, zalecane jest obniżanie dawek ICS (chyba że podawane jest w niskich dawkach).	<b>Astma z częściową kontrolą objawów</b>	Rekomendowana jest weryfikacja techniki użycia inhalatora. Jeżeli brak jest poprawy zalecana jest intensyfikacja leczenia, a jeśli nadal nie wystąpi oczekiwana odpowiedź – rekomendowany jest powrót do poprzedniej metody leczenia i konsultacja specjalistyczna.	<b>Astma ze słabą kontrolą objawów</b>	Rekomendowana jest weryfikacja techniki użycia inhalatora oraz postawionej diagnozy. Rozważyć należy intensyfikację leczenia aż do momentu osiągnięcia kontroli objawów, a następnie systematyczne obniżanie dawki, kiedy będzie to możliwe.	<b>Astma oporna na leczenie (trudna do</b>	Rozważyć należy skierowanie chorvch na konsultacje specjalistyczna lub wdrożenie
Sytuacja kliniczna	Rekomendowane kroki															
<b>Astma nowo zdiagnozowana</b>	- niskie dawki ICS + krótko działający beta <sub>2</sub> -mimetyk podawany doraźnie, - w przypadku występowania ciężkich objawów – ICS + doustne GKS podawane krótkotrwałe, terapia skojarzona ICS+ długo działający beta <sub>2</sub> -mimetyk, ewentualnie krótkotrwałe zwiększenie dawek ICS															
<b>Astma z dobrą kontrolą objawów</b>	Jeżeli kontrola objawów utrzymuje się przez 2-3 miesiące, w ciągu ostatnich 12 miesięcy brak było nawrotów i obserwowane jest ich niskie ryzyko, zalecane jest obniżanie dawek ICS (chyba że podawane jest w niskich dawkach).															
<b>Astma z częściową kontrolą objawów</b>	Rekomendowana jest weryfikacja techniki użycia inhalatora. Jeżeli brak jest poprawy zalecana jest intensyfikacja leczenia, a jeśli nadal nie wystąpi oczekiwana odpowiedź – rekomendowany jest powrót do poprzedniej metody leczenia i konsultacja specjalistyczna.															
<b>Astma ze słabą kontrolą objawów</b>	Rekomendowana jest weryfikacja techniki użycia inhalatora oraz postawionej diagnozy. Rozważyć należy intensyfikację leczenia aż do momentu osiągnięcia kontroli objawów, a następnie systematyczne obniżanie dawki, kiedy będzie to możliwe.															
<b>Astma oporna na leczenie (trudna do</b>	Rozważyć należy skierowanie chorvch na konsultacje specjalistyczna lub wdrożenie															

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia				
				<table border="1"> <tr> <td>leczenia] (słaba kontrola objawów pomimo stosowania średnich do wysokich ICS w skojarzeniu LABA)</td> <td>dodatkowych opcji terapeutycznych.</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci z czynnikami ryzyka</td> <td>Rekomendowane jest wdrożenie leczenia zindywidualizowanego</td> </tr> </table> <p>W powyższej tabeli przedstawiono schematy terapeutyczne rekomendowane przez <i>National Asthma Council</i>, w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Dodatkowo, wobec wszystkich pacjentów zalecana jest diagnoza i kontrolowanie schorzeń współistniejących. Rekomendowana jest również odpowiednia edukacja i prewencja obejmująca unikanie czynników indukujących zaostrzenia choroby. W zakresie farmakoterapii zalecane jest stosowanie SABA, jako środków doraźnych. Zalecane jest monitorowanie częstotliwości użycia leku doraźnego.</p> <p>W przypadku konieczności intensyfikacji leczenia zalecane jest wykorzystanie niskich dawek ICS (leczenie podtrzymujące) i SABA jako leków stosowanych doraźnie. Rekomendowane jest stałe monitorowanie stanu pacjenta i ewentualne wprowadzanie koniecznych modyfikacji w zakresie dawek. Jeżeli to konieczne, leczenie zaleca się zintensyfikować wykorzystując (w niskich dawkach) terapię skojarzoną budesonid + formoterol (leczenie podtrzymujące i doraźne) lub ICS + LABA (leczenie podtrzymujące) oraz lek środek doraźny (SABA lub budesonid + formoterol). Jeżeli kontrola objawów nie jest satysfakcjonująca rekomendowane jest podwyższenie dawek stosowanej terapii skojarzonej (do średniej lub wysokiej). Na każdym z etapów należy także zwrócić uwagę, iż preferowane jest stosowanie najniższych możliwych dawek ICS. Ponadto, w przypadku chorych z astmą ciężką rekomendowane jako opcje <i>add on</i> są także tiotropium oraz montelukast. Pacjentów nadal nieodpowiadających na leczenie zaleca się skierować na konsultację specjalistyczną w celu doboru leczenia indywidualnego (np. przeciwciałami monoklonalnymi).</p>	leczenia] (słaba kontrola objawów pomimo stosowania średnich do wysokich ICS w skojarzeniu LABA)	dodatkowych opcji terapeutycznych.	Pacjenci z czynnikami ryzyka	Rekomendowane jest wdrożenie leczenia zindywidualizowanego
leczenia] (słaba kontrola objawów pomimo stosowania średnich do wysokich ICS w skojarzeniu LABA)	dodatkowych opcji terapeutycznych.							
Pacjenci z czynnikami ryzyka	Rekomendowane jest wdrożenie leczenia zindywidualizowanego							
[45]	USA	<i>National Heart, Lung and Blood Institute</i>	2012	<p><u>Astma łagodna, z objawami występującymi napadowo:</u> jako terapia początkowa rekomendowane jest doraźne stosowanie SABA, przy czym w zaostrzeniach może być wymagane krótkotrwałe podanie systemowych GKS.</p> <p><u>Astma przewlekła, wymagająca systematycznej terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jako pierwszy etap leczenia rekomendowane jest wykorzystanie niskich dawek ICS, a alternatywnie kromolina, LTRA lub teofilina,</li> <li>- jeśli konieczna jest intensyfikacja leczenia terapię preferowaną stanowi skojarzenie niskich lub średnich dawek ICS + LABA; jako terapia alternatywna zalecane są niskie dawki ICS w skojarzeniu z LTRA, teofiliną lub zileutonem; na każdym z wymienionych do tej pory etapów, w przypadku pacjentów z przewlekłą astmą o podłożu alergicznym rozważyć można podskórną immunoterapię alergenową,</li> <li>- w przypadku niepowodzenia dotychczasowych opcji terapeutycznych zalecane jest leczenie skojarzone wysokimi dawkami ICS + LABA oraz rozważenie włączenia omalizumabu (pacjenci z alergiami); przy dalszym utrzymywaniu się aktywności choroby rekomendowane jest dodanie systemowych GKS (ewentualnie przed ich podaniem rozważyć można podanie wysokich dawek ICS + LABA+ LTRA, teofilina lub zileuton).</li> </ul>				
[46]	Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	2020	<p>W przypadku pacjentów z prawidłowym funkcjonowaniem płuc oraz z występującymi rzadko, krótkotrwałymi zaostrzeniami objawów rekomendowane jest doraźne podawanie SABA.</p> <p>U pacjentów, u których na etapie diagnozy występują cechy schorzenia wymagającego leczenia podtrzymującego początkowo rekomendowane są niskie dawki ICS oraz SABA, jako terapia doraźna. Jeżeli konieczna jest intensyfikacja leczenia</p>				

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia																					
				<p>rekomendowane jest dodanie LTRA do leczenia podtrzymującego ICS, przy utrzymaniu dotychczasowej terapii doraźnej. Jako kolejny etap leczenia zalecane jest podawanie średnich dawek ICS + LABA z lub bez zastosowania LTRA jako terapii podtrzymującej oraz niskich dawek ICS + LABA jako leczenia doraźnego. Jeżeli nie zostanie osiągnięta kontrola objawów rekomendowana jest zmiana w dotychczasowej strategii leczenia obejmująca podwyższenie dawek ICS przyjmowanych w ramach terapii podtrzymującej (do średnich dawek) oraz, ewentualnie, wybór SABA zamiast obecnego leczenia doraźnego. Po niepowodzeniu dotychczasowego leczenia średnimi dawkami ICS + LABA z lub bez LTRA zalecane jest z kolei leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wysokimi dawkami ICS + LABA z lub bez LTRA (doraźnie: SABA) lub ICS + LTRA/teofiliną.</li> </ul> <p>Jeśli astma pozostaje niekontrolowana przy umiarkowanej dawce podtrzymującej ICS + LABA (w schemacie MART lub ze stałą dawką), z lub bez LTRA, u osób dorosłych (17 lat i starszych) należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zwiększenie dawki ICS do wysokiej (powinno to być oferowane wyłącznie w ramach schematu stałej dawki, z SABA stosowanym jako lek doraźny),</li> <li>- włączenie dodatkowego leku (mp. LAMA lub teofiliny) lub</li> <li>- zasięgnięcie porady lekarza specjalisty.</li> </ul> <p>Na każdym etapie intensyfikacja leczenia rekomendowana jest, jeżeli kontrola choroby nie zostanie osiągnięta w przeciągu 4-8 tygodni</p>																					
[47]	Kanada	<i>Toward Optimized Practice Asthma Working Group</i>	2018	<p>Jako terapia doraźna w większości przypadków polecane są SABA, ewentualnie, w przypadku podatności na zaostrzenia oraz umiarkowanej ciężkości choroby - budesonid + formoterol.</p> <p>Jako początkowe leczenie podtrzymujące rekomendowane są niskie dawki ICS lub SABA. W przypadku braku kontroli choroby rekomendowane są niskie dawki ICS lub, jako terapia alternatywna, LTRA. Jeżeli konieczna jest intensyfikacja leczenia opcję preferowaną stanowi skojarzenie niskich dawek ICS + LABA, terapię opcjonalną natomiast leczenie niskimi dawkami ICS w kojarzeniu z LTRA lub średnie dawki ICS. W przypadku braku możliwości uzyskania kontroli objawów choroby zalecane jest włączenie do dotychczasowej strategii terapeutycznej LTRA (średnie dawki ICS + LABA +/- LTRA, opcjonalnie średnie dawki ICS + LABA + tiotropium), jeżeli nie były do tej pory stosowane. Przy dalszym niepowodzeniu terapii rozważyć można także dodanie systemowych, doustnych GKS. Ponadto, wobec pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego przebiegiem astmy eozynofilowej zalecana jest terapia biologiczna (np. anti-IL5).</p>																					
[49]	Świat	<b>Światowa Inicjatywa na Rzecz Zwalczenia Astmy (GINA)</b>	2020	<p>Niska dawka ICS + formoterol przyjmowane w razie potrzeby stanowią leczenie rekomendowane do stosowania u pacjentów bez dodatkowych czynników ryzyka predysponujących do zaostrzeń, u których objawy występują rzadziej niż 2 razy w miesiącu oraz jako zmniejszenie intensyfikacji leczenia u chorych, u których uzyskano kontrolę objawów po zastosowaniu regularnych, niskich dawek ICS oraz SABA (zawsze wspólnie z ICS)/ budesonidu + formoterolu podawanych w razie potrzeby.</p> <p>W poniższej tabeli przedstawiono opcje terapeutyczne rekomendowane u pacjentów w wieku lat 12 i starszych, w zależności od podpoziomu nasilenia choroby.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Rodzaj terapii</th> <th colspan="5">Rekomendowane leczenie</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>Stopień 1</th> <th>Stopień 2</th> <th>Stopień 3</th> <th>Stopień 4</th> <th>Stopień 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leczenie doraźne</td> <td>Opcja preferowana</td> <td colspan="5">Niska dawka ICS + formoterol</td> </tr> </tbody> </table>	Rodzaj terapii		Rekomendowane leczenie							Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5	Leczenie doraźne	Opcja preferowana	Niska dawka ICS + formoterol				
Rodzaj terapii		Rekomendowane leczenie																							
		Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5																			
Leczenie doraźne	Opcja preferowana	Niska dawka ICS + formoterol																							

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia																																				
				<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Opcja alternatywna</th> <th colspan="5">SABA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Leczenie podtrzymujące</td> <td>Opcja preferowana</td> <td>W razie potrzeby niska dawka ICS + formoterol</td> <td>Dzienna niska dawka ICS lub w razie potrzeby niska dawka ICS + formoterol</td> <td>Niskie dawki ICS + LABA</td> <td>Średnia dawka ICS + LABA</td> <td>Wysoka dawka ICS + LABA  Zalecane jest wykonanie badań w kierunku fenotypu astmy ± terapia <i>add-on</i> tiotropium, anty-IgE, anty-IL5/5R, anty-IL4R</td> </tr> <tr> <td>Opcja alternatywna</td> <td>Niskie dawki ICS przyjmowane każdorazowo, w momencie zastosowania SABA</td> <td>Niskie dawki ICS przyjmowane każdorazowo, w momencie zastosowania SABA lub przyjmowany codziennie lek z grupy LTRA</td> <td>Średnia lub niska dawka ICS + LTRA</td> <td>Wysoka dawka ICS + <i>add-on</i> tiotropium lub <i>add-on</i> LTRA</td> <td>Dodanie do strategii terapeutycznej doustnych GKS (z rozważeniem potencjalnych działań niepożądanych)</td> </tr> </tbody> </table>		Opcja alternatywna	SABA					Leczenie podtrzymujące	Opcja preferowana	W razie potrzeby niska dawka ICS + formoterol	Dzienna niska dawka ICS lub w razie potrzeby niska dawka ICS + formoterol	Niskie dawki ICS + LABA	Średnia dawka ICS + LABA	Wysoka dawka ICS + LABA  Zalecane jest wykonanie badań w kierunku fenotypu astmy ± terapia <i>add-on</i> tiotropium, anty-IgE, anty-IL5/5R, anty-IL4R	Opcja alternatywna	Niskie dawki ICS przyjmowane każdorazowo, w momencie zastosowania SABA	Niskie dawki ICS przyjmowane każdorazowo, w momencie zastosowania SABA lub przyjmowany codziennie lek z grupy LTRA	Średnia lub niska dawka ICS + LTRA	Wysoka dawka ICS + <i>add-on</i> tiotropium lub <i>add-on</i> LTRA	Dodanie do strategii terapeutycznej doustnych GKS (z rozważeniem potencjalnych działań niepożądanych)																
	Opcja alternatywna	SABA																																						
Leczenie podtrzymujące	Opcja preferowana	W razie potrzeby niska dawka ICS + formoterol	Dzienna niska dawka ICS lub w razie potrzeby niska dawka ICS + formoterol	Niskie dawki ICS + LABA	Średnia dawka ICS + LABA	Wysoka dawka ICS + LABA  Zalecane jest wykonanie badań w kierunku fenotypu astmy ± terapia <i>add-on</i> tiotropium, anty-IgE, anty-IL5/5R, anty-IL4R																																		
	Opcja alternatywna	Niskie dawki ICS przyjmowane każdorazowo, w momencie zastosowania SABA	Niskie dawki ICS przyjmowane każdorazowo, w momencie zastosowania SABA lub przyjmowany codziennie lek z grupy LTRA	Średnia lub niska dawka ICS + LTRA	Wysoka dawka ICS + <i>add-on</i> tiotropium lub <i>add-on</i> LTRA	Dodanie do strategii terapeutycznej doustnych GKS (z rozważeniem potencjalnych działań niepożądanych)																																		
[64]	Indie	<i>Indian Chest Society / National College of Chest Physicians</i>	2015	<p>W poniższej tabeli przedstawiono rekomendowane opcje terapeutyczne rekomendowane, w zależności podpoziomu nasilenia choroby.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Rodzaj terapii</th> <th colspan="5">Rekomendowane leczenie</th> </tr> <tr> <th>Stopień 1</th> <th>Stopień 2</th> <th>Stopień 3</th> <th>Stopień 4</th> <th>Stopień 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leczenie doraźne</td> <td colspan="2">SABA</td> <td colspan="3">SABA lub ICS + LABA (we wspólnym inhalatorze)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Leczenie podtrzymujące</td> <td>Opcja preferowana</td> <td>Brak</td> <td>Niska dawka ICS</td> <td>Niska dawka ICS + LABA</td> <td>Średnia/wysoka dawka ICS + LABA</td> <td rowspan="2">Jeżeli objawy nadal występują rekomendowane jest dodanie jednej z poniższych opcji: - tiotropium, - LTRA, - metyloksantyny</td> </tr> <tr> <td>Opcja alternatywna</td> <td>Brak</td> <td>LTRA</td> <td>Średnia dwka ICS Niska dawka ICS + LTRA Niska dawka ICS + metyloksantyny</td> <td>Jeżeli pacjent nie stosował do tej pory LABA, lek z tej grupy powinien zostać dodany przez zwiększeniem dawki ICS</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zalecenia ogólne</td> <td colspan="5">Edukacja pacjentów, unikanie czynników indukujących zaostrzenia, kontrola środowiska życia chorego</td> </tr> </tbody> </table> <p>ICS: jest to grupa leków pierwszego wyboru w leczeniu podtrzymującym (poziom dowodów: 1; stopień rekomendacji: A); w większości wypadków oczekiwane efekty terapeutyczne są możliwe do uzyskania przy stosowaniu niskich do średnich dawek ICS (u niewielu pacjentów obserwuje się znaczące korzyści z zastosowania wysokich dawek ICS, dlatego też zaleca się ich unikać, również ze względu na zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych) (poziom dowodów: 1; stopień rekomendacji: A);</p>	Rodzaj terapii	Rekomendowane leczenie					Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5	Leczenie doraźne	SABA		SABA lub ICS + LABA (we wspólnym inhalatorze)			Leczenie podtrzymujące	Opcja preferowana	Brak	Niska dawka ICS	Niska dawka ICS + LABA	Średnia/wysoka dawka ICS + LABA	Jeżeli objawy nadal występują rekomendowane jest dodanie jednej z poniższych opcji: - tiotropium, - LTRA, - metyloksantyny	Opcja alternatywna	Brak	LTRA	Średnia dwka ICS Niska dawka ICS + LTRA Niska dawka ICS + metyloksantyny	Jeżeli pacjent nie stosował do tej pory LABA, lek z tej grupy powinien zostać dodany przez zwiększeniem dawki ICS	Zalecenia ogólne		Edukacja pacjentów, unikanie czynników indukujących zaostrzenia, kontrola środowiska życia chorego				
Rodzaj terapii	Rekomendowane leczenie																																							
	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5																																			
Leczenie doraźne	SABA		SABA lub ICS + LABA (we wspólnym inhalatorze)																																					
Leczenie podtrzymujące	Opcja preferowana	Brak	Niska dawka ICS	Niska dawka ICS + LABA	Średnia/wysoka dawka ICS + LABA	Jeżeli objawy nadal występują rekomendowane jest dodanie jednej z poniższych opcji: - tiotropium, - LTRA, - metyloksantyny																																		
	Opcja alternatywna	Brak	LTRA	Średnia dwka ICS Niska dawka ICS + LTRA Niska dawka ICS + metyloksantyny	Jeżeli pacjent nie stosował do tej pory LABA, lek z tej grupy powinien zostać dodany przez zwiększeniem dawki ICS																																			
Zalecenia ogólne		Edukacja pacjentów, unikanie czynników indukujących zaostrzenia, kontrola środowiska życia chorego																																						

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia
				<p>LABA: leki z tej grupy nie powinny być stosowane w monoterapii (poziom dowodów: 1; stopień rekomendacji: A); jest to preferowana opcja terapeutyczna, jeżeli zastosowanie ICS w średnich dawkach nie pozwala na dostateczną kontrolę choroby (poziom dowodów: 1; stopień rekomendacji: A);</p> <p>LTRA: monoterapia LTRA jest opcją alternatywną (nie jest preferowana) względem monoterapii ICS (poziom dowodów: 1; stopień rekomendacji: A); leki z tej grupy podawane w monoterapii zalecane są jedynie w przypadku chorych odmawiających przyjmowania ICS lub takich, którzy nie kwalifikują się do ich stosowania (poziom dowodów: 1; stopień rekomendacji: B); LTRA nie są także preferowane jako terapia <i>add-on</i> do ICS (rekomendowane są preparaty z grupy LABA) (poziom dowodów: 1; stopień rekomendacji: A); LTRA dodane do strategii terapeutycznej mogą jednak przynosić korzyści w przypadku pacjentów, u których astma pozostaje niekontrolowana, pomimo zastosowania ICS + LABA (poziom dowodów: 2; stopień rekomendacji: B);</p> <p>LAMA: tiotropium rekomendowane jest w przypadku chorych, u których astma pozostaje niekontrolowana pomimo stosowania średnich/wysokich dawek ICS + LABA (poziom dowodów: 1; stopień rekomendacji: A);</p> <p>Metyloksantyny: zastosowanie leków z tej grupy w monoterapii przynosi mniejsze korzyści, w porównaniu do monoterapii ICS (poziom dowodów: 1; stopień rekomendacji: A); jeżeli konieczna jest intensyfikacja terapii dodanie substancji z grupy metyloksantyn jest równie korzystne jak podwojenie dawki ICS (poziom dowodów: 1; stopień rekomendacji: A), ale mniej efektywne od zastosowania ICS + LABA (poziom dowodów: 2; stopień rekomendacji: A); metyloksantyny mogą być wykorzystywane jako terapia <i>add-on</i> w przypadku chorych, u których choroba pozostaje niekontrolowana pomimo zastosowania średnich/wysokich dawek ICS + LABA (poziom dowodów: 2; stopień rekomendacji: B); jeżeli leki z tej grupy dodawane są do strategii terapeutycznej zalecane jest stosowanie preparatów teofiliny o przedłużonym działaniu w niskiej dawce (200-400 mg / dzień);</p> <p>SABA: leki z tej grupy stanowią lek doraźny pierwszego wyboru i są one opcją preferowaną względem SAMA; z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa nie jest zalecana monoterapia formoterolem (poziom dowodów: 1; stopień rekomendacji: A); doustne leki z tej grupy nie powinny być stosowane w ramach terapii ratunkowej.</p> <p>Definicje poziomu dowodów:  1 – dowody wysokiej jakości pochodzące z RCT o dobrej metodologii lub bogate dowody z badań obserwacyjnych o dobrej jakości metodologii,  2 – średniej jakości dowody z RCT z zauważalnymi ograniczeniami metodologicznymi,  3 – niskiej jakości dowody z badań obserwacyjnych lub RCT z kilkoma istotnymi błędami metodologicznymi,  użyteczne wskazówki praktyczne – oparte na konsensusie ekspertów, jednak bez poparcia w dowodach z badań naukowych.</p> <p>Definicje stopni rekomendacji:  A – silna rekomendacja, w przypadku której korzyści znacząco przewyższają ryzyko dla wszystkich lub zdecydowanej większości pacjentów,  B – słabsza rekomendacja, w przypadku której bilans korzyści i ewentualnego ryzyka jest mniej jasny/ pewny.</p>
[65], [66]	Polska	Polskie Towarzystwo Alergologiczne	2018	<p>Wobec pacjentów z astmą ciężką (definiowaną na podstawie przyjmowania ICS w dawce &gt;1000 BDP-CFC + drugiego leku kontrolującego lub konieczności stosowania systemowych GKS przez ponad 50% dni w roku w celu uniknięcia utraty kontroli choroby oraz występowania &gt; 2-3 ciężkich zaostrzeń, lub astma, która pozostaje niekontrolowana pomimo opisanego leczenia,</p>

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia
				<p>jak również taka, w której przy próbach zmniejszenia dawek ICS lub systemowych GKS obserwowane jest pogorszenie kontroli choroby) niepalących tytoniu, rekomendowana jest diagnostyka w kierunku alergii.</p> <p>Jeżeli zostanie stwierdzona istotna klinicznie alergia na alergenów całorocznych (stężenie IgE wynosi 30–1500 IU/ml, dodatni test skórny lub sIgE z alergenami całorocznymi) rekomendowane jest zastosowanie omalizumabu. Jeśli nie zostanie stwierdzona istotna klinicznie alergia na alergenów całorocznych (obwodowa eozynofilia <math>\geq 350</math> komórek/<math>\mu</math>l w ostatnim roku) zalecane jest zastosowanie mepolizumabu. W przypadku, kiedy wystąpi dobra lub bardzo dobra odpowiedź na leczenie, jak również poprawa kontroli astmy, jakości życia, zmniejszenie liczby zaostrzeń i zużycia systemowych GKS zalecane jest kontynuowanie wybranej terapii.</p> <p>Jeżeli nie zostanie uzyskana opisana odpowiedź na leczenie omalizumabem rekomendowany jest 6 miesięczny <i>wash-out</i> i przejście do terapii standardowej lub leczenia mepolizumabem (jeżeli obwodowa eozynofilia <math>\geq 350</math> komórek/<math>\mu</math>l w ostatnim roku). W przypadku braku opisanej odpowiedzi na leczenie mepolizumabem rekomendowane jest przejście do leczenia standardowego.</p> <p>Leczenie standardowe zalecane jest także w przypadku, kiedy nie zostanie stwierdzona klinicznie istotna alergia na alergenów całorocznych oraz obwodowa eozynofilia <math>&lt; 350</math> komórek/<math>\mu</math>l w ostatnim roku.</p> <p>Standardowa (nie wykorzystująca leków biologicznych) terapia rekomendowana wobec chorych, u których nie uzyskuje się oczekiwanej odpowiedzi na leczenie wysokimi dawkami ICS + LABA obejmuje dołączenie tiotropium.</p> <p>Zarówno włączenie tiotropium, jak i leczenie biologiczne powinno zostać rozważone przed wprowadzeniem systemowych GKS w ramach intensyfikacji terapii.</p>

ICS – glikokortykosteroidy wziewne (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*); LABA - beta<sub>2</sub>-mimetyki długo działające (ang. *inhaled long-acting beta<sub>2</sub>-agonist*); LTRA - antagoniści receptora leukotrienowego (ang. *leukotriene receptor antagonist*); SABA - beta<sub>2</sub>-mimetyki krótko działające (ang. *inhaled short-acting beta<sub>2</sub>-agonist*); LAMA – długo działający antagoniści receptora muskarynowego (ang. *long acting muscarinic antagonist*); FeNO – frakcja tlenu azotu w wydychanym powietrzu (ang. *fractional exhaled nitric oxide*); BDP-CFC - dipropionian beklometazonu (ang. *beclomethasone dipropionate*) w zawiesinie z chlorofluorowęglowodorem (ang. *chlorofluorocarbon*);



## Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

W przypadku pacjentów z okazjonalnymi, krótkotrwałymi objawami w ciągu dnia (bez objawów nocnych), u których obserwowana jest prawidłowa czynność płuc leczenie ograniczone może być do doraźnego przyjmowania beta<sub>2</sub>-mimetyków krótko działających [36], [37], [38], [39], [45], [46], [64]. SABA, w skojarzeniu z ICS, rekomendowane są także w zaleceniach brazylijskich, choć stanowią one w tym przypadku opcję alternatywną, względem strategii preferowanej, którą jest i skojarzenie ICS i fumaranu formoterolu [42]. Doraźne leczenie skojarzone budesonid + formoterol lub ICS + SABA rekomendowane jest również przez Światową Inicjatywę Na Rzecz Zwalczenia Astmy, przy czym warto podkreślić, iż organizacja ta nie zaleca podawania beta<sub>2</sub>-mimetyków krótko działających w monoterapii [48], [49]. Budesonid + formoterol wymieniane są także w zaleceniach *Toward Optimized Practice Asthma Working Group*, jako doraźne rozwiązanie terapeutyczne właściwe przede wszystkim w przypadku chorych charakteryzujących się podatnością na zaostrzenia oraz o umiarkowanej ciężkości astmy [47]. W zaleceniach francuskich zwraca się także uwagę na możliwość zastosowania komory inhalacyjnej [37], [38].

Jako systematycznie stosowane leczenie początkowe zalecane jest podawanie niskich dawek wziewnych glikokortykosteroidów, ewentualnie w skojarzeniu z LABA (np. fumaranem formoterolu), przy czym stosować należy najniższą możliwą dawkę pozwalającą na kontrolę objawów choroby (jako terapia doraźna nadal rekomendowane są w tym przypadku SABA) [35], [36], [39], [40], [41], [42], [45], [46], [47], [48], [49], [64]. Według wytycznych szwajcarskich, amerykańskich, indyjskich oraz brytyjskich, jak również zaleceń GINA, ważne opcje terapeutyczne, szczególnie dla pacjentów, którzy nie chcą stosować tego typu leków, doświadczających poważnych działań niepożądanych lub u pacjentów z współistniejącym alergicznym nieżytem nosa stanowią głównie antagoniści receptora leukotrienowego oraz teofilina [36], [39], [45], [46], [48], [49], [64]. Należy zwrócić uwagę, iż jeżeli zastosowana na tym etapie strategia terapeutyczna nie odniesie oczekiwanego skutku rekomendowane jest włączenie innych środków lub też ich kombinacji, zamiast zwiększania dawki ICS (tymczasowe zwiększenie dawek tych leków jest uzasadnione w celu zatrzymania progresji ciężkiego zaostrzenia, musi być ona jednak zastosowana na jego wczesnym etapie) [35], [36], [37], [38]. W takich przypadkach rekomendowane jest dołączenie do niskich dawek ICS (w przypadku niewystarczającej kontroli dawkę ICS można zwiększyć) długo działającego beta<sub>2</sub>-mimetyku, przy czym jeżeli dodany zostanie formoterol skojarzenie ICS + LABA podawane może być zarówno w ramach leczenia podtrzymującego, jak i doraźnego [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [46], [47], [48], [64]. Zgodnie z zaleceniami Francuskiego Towarzystwa Pulmonologicznego, jak również wytycznymi kanadyjskimi, brytyjskimi i brazylijskimi, w skojarzeniu z ICS podawane mogą być także leki antyleukotrienowe (np. montelukast) choć mają one generalnie niższą skuteczność w zakresie kontroli objawów choroby, w podrównaniu do beta<sub>2</sub>-mimetyków, a także SABA oraz fumaranu formoterolu [37], [38], [40], [41], [46], [47]. Inną opcją alternatywną wymienianą w zaleceniach amerykańskich oraz indyjskich są niskie dawki ICS w skojarzeniu z teofiliną lub zileutonem [45], [64]. Glikokortykosteroidy wziewne w skojarzeniu z formoterolem stanowią także, zgodnie z zaleceniami Szwajcarskiego Towarzystwa Oddechowego, opcję



terapeutyczną preferowaną do stosowania wobec pacjentów z  $\geq 1$  zaostrzeniami w poprzednim roku [36]. W przypadku pacjentów z cięższymi objawami, dopuszczalne jest także rozpoczęcie terapii od umiarkowanych do wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych lub opisanego wcześniej leczenia skojarzonego (np. ustalone kombinacje ICS + LABA) [35].

W przypadku dalszego braku uzyskania kontroli objawów choroby (tj. niepowodzenia m.in. średnich/wysokich dawek ICS + LABA) **rekomendowane jest wprowadzenie dodatkowo do strategii terapeutycznej długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych (LAMA)**, szczególnie wobec pacjentów z zaostrzeniami w wywiadzie [36], [42], [45], [46], [47], [48], [49], [64], [65], [66]. Co ważne, działanie to stanowi opcję preferowaną, rekomendowaną przez Światową Inicjatywę na Rzecz Zwalczania Astmy, są to bowiem wytyczne, które stanowią podstawę praktyki klinicznej w zakresie leczenia astmy w Polsce [48], [49]. Według rekomendacji amerykańskich włączenie do strategii terapeutycznej leków z grupy antagonistów receptorów muskarynowych powinno nastąpić przed decyzją o wykorzystaniu doustnych GKS [45]. Według zaleceń brytyjskich rekomendowane jest natomiast **zwiększenie dawki ICS** lub włączenie **teofiliny, leków z grupy antagonistów receptora leukotrienowego** lub **doustnych agonistów receptorów  $\beta_2$  o powolnym uwalnianiu** (należy zachować ostrożność u pacjentów długotrwale przyjmujących leki z grupy  $\beta_2$ -mimetyków) [39], [49]. Teofilina (metyloksantyny) oraz LTRA wymieniane są jako opcje terapeutyczne także w zaleceniach indyjskich, a montelukast - w wytycznych brazylijskich [42], [46] [64]. *National Heart, Lung and Blood Institute* jako jedną z opcji rekomenduje z kolei dodanie **teofiliny** lub **zileutonu** do ICS + LABA [45]. Jako leczenie doraźne jest w tym przypadku polecane zastosowanie budezonidu + formoterolu [40], [41]

Jeżeli stosowana strategia terapeutyczna obejmuje leczenie kilkoma substancjami czynnymi (np. ICS + LABA) **należy zwrócić uwagę, iż rekomendowane jest zastosowanie urządzenia do inhalacji łączącego podawane substancje. Działanie takie pozwala zadbać, aby LABA nie został zastosowany w monoterapii, przy odstawieniu ICS, co umożliwi obniżenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych i podnosi bezpieczeństwo leczenia. Dodatkowo, podwyższa to prawdopodobieństwo prawidłowego stosowania terapii przez pacjentów** [37], [38], [39], [64].

Jeżeli nadal występują trudności w osiągnięciu i utrzymaniu kontroli objawów choroby lub u pacjentów obserwowane są ostre zaostrzenia, bądź też nie odpowiadają oni na leczenie wolno działającymi beta<sub>2</sub>-mimetykami rozważyć można stosowanie glikokortykosteroidów systemowych, podawanych doustnie lub, ewentualnie, wdrożenie metotreksatu, cyklosoporyny lub soli złota (są to jednak opcje terapeutyczne rzadko wymieniane w wytycznych leczenia astmy). Dotyczy to szczególnie chorych, u których reakcja kliniczna na zwiększenie dawki leku kontrolującego objawy i doraźnej terapii ratunkowej przez 48–72 godzin jest niewystarczająca, jak również sytuacji gwałtownego pogorszenia wskaźnika PEF lub FEV<sub>1</sub>, gdy u pacjenta występowały wcześniej ciężkie zaostrzenia z nagłym nasileniem objawów [35], [36], [37], [38], [39], [40],

[41], [42], [47], [64]. Zgodnie z wytycznymi francuskimi oraz brytyjskimi po konsultacji specjalistycznej, przy określaniu minimalnej dawki zapewniającej utrzymanie kontroli objawów, biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka, możliwe jest ewentualne wprowadzenie długoterminowego stosowania doustnych GKS [37], [38], [39]. Według zaleceń kanadyjskich z kolei, dodawanie systemowych GKS do strategii terapii nie jest rekomendowane jako działanie rutynowe [40], [41]. Należy także zwrócić uwagę, iż zgodnie z zleceniami GINA, należy w miarę możliwości unikać włączania leków z tej grupy do terapii astmy [48]. Podobnie, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Alergologicznego przed włączeniem do strategii terapeutycznej systemowych GKS powinno zostać rozważone dołączenie tiotropium (do ICS + LABA), jak również leczenie biologiczne [65], [66].

Jeżeli kontrola objawów choroby jest trudna do osiągnięcia przy zastosowaniu opisanych powyżej, standardowych terapii zalecane jest rozważenie leczenia fen-/ endotypowo specyficznego. Wprowadzić można zatem leczenie biologiczne obejmujące, przykładowo, przeciwciała anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5 (mepolizumab) lub anti-IL4R $\alpha$  [35], [36], [37], [38], [42], [45], [47], [48], [49], [64], [65], [66]. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Alergologicznego omalizumab rekomendowany jest do stosowania wobec pacjentów, u których stwierdzono klinicznie istotną alergię na alergenów całorocznych oraz u których stężenie IgE wynosi 30–1500 IU/ ml lub test skórny albo sIgE z alergenami całorocznymi jest dodatni. Mepolizumab zalecany jest natomiast w przypadku chorych, u których nie została zdiagnozowana alergia, ale w przypadku których liczba eozynofiliów we krwi obwodowej w ostatnim roku wynosiła < 350 komórek/ $\mu$ l [65], [66].

Nebulizacja w leczeniu domowym rekomendowana jest jedynie w sytuacjach wyjątkowych, wobec pacjentów z najcięższym przebiegiem choroby. Dodatkowo, według wytycznych francuskich, jako rozwiązanie tymczasowe (np. przed transportem medycznym) zastosować można także podskórne wstrzyknięcie terbutaliny [37], [38]. GINA, jak również ERS/ ATS rekomendują także włączenie azytromycyny (antybiotyku makrolidowego o dodatkowym działaniu przeciwzapalnym) [43], [48]. Zgodnie z zaleceniami kanadyjskimi, jak również *European Respiratory Society/American Thoracic Society* nie jest natomiast rekomendowane rutynowe (w celu uzupełnienia lub zamiast terapii standardowych) stosowanie terapii opartej na wynikach badania FeNO [40], [41], [43].

W przypadku niedostatecznej kontroli choroby i towarzyszącej znacznej nadreaktywności oskrzeli możliwe jest także leczenie metodą termoplastyki oskrzelowej, w ramach opieki specjalistycznej i/ lub leczenia uzupełniającego [35], [36], [39], [43], [48].

W przypadku astmy o podłożu alergicznym dopuszczalne jest tylko sezonowe leczenie zapobiegawcze. Dodatkowo, u każdego pacjenta ze zweryfikowanymi i klinicznie istotnymi alergiami, szczególnie w astmie o łagodnym przebiegu, rozważyć należy immunoterapię alergenową (ang. *alergene immunotherapy*, AIT). Należy jednak zwrócić uwagę, iż AIT nie jest, alternatywą dla farmakoterapii astmy i może zostać przeprowadzona jedynie w przypadku pełnej kontroli choroby [35], [49].

Strategia terapeutyczna uzależniona jest w głównej mierze od stopnia kontroli objawów astmy. Jako jeden ze wskaźników świadczących o możliwej konieczności intensyfikacji leczenia w wytycznych klinicznych wymieniana jest częsta, powtarzająca się potrzeba zastosowania terapii doraźnej [35], [37], [38], [39], [40], [41], [44], [46]. Należy jednak zwrócić także uwagę, iż przed decyzją o intensyfikacji terapii, zaleca się: ocenę techniki inhalacji, środowiska życia i pracy oraz poziom zastosowania się pacjenta do zarekomendowanych środków ostrożności oraz ocenę kontroli chorób współistniejących [35]. Po osiągnięciu i utrzymaniu pełnej kontroli (co najmniej 3 miesiące), należy z kolei dołożyć starań, aby stopniowo zmniejszyć dawki przyjmowanych leków, a następnie zalecane jest staranne monitorowanie aktywności choroby [35].

Dodatkowo, w uzupełnieniu wytycznych francuskich podkreślono, iż wszystkie leki należy utrzymywać w dawkach wymaganych do uzyskania najlepszej kontroli astmy, niezależnie od jej ciężkości, przez cały okres epidemii Sars-CoV-2 [107].

**W zidentyfikowanych referencjach nie odniesiono się bezpośrednio do zastosowania produktu złożonego, zawierającego beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium, niemniej jednak liczne wytyczne wskazują na możliwość zastosowania terapii trójlekowej ICS + LABA + LAMA u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy pomimo stosowania terapii ICS + LABA [36], [42], [45], [46], [47], [48], [49], [64], [65], [66].**

**Podsumowując, wytyczne praktyki klinicznej, po niepowodzeniu ICS (w dawkach średnich/wysokich) + LABA zalecają:**

- **wprowadzenie dodatkowo do strategii terapeutycznej długo działającego antagonisty receptora muskarynowego (LAMA), szczególnie u pacjentów z zaostrzeniami w wywiadzie, przy czym zgodnie z zaleceniami GINA opcją preferowaną jest tiotropium [36], [42], [45], [46], [47], [48], [49], [64], [65], [66]. Co ważne, działanie to stanowi opcję preferowaną, rekomendowaną przez Światową Inicjatywę na Rzecz Zwalczenia Astmy (ang. *Global Initiative for Asthma*, GINA), są to bowiem wytyczne, które stanowią podstawę praktyki klinicznej w zakresie leczenia astmy w również Polsce [48], [49]. Według rekomendacji amerykańskich włączenie do strategii terapeutycznej leków z grupy antagonistów receptorów muskarynowych powinno nastąpić przed decyzją o wykorzystaniu doustnych glikokortykosteroidów (GKS) [45];**
- **zwiększenie dawki ICS lub włączenie teofiliny, dodanie leków z grupy antagonistów receptora leukotrienowego lub doustnych agonistów receptorów  $\beta_2$  o powolnym uwalnianiu (należy zachować ostrożność u pacjentów długotrwale przyjmujących leki z grupy  $\beta_2$ -mimetyków) [39], [48], [49]. Montelukast wymieniany jest także w zaleceniach brazylijskich [42], brytyjskich [46] oraz kanadyjskich [47]. *National Heart, Lung and Blood Institute* jako jedną z opcji rekomenduje z kolei dodanie teofiliny lub zileutonu (antagonista leukotrienów) do ICS + LABA [45];**

- **leki biologiczne anty IgE, anty-IL dodane do standardowej terapii – w ciężkiej astmie w zależności od fenotypu, po niepowodzeniu wysokich dawek ICS + LABA [49],**
- **zastosowanie urządzeń do inhalacji łączących podawane substancje, co umożliwia obniżenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, podnosi bezpieczeństwo leczenia, jak również podwyższa prawdopodobieństwo prawidłowego stosowania terapii przez pacjentów [37], [38], [39], [64].**

### 3. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENÓW

Pomimo relatywnie szerokiej gamy opcji terapeutycznych dostępnych i wykorzystywanych w leczeniu podtrzymującym astmy nadal obserwowane są powikłania, a nawet zgony związane z tą chorobą, których wystąpienie wynika z niewłaściwego leczenia, w tym nadmiernego polegania na lekach łagodzących objawy astmy zamiast preparatów zapobiegawczych. Dlatego też, w dalszym ciągu wyróżnić można szereg potrzeb pacjentów, które pozostają niezaspokojone.

Jak sugerują wyniki badań, jakość życia chorych na astmę jest ściśle związana z poziomem kontroli choroby – jej gorsza stabilizacja związana jest z istotnym obniżeniem nie tylko wyniku ogólnego, ale także wszystkich domen składających się na ocenę jakości życia [24]. Ponadto, brak lub nieadekwatna kontrola astmy związana jest również z podwyższoną częstością ostrych ataków, w porównaniu z pacjentami z łagodnym/umiarkowanym przebiegiem schorzenia lub jego adekwatną kontrolą [70], [72]. Co więcej, choroba o ciężkim, niekontrolowanym przebiegu związana jest także ze znacząco wyższym obciążeniem ekonomicznym, wynikającym głównie z większej częstotliwości hospitalizacji, wizyt na oddziałach ratunkowych i niższej wydajności pracy [73], [74], [75]. **Dlatego też, kluczowy jest dostęp do możliwie szerokiego zakresu skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych, pozwalających na jak najlepszą kontrolę astmy.** Należy zwrócić szczególną uwagę, iż w przypadku braku uzyskania kontroli objawów choroby w wyniku niepowodzenia terapii ICS + LABA w większości wytycznych klinicznych **rekomendowane jest wprowadzenie dodatkowo do strategii terapeutycznej antagonisty receptora muskarynowego (LAMA), szczególnie wobec pacjentów z zaostrzeniami w wywiadzie [36], [42], [45], [46], [47], [48], [49], [64], [65], [66]. W chwili obecnej, w Polsce, w leczeniu astmy nie jest jednak refundowany żaden lek z grupy LAMA, co stanowi istotne ograniczenie zakresu opcji terapeutycznych.**

Niezwykle ważnym aspektem wpływającym na skuteczność leków wziewnych podawanych w terapii astmy jest rozmiar cząstek generowanych przez inhalator. Cząstki o zbyt dużym rozmiarze osadzają się bowiem na ustniku urządzenia, a także w drobnych oskrzelach i oskrzelikach, jamie ustnej i gardle, powodując miejscowe objawy niepożądane (np. suchość w ustach, reakcje miejscowe czy zaburzenia smaku) [19]. **Kluczowy jest zatem dostęp do leków o optymalnych rozmiarach cząstek, zapewniających maksymalną terapeutyczną skuteczność leku.**

Istotna w kontekście potrzeb pacjentów z astmą oskrzelową jest także kwestia wygody samodzielnego stosowania wybranych produktów leczniczych. Odpowiednio dobrana w tym zakresie strategia terapeutyczna będzie się bowiem wiązała z wyższym poziomem jej przestrzegania (ang. *compliance*) przez pacjentów, a co za tym idzie, umożliwiała lepszą kontrolę choroby. W przypadku astmy strategia terapeutyczna obejmuje zwykle leczenie kilkoma różnymi lekami, które dostępne są zwykle jedynie w formie preparatów jedno- lub, ewentualnie, dwuskładnikowych [31], [48]. W konsekwencji, chorzy leczeni politerapią zmuszeni są do przyjmowania kilku osobnych preparatów, często dodatkowo z urządzeń o odmiennej od siebie technice inhalacji. To z kolei, utrudniać może systematyczne przyjmowanie ich odpowiednich dawek, negatywnie wpływając na poziom kontroli astmy. Co więcej, istotność zastosowania urządzeń do inhalacji łączących podawane substancje podkreślana jest także w wytycznych klinicznych [37], [38], [39].

Należy również zwrócić uwagę, iż tego typu rozwiązanie pozwala na uzyskanie dodatkowej korzyści jaką jest obniżenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych i podniesienie bezpieczeństwa leczenia, co ważne jest szczególnie w przypadku preparatów skojarzonych, zawierających beta<sub>2</sub>-mimetyki. Są to substancje, których podawanie w monoterapii (bez ICS) nie jest rekomendowane. Zawarcie przyjmowanych substancji w jednym inhalatorze uniemożliwia takie działanie i pozwala zadbać, aby LABA nie został zastosowany w monoterapii, przy odstawieniu ICS [37], [38], [39], [64]. Co ważne, poprawa poziomu przestrzegania zaleceń lekarskich w wyniku zastosowania trójskładnikowej terapii skojarzonej podawanej w jednym inhalatorze została potwierdzona w aktualnych badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*) przeprowadzonych wśród chorych z PoChP [76]. **Dostęp do produktów złożonych, umożliwiających jednoczesną depozycję większej liczby odpowiednio dobranych składników w ustalonych dawkach (np. 3: ICS + LABA + LAMA; ang. *fixed dose combination, FDC*), których zastosowanie zamiast politerapii (stosowania oddzielnych preparatów z każdą substancją czynną) zapewniło by nie tylko uzyskanie korzystnych efektów klinicznych, ale także poprawiło stopień przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjenta (ang. *compliance*), zmniejszyło obciążenie stosowaną terapią i potencjalnie dodatkowo przełożyło się na poprawę jej skuteczności, stanowi więc niezaspokojoną potrzebę pacjentów.**

**Dodatkowo, w uzupełnieniu francuskich wytycznych praktyki klinicznej podkreślono, iż wszystkie stosowane leki należy utrzymywać w dawkach wymaganych do uzyskania najlepszej kontroli astmy, niezależnie od jej ciężkości, przez cały okres epidemii Sars-CoV-2. Zwrócono w nich również uwagę na istotność zachowywania dystansu społecznego oraz ograniczania kontaktu z innymi osobami, czy innych potencjalnych źródeł zakażenia COVID-19 [107]. Dlatego też, opisany problem samodzielnego stosowania wybranych produktów leczniczych, jak również dbałość o optymalny poziom przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) wydają się szczególnie istotne w panującej obecnie sytuacji epidemicznej.**

Warto również podkreślić, iż pacjenci z ciężką niekontrolowaną astmą częściej, w porównaniu do chorych z umiarkowaną i łagodną postacią choroby, zmuszeni są przyjmować doustne glikokortykosteroidy. Szacuje się, iż u około 30%-40% chorych z astmą ciężką regularnie stosuje ogólnoustrojowe GKS w celu uzyskania kontroli choroby. Należy zaznaczyć, iż zarówno krótko-, jak i długotrwałe stosowanie tego typu terapii wiąże się z istotnymi działaniami niepożądanymi, do których należą: zaburzenia snu, zwiększone ryzyko infekcji, osteoporozy i złamań, choroby zakrzepowo-zatorowej, otyłości, cukrzycy, zaćmy, nadciśnienia, zahamowania czynności kory nadnerczy, jak również wystąpienia zaburzeń lękowych i depresji [67], [78], [79], [80], [81], [82]. **Dlatego też, istotna jest możliwość doboru terapii pozwalającego na obniżenie częstości zastosowania doustnych glikokortykosteroidów lub też umożliwiający całkowitą rezygnację z leków z tej grupy, w celu uniknięcia wymienionych działań niepożądanych.**

Należy także zwrócić uwagę, iż strategia terapeutyczna dostosowana powinna być do indywidualnych preferencji pacjenta oraz historii przebiegu choroby [18]. **Dlatego też, niezwykle ważna jest dostępność możliwie szerokiej gamy produktów leczniczych, pozwalająca na odpowiedni dobór i personalizację leczenia.**

#### 4. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Technologię wnioskowaną stanowi zastosowanie złożonego produktu leczniczego Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów dorosłych z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS), u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku. Populacja pacjentów, w której wskazane jest zastosowanie produktu leczniczego Trimbow®, zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, jest więc tożsama z 4 i 5 stopniem nasilenia astmy według klasyfikacji GINA [1], [67].

Złożony produkt leczniczy Trimbow® należy do grupy farmakoterapeutycznej leków adrenergicznych podawanych w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, w tym potrójnie skojarzonych z glikokortykosteroidami (kod ATC: R03AL09) [1].

Trimbow® dopuszczony został do obrotu na terenie Unii Europejskiej w na mocy zezwolenia wydanego przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicine Agency*, EMA) w dniu 17 lipca 2017 roku (EMA/H/C/004257). Zarejestrowane wskazania do stosowania analizowanej interwencji obejmowały leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką obturacyjną chorobą płuc, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta<sub>2</sub> [32]. W roku 2018 złożony produkt leczniczy Trimbow® został także oceniony pozytywnie przez Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii



Medycznych i Taryfikacji [31], [32]. Jest on także obecnie finansowany w Polsce (w ramach listy A1) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta 2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta 2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych [5]. We wskazaniu rozpatrywanym w ramach niniejszej analizy, tj. leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku., analizowana interwencja (zarówno w postaci zawierającej średnie jak i wysokie dawki ICS), została dopuszczona do obrotu niedawno, bo na początku 2021 roku, na podstawie wyników randomizowanych badań a akronimach TRIMARAN i TRIGGER.

Warto także podkreślić, iż Trimbow® jest lekiem złożonym, stanowiącym kombinację 3 różnych substancji (ICS + LABA + LAMA), których zastosowanie zamiast politerapii (oddzielnych preparatów z poszczególnymi substancjami czynnymi) zapewniłoby nie tylko uzyskanie korzystnych efektów klinicznych, ale także poprawiło stopień przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjenta (ang. *compliance*). Było by to możliwe, dzięki podaniu przyjmowanych substancji czynnych jednocześnie (brak możliwości pominięcia jakiegokolwiek składnika), ale także poprzez konieczność opanowania przez pacjenta wyłącznie jednej techniki obsługi inhalatora.

Dodatkowo, kwestia samodzielnego stosowania przyjmowanych produktów leczniczych, jak również dbałość o optymalny poziom przestrzegania zaleceń lekarskich wydają się szczególnie istotne w panującej obecnie sytuacji epidemicznej.

Należy zwrócić uwagę, iż w momencie wydania strategii leczenia astmy GINA 2020 nie opublikowano jeszcze żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo potrójnej terapii pojedynczym inhalatorem (ang. *single-inhaler triple therapy*, SITT) u pacjentów z astmą niekontrolowaną, leczonych średnimi dawkami ICS + LABA. Jedyne dostępne dowody odnosiły się do badań biorących pod uwagę leczenie potrójną terapią z użyciem wielu inhalatorów (ang. *multi-inhaler triple therapy*, MITT), w których długo działający antagonist receptorów muskarynowych (tiotropium, produkt leczniczy Respimat®) został dodany do skojarzonego wziewnego kortykosteroidu o ustalonej dawce i długo działającego beta<sub>2</sub>-agonisty (ICS + LABA).

### **Mechanizm działania złożonego produktu leczniczego Trimbow® [1], [77]**

Trimbow® zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (BDP/FF/G) w postaci roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. *extrafine*) o średnicy aerodynamicznej cząstki odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD) wynoszącej około 1,1 mikrometra, ze zdolnością do jednoczesnej depozycji wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trimbow® są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach

innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trimbow® odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach).

### **Beklometazonu dipropionian**

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

### **Formoterol**

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

### **Glikopironium**

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

### **Dawkowanie złożonego produktu leczniczego Trimbow® [1]:**

Dawki poszczególnych składników aktywnych opuszczające zawór oraz opuszczające ustnik podczas podawania złożonego produktu leczniczego Trimbow® przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20. Dawki poszczególnych składników aktywnych opuszczające zawór oraz opuszczające ustnik podczas podawania złożonego produktu leczniczego Trimbow® [1]**

Dawka	Trimbow®, 87 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów
<b>Rozpylenie opuszczające ustnik (dawka dostarczona)</b>	87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku).
<b>Rozpylenie opuszczające zawór (dawka odmierzona)</b>	100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium (w postaci 12,5 mikrograma glikopironiowego bromku).



## **Dorośli**

Zalecana dawka złożonego produktu leczniczego Trimbow® to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę (stanowi to dawkę dobową odpowiadającą średniej dawce ICS). Maksymalna dawka złożonego produktu leczniczego Trimbow® to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.

Pacjentom należy zalecić, aby przyjmowali produkt leczniczy Trimbow® codziennie, nawet w przypadku braku objawów.

Jeśli w okresie między dawkami wystąpią objawy, należy zastosować leczenie wziewnym, krótko działającym agonistą receptorów beta-2 w celu natychmiastowego złagodzenia objawów.

## **Stopniowe zmniejszanie dawki**

Lekarz powinien regularnie ponownie oceniać stan pacjentów, aby zapewnić, że stosowane u nich dawki beklometazonu/formoterolu/glikopironium pozostają optymalne i są zmieniane wyłącznie na podstawie zalecenia lekarza. Dawki należy zmniejszyć do najmniejszych dawek, które zapewniają utrzymanie skutecznej kontroli objawów astmy.

## **Szczególne grupy pacjentów**

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Brak istotnych danych dotyczących stosowania złożonego produktu leczniczego Trimbow® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

## Astma

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Trimbow u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). Dane nie są dostępne.

**Skuteczność i profil bezpieczeństwa złożonego produktu leczniczego Trimbow® (opracowano na podstawie wyników podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania klinicznego fazy III) [34]**

Przeprowadzono podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III o akronimie TRIMARAN (*Triple in Asthma With Uncontrolled Patients on Medium Strength of ICS + LABA*), do którego zrekrutowano chorych ze 171 ośrodków w 16 krajach.

Kryteria kwalifikacji pacjentów obejmowały:

- wiek 18–75 lat,
- obecność astmy niekontrolowanej,
- wystąpienie jednego lub więcej zaostrzeń w roku poprzedzającym w wywiadzie,
- wcześniejsza terapia skojarzona kortykosteroidem wziewnym (średnia dawka) oraz beta<sub>2</sub>-mimetykiem długo działającym.

Schemat leczenia wykorzystany w obu badaniach zaprezentowano w tabeli [Tabela 21].

**Tabela 21 . Schemat leczenia w badaniu o akronimie TRIMARAN.**

Akronim badania	Początkowy etap badania (faza <i>run-in</i> - 2 tygodnie)	Faza randomizowana - 52 tygodnie*
<b>TRIMARAN</b>	100 µg dipropionianu beklometazonu i 6 µg fumaranu formoterolu <sup>^</sup>	Randomizacja w proporcji 1: 1: - grupa badana (n=579): 100 µg dipropionianu beklometazonu, 6 µg fumaranu formoterolu i 10 µg glikopirynium <sup>^</sup> - grupa kontrolna (n=576): 100 µg dipropionianu beklometazonu i 6 µg fumaranu formoterolu <sup>^</sup> .

\*randomizacja blokowa z zaślepieniem pacjentów, badaczy, personelu ośrodka i personelu sponsora; <sup>^</sup>schemat leczenia: 2 inhalacje, 2 razy na dobę, w postaci produktu złożonego.

Punkty końcowe oceniane w analizowanych badaniach TRIMARAN obejmowały:

- pierwszorzędowe punkty końcowe:
  - pomiar FEV<sub>1</sub> przed przyjęciem dawki leku (ang. *predose*) (w 26 tygodniu; zmiana względem wartości wyjściowych),
  - częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w ciągu 52 tygodni badania,
- kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:
  - szczytowa wartość FEV<sub>1</sub> (pomiar w tygodniu 26.; zmiana względem wartości wyjściowych),
  - średnia poranna wartość PEF (ocena po 26. tygodniu; zmiana względem wartości wyjściowych)
  - częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń (oceniony u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanej interwencji; dane zbiorcze wraz z pacjentami z badania TRIGGER, w którym pod uwagę brano stosowanie wysokich dawek ICS).

### Skuteczność

Wyniki odnoszące się do skuteczności ocenianej interwencji (dipropionianu beklometazonu/fumaranu formoterolu/glikopironium) w porównaniu do dipropionianu beklometazonu + fumaranu formoterolu zaprezentowano w tabeli [Tabela 22].

**Tabela 22 . Wyniki badania o akronimie TRIMARAN w odniesieniu do skuteczności ocenianej interwencji.**

Punkt końcowy	TRIMARAN (beklometazonu dipropionian /formoterolu fumaran/ glikopironium vs beklometazonu dipropionian/ formoterolu fumaran)
<b>FEV<sub>1</sub> przed przyjęciem dawki leku (średnia skorygowana różnica między grupami)</b>	57 ml (95% CI: 15–99; p = 0,0080)
<b>Skorygowany współczynnik częstości (RR) występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń</b>	0,85; (95% CI: 0,73–0,99; p = 0,033)
<b>Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego do ciężkiego zaostrzenia</b>	HR=0,84, (95% CI 0,73–0,98; p=0,022)
<b>Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego zaostrzenia</b>	HR=0,86 (95% CI: 0,73–1,0; p=0,048)

HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); CI-przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Skuteczność analizowanej interwencji zaobserwowana została także w zakresie drugorzędowych punktów końcowych. Zarówno szczytowe FEV<sub>1</sub>, jak i średni poranny pomiar PEF (oceniane względem wartości wyjściowej), okazały się wyższe wśród przyjmujących dipropionian beklometazonu/fumaran formoterolu/glikopironium, w porównaniu do grupy kontrolnej (p = 0,0002 dla FEV<sub>1</sub>; p = 0,0006 dla porannego PEF).

Po wydzieleniu jedynie występowania ciężkich zaostrzeń, w analizie zbiorczej, ich częstość ponownie okazała się niższa w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej (różnica=23%; p=0,0076). Podobnie, w analizie zbiorczej czasu do pierwszego umiarkowanego do ciężkiego zaostrzenia choroby okazał się on dłuższy w grupie leczonej dipropionianem beklometazonu/fumaraniem formoterolu/glikopironium, w porównaniu do grupy kontrolnej (HR = 0,82, 95% CI: 0,74–0,91; p=0,0002). Analogicznie, grupa badana charakteryzowała się istotnie statystycznie dłuższym czasem do wystąpienia pierwszego umiarkowanego (HR=0,83, 95% CI: 0,74–0,93; p=0,0010) i ciężkiego (HR=0,79, 95% CI: 0,66–0,95; p=0,011) zaostrzenia.

Podsumowując, zastosowanie analizowanej interwencji, tj. terapii trójlekowej (dipropionian beklometazonu/fumaran formoterolu/glikopironium) w porównaniu do dwulekowej (dipropionian beklometazonu/fumaran formoterolu) wiąże się z większą poprawą funkcji płuc, jak również redukcją ryzyka zaostrzeń choroby.

### Profil bezpieczeństwa

Generalnie, profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji (dipropionian beklometazonu/fumaran formoterolu/glikopironium) w porównaniu z terapią dwulekową (dipropionian beklometazonu/fumaran formoterolu) okazał się porównywalny. Dodatkowo, odnotowane zdarzenia niepożądane w większości miały charakter łagodny do umiarkowanego i niewiele z nich uznano za związane z zastosowanym leczeniem. Zaobserwowano jednak, iż ogólnie zdarzenia niepożądane odnotowywano rzadziej w grupach badanych

(dipropionian beklometazonu/fumaran formoterolu/glikopironium), w porównaniu do kontrolnych, leczonych schematem dwulekowym (dipropionian beklometazonu + fumaran formoterolu).

Ciężkie zdarzenie niepożądane związane z zastosowaną strategią w badaniu TRIMARAN odnotowano u jednego chorego (migotanie przedsionków, chory ten cierpiał także na nadciśnienie), zrandomizowanego do grupy badanej (beklometazonu dipropionian/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium). Zdarzenie to miało jednak charakter umiarkowany i nie spowodowało konieczności zmiany leczenia podawanego w ramach badania klinicznego.

Zdarzenia niepożądane zakończone śmiercią wystąpiły w przypadku 3 pacjentów w grupie badanej w badaniu o akronimie TRIMARAN. Żadnego z odnotowanych zgonów nie uznano za związany ze stosowanym leczeniem.

Podsumowując, **złożony produkt leczniczy Trimbow® cechuje się wysoką skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Jego refundacja w ramach listy A1 ułatwi dostęp do tej terapii w przypadku pacjentów ze wszystkimi analizowanymi wskazaniami oraz pozwoli odpowiedzieć na ich niezaspokojone do tej pory potrzeby.**

## **5. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (złożonego produktu leczniczego Trimbow®) w leczeniu astmy, brano pod uwagę: zalecenia światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, populację docelową, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych), sytuację na rynku sprzedaży leków, analizę kopreskrypcji oraz opinie ekspertów klinicznych. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium), zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego jest wskazany w:

- leczeniu podtrzymującym u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych (wskazanie refundowane, nie stanowiące przedmiotu analizy),
- leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek

kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku (wskazanie nier refundowane, stanowiące przedmiot analizy) [1].

### **Opcje terapeutyczne wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu**

W przypadku pacjentów, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego (ICS) i długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) w ramach leczenia podtrzymującego (tj. po niepowodzeniu leczenia ICS w średnich dawkach + LABA) rekomendowane jest:

- wprowadzenie dodatkowo do strategii terapeutycznej długo działającego antagonisty receptora muskarynowego (LAMA) - głównie tiotropium, szczególnie u pacjentów z zaostrzeniami w wywiadzie [36], [42], [45], [46], [47], [48], [49], [64], [65], [66]. Co ważne, działanie to stanowi opcję preferowaną, rekomendowaną przez Światową Inicjatywę na Rzecz Zwalczenia Astmy (ang. *Global Initiative for Asthma*, GINA), a więc wytyczne, które stanowią podstawę praktyki klinicznej w zakresie leczenia astmy w również Polsce [48], [49]. Według rekomendacji amerykańskich włączenie do strategii terapeutycznej leków z grupy antagonistów receptorów muskarynowych powinno nastąpić przed decyzją o wykorzystaniu doustnych glikokortykosteroidów (GKS) [45],
- zwiększenie dawki ICS [39], [48], [49],
- dodanie doustnych agonistów receptorów  $\beta_2$  o powolnym uwalnianiu (należy zachować ostrożność u pacjentów długotrwale przyjmujących leki z grupy  $\beta_2$ -mimetyków) [39],
- włączenie montelukastu (LTRA) [42], [46], [47],
- włączenie teofiliny lub ziletonu (nieдоступny w Polsce) [37], [38], [39] [45];
- zastosowanie leków biologicznych anty IgE, anty-IL (w Polsce finansowane ze środków publicznych są preparaty anty-IL-5) dodane do standardowej terapii – w ciężkiej astmie w zależności od fenotypu, po niepowodzeniu wysokich dawek ICS + LABA [49],
- zastosowanie urządzeń do inhalacji łączących podawane substancje, co umożliwia obniżenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, podnosi bezpieczeństwo leczenia, jak również podwyższa to prawdopodobieństwo prawidłowego stosowania terapii przez pacjentów [37], [38], [39], [64].

Aktualnie w Polsce spośród leków stosowanych w leczeniu astmy refundowane są następujące preparaty w grupach limitowych:

- Grupa limitowa 199.3 -Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach) – beklometazon + formoterol; budesonid + formoterol, flutykazon + salmeterol;
- Grupa limitowa 199.2 - Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach – budesonid + formoterol, flutykazon + salmeterol, beklometazon + formoterol;

- Grupa limitowa 199.1 - Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach – budezonid + formoterol; flutykazon + salmeterol;
- Grupa limitowa 200.2 – Wziewne kortykosteroidy – produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w niskich dawkach – budezonid,
- Grupa limitowa 200.3 – Wziewne kortykosteroidy – produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach – budezonid, flutykazon,
- Grupa limitowa 200.4. – Wziewne kortykosteroidy – produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach - budezonid, flutykazon,
- Grupa limitowa 200.1 – Wziewne kortykosteroidy – produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole – budezonid, cyklezonid, flutykazon, mometazon,
- Grupa limitowa 201.1 - Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu – produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu – fenoterol+bromek ipratropium, ipratropium,
- Grupa limitowa 198.0 - Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty jednoskładnikowe – formoterol; salmeterol,
- Grupa limitowa 204.0 - Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych – montelukast;
- Grupa limitowa 203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacię o przedłużonym uwalnianiu – teofilina;
- Grupa limitowa 197.1 - Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu – salbutamol, fenoterol;
- Grupa limitowa 197.2 - Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego – salbutamol.

W Ramach programu lekowego: LECZENIE CIĘŻKIEJ ASTMY ALERGICZNEJ IGE ZALEŻNEJ (ICD-10 J45.0) ORAZ CIĘŻKIEJ ASTMY EOZYNOFILOWEJ (ICD-10 J 82) finansowane są:

- omalizumab – najważniejsze kryteria włączenia: pacjenci powyżej 6 roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową (wg aktualnych wytycznych GINA) z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE); konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, u dzieci w wieku 6–11 lat >400 mcg lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi *The Global Initiative for Asthma* (GINA) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora  $\beta$ -2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długo działający bloker receptora muskarynowego);
- mepolizumab, benralizumab - najważniejsze kryteria włączenia: pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie  $\geq 350$  komórek/ $\mu$ l na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie; konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych

glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi *The Global Initiative for Asthma* (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora  $\beta$ -2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długo działający bloker receptora muskarynowego).

Interwencję wnioskowaną stanowi produkt leczniczy Trimbow® (87 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór), będący połączeniem trzech substancji aktywnych:

- długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA; formoterol 5 mikrogramów),
- długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych (LAMA; glikopironium 9 mikrogramów)
- glikokortykosteroidu wziewnego (ICS; beklometazon 87 mikrogramów; przy uwzględnieniu dawki dobowej odpowiada to średniej dawce ICS),

spośród których dostępne i refundowane w Polsce w astmie są LABA i ICS w postaci preparatów osobnych lub produktów złożonych dwuskładnikowych, podawanych z jednego inhalatora (LABA/ICS). Z kolei z grupy LAMA żaden lek nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych we wskazaniu obejmującym astmę, niemniej jednak preparaty te są dostępne w Polsce, ale pełnopłatne dla pacjenta.

**Etap pierwszy wyboru komparatora dla złożonego produktu leczniczego Trimbow® – rozważenie substancji czynnych, które w połączeniu z ICS (średnie dawki) i LABA, stanowiłyby odpowiedni komparator analizowanej interwencji**

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku należy wykonać porównanie z z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z innymi technologiami opcjonalnymi. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie, przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna), należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [6], [7].

Analizowana interwencja (złożony produkt leczniczy Trimbow®) zarejestrowana jest w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku. **W związku z powyższym jako komparatora poszukiwano w pierwszej kolejności leku refundowanego w Polsce w analizowanym wskazaniu.**

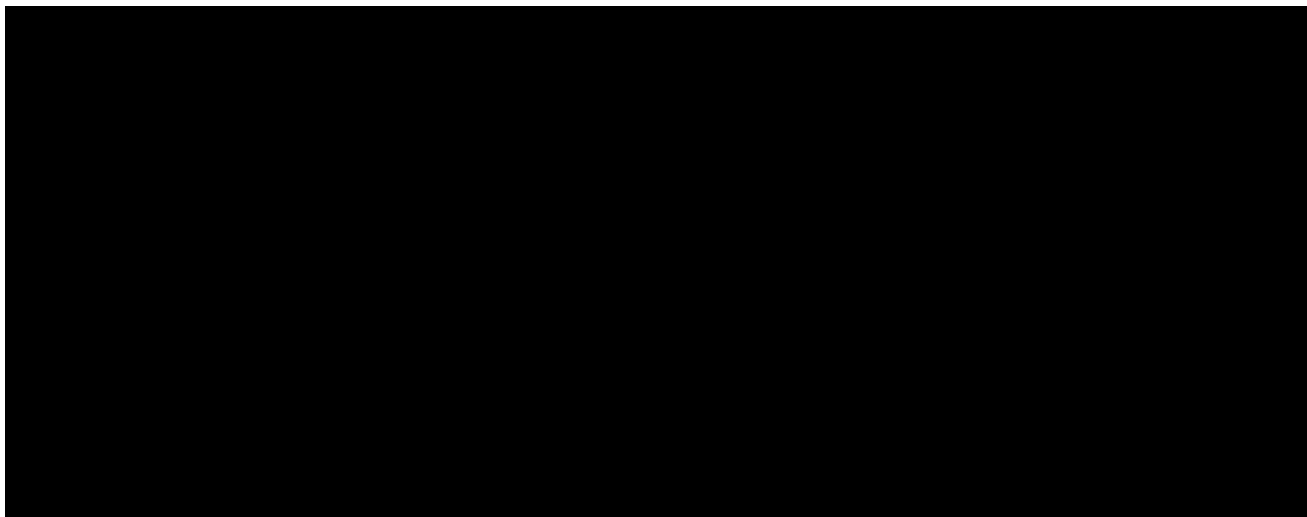
---

[Redacted content]



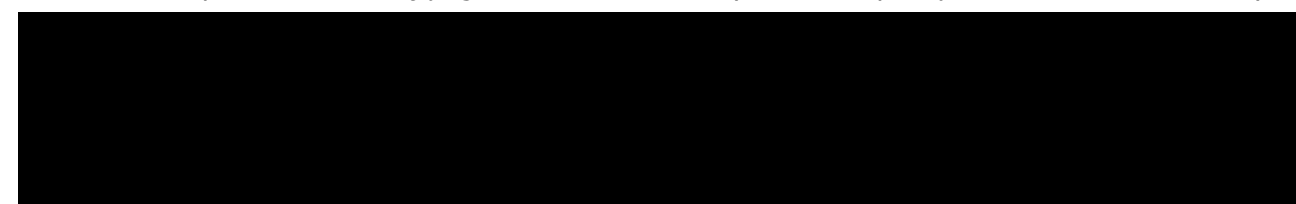
[Redacted text block]


[Large redacted text block]



Po przeanalizowaniu wytycznych klinicznych, opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce oraz opinii ankietowanych ekspertów, wstępnie, z grona komparatorów wykluczono zatem:

- wszystkie leki z grupy SABA (grupa limitowa 197.2 i 197.1), tj. salbutamol, fenoterol, z uwagi na to, że są one stosowane zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w ramach terapii doraźnej, a nie, jak interwencja wnioskowana, w ramach terapii podtrzymującej;
- wziewne kortykosteroidy stosowane w niskich i wysokich dawkach (grupy limitowe: 199.1, 199.3, 200.2 i 200.4) – ponieważ analizowana interwencja zawiera w swoim składzie ekwiwalent średniej dawki ICS, dodatkowo, biorąc pod uwagę skład produktu leczniczego Trimbow® należy wnioskować, że najodpowiedniejszymi technologiami opcjonalnymi będą inne trójskładnikowe połączenia leków (tj. dodanie leku o innym mechanizmie działania do terapii ICS [średnie dawki]+LABA), a nie połączenia dwuskładnikowe, uwzględniające ICS [wysokie dawki] i LABA); ponadto zastąpienie terapii zawierającej wysokie dawki ICS przez Trimbow® wymagałoby istotnej modyfikacji schematu leczenia (zakończenie stosowania produktu zawierającego ICS w dawkach wysokich, rozpoczęcie leczenia lekami z innych



- omalizumab – w Polsce refundowany jest jedynie w specyficznej populacji pacjentów z astmą alergiczną, potwierdzoną punktowymi testami skórnymi, u których występuje astma niekontrolowana pomimo stosowania wysokich dawek ICS w połączeniu z innym lekiem kontrolującym;
- mepolizumab, benralizumab – w Polsce refundowane są jedynie w specyficznej populacji pacjentów z astmą eozynofilową, u których występuje astma niekontrolowana pomimo stosowania wysokich dawek ICS w połączeniu z innym lekiem kontrolującym;
- doustne GSK, z uwagi na to, że w analizowanym wskazaniu stosowane są głównie w leczeniu poważnych zaostrzeń, a nie jako terapia podtrzymująca; dłuższe stosowanie doustnych GSK rozważane jest jedynie w bardzo ciężkim przebiegu astmy, nieodpowiadającym na inne terapie [49], 



[REDACTED]  
[REDACTED] w doborze strategii terapeutycznej powinno się zatem dążyć do możliwie jak największego obniżenia częstości zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych [67], [78], [79], [80], [81], [82].

Niektóre wytyczne praktyki klinicznej [37], [38], [39], [REDACTED]

[REDACTED] Jednak najnowsze wytyczne praktyki klinicznej GINA 2020 [49] wskazują, że teofilina w postaci tabletek o powolnym uwalnianiu cechuje się niską skutecznością w leczeniu astmy, a ponadto wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które mogą zagrażać życiu, szczególnie w przypadku stosowania wysokich dawek, stąd też nie jest rekomendowana do rutynowego stosowania [49]. Również w podręczniku Interna Szczelika teofilina nie jest preferowaną opcją w rutynowym leczeniu astmy [58]. Zatem, wzięwszy pod uwagę niską skuteczność oraz niekorzystny profil bezpieczeństwa teofilina nie jest rekomendowana do rutynowego stosowania w praktyce klinicznej; wnioskować więc można, iż, najprawdopodobniej, lek ten stosują aktualnie pacjenci, u których widoczne są pewne korzyści kliniczne w czasie długotrwałego stosowania. Stąd mało prawdopodobne, aby nowi chorzy, z niewystarczającą kontrolą astmy pomimo stosowania ICS (średnie dawki) + LABA rozpoczynali w pierwszej kolejności terapię niezalecanym (tj. niepreferowanym) lekiem.

Ksantyny [teofilina] są także stosowane coraz rzadziej, ze względu na trudności z osiągnięciem tzw. stężenia terapeutycznego (tj. stężenia leku, zapewniającego jego działanie), w efekcie, istnieje niewielka różnica pomiędzy terapeutyczną i toksyczną dawką leku, co dodatkowo obniża bezpieczeństwo stosowania teofiliny w praktyce klinicznej. Substancja ta wykazuje także interakcje z licznymi lekami, co również utrudniać może dobór odpowiedniej, kompleksowej terapii dla poszczególnych pacjentów. Warto także zwrócić uwagę, iż stosowanie ksantyn (teofiliny) u osób starszych nie jest zalecane, lub zaleca się podawanie jej jedynie ze szczególną ostrożnością ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia toksyczności związanej z teofiliną, zatem, podanie tej substancji nie jest możliwe/ zalecane w części analizowanej populacji, bądź też, należy wnioskować i może być ono przerywane po osiągnięciu przez pacjentów wieku podeszłego [114], [115].

Dodatkowo lek doustny (teofilina) może również być dołączany do wnioskowanej technologii w celu uzyskania wyższych korzyści klinicznych (sama terapia ICS (dawki średnie)/LABA nie będzie zastępowana w przypadku braku kontroli astmy; przejście na złożony produkt leczniczy Trimbow® nastąpiłoby po zakończeniu leczenia zaostrzenia i uzyskaniu kontroli astmy).

Mając na uwadze powyższe, teofilinę (ksantyny/ metyloksantyny) wykluczono z grona potencjalnych komparatorów.

W Polsce lekiem z grupy SAMA (leków antycholinergicznycy o krótkim działaniu) finansowanym ze środków publicznych jest ipratropium. Ipratropium jak i grupa leków SAMA nie są wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej, w tym wytycznych GINA, jako opcje terapeutyczne w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z astmą niedostatecznie kontrolowaną pomimo leczenia ICS + LABA. U dorosłych wziewne leki przeciwcholinergiczne, takie jak ipratropium, stanowią raczej potencjalną alternatywę dla SABA w rutynowym łagodzeniu objawów astmy, a więc w leczeniu doraźnym, a nie podtrzymującym. [REDACTED]

[REDACTED] Co więcej, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, nebulizacja w leczeniu domowym rekomendowana jest jedynie w sytuacjach wyjątkowych, wobec pacjentów z najcięższym przebiegiem choroby [37], [38].

Mając na uwadze powyższe, leki z grupy SAMA wykluczono z grona potencjalnych komparatorów.

Wytyczne kliniczne wymieniają także leki z grupy antagonistów receptora leukotrienowego, do których należy refundowany w Polsce montelukast [42], [46], [47]. [REDACTED]

[REDACTED] Dodanie do schematu leczenia ICS (średnie dawki) + LABA leku z grupy antagonistów receptora leukotrienowego stanowi więc działanie zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej oraz aktualnymi metodami leczenia astmy w Polsce. Dodatkowo, strategia ta jest w pełni refundowana.

**W związku z tym, biorąc pod uwagę zarejestrowane wskazanie, mechanizm działania, status refundacyjny oraz wyniki ankiety skierowanej do ekspertów za najodpowiedniejszy lek w stosowany w połączeniu z ICS (średnie dawki) i LABA, stanowiący komparator dla Trimbow® uznano refundowany montelukast.**

Dodatkowo, biorąc pod uwagę skład złożonego produktu leczniczego Trimbow® należy wnioskować, że odpowiednimi technologiami opcjonalnymi będą również analogiczne terapie trójskładnikowe tj. połączenia leków ICS+LABA+LAMA.

Jako komparatory we wnioskowanej populacji rozważono zatem substancje czynne, które, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie), mogą być stosowane w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w przypadku pacjentów, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego (ICS) i długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) w ramach leczenia podtrzymującego rekomendowane wprowadzenie dodatkowo do strategii terapeutycznej długo działającego antagonisty receptora muskarynowego (LAMA) - głównie tiotropium, szczególnie u pacjentów z zaostrzeniami w wywiadzie [36], [42], [45], [46], [47], [48],

[49], [64], [65], [66]. Co ważne, działanie to stanowi opcję preferowaną, rekomendowaną przez Światową Inicjatywę na Rzecz Zwalczania Astmy (ang. *Global Initiative for Asthma*, GINA), a więc wytyczne, które stanowią podstawę praktyki klinicznej w zakresie leczenia astmy w również Polsce [48], [49].

Z grupy leków LAMA zarejestrowane/ dopuszczone do obrotu na terenie Polski są następujące substancje czynne:

- tiotropium,
- umeklidynium,
- aklidynium,
- glikopironium.

Żaden z preparatów zawierający tiotropium, umeklidynium, aklidynium czy glikopironium nie jest refundowany w Polsce we wskazaniu obejmującym astmę. Dodatkowo, w Polsce preparaty zawierające aklidynium nie są refundowane w żadnym wskazaniu, dlatego też zostały wykluczone z grona potencjalnych komparatorów.

Spośród wymienionych substancji z grupy LAMA (długo działających antagonistów receptorów muskarynowych) produkt leczniczy zawierający tiotropium (Spiriva Respimat®) jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu, jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z ciężką astmą, u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń astmy w poprzedzającym roku.

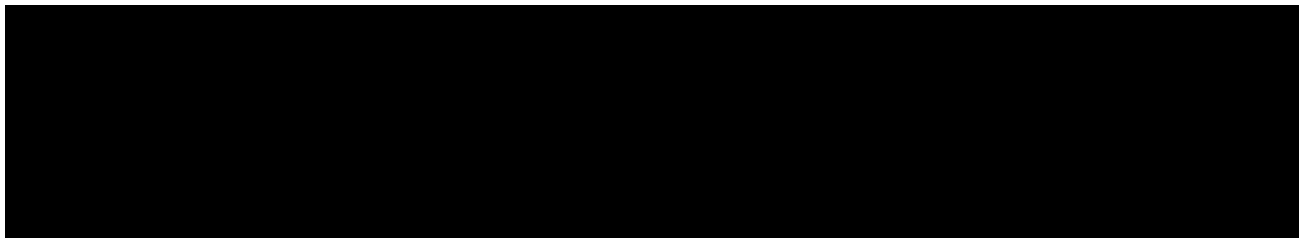
Z kolei glikopironium, stanowi jeden ze składników ocenianej interwencji (złożonego produktu leczniczego Trimbow®).

[REDACTED]

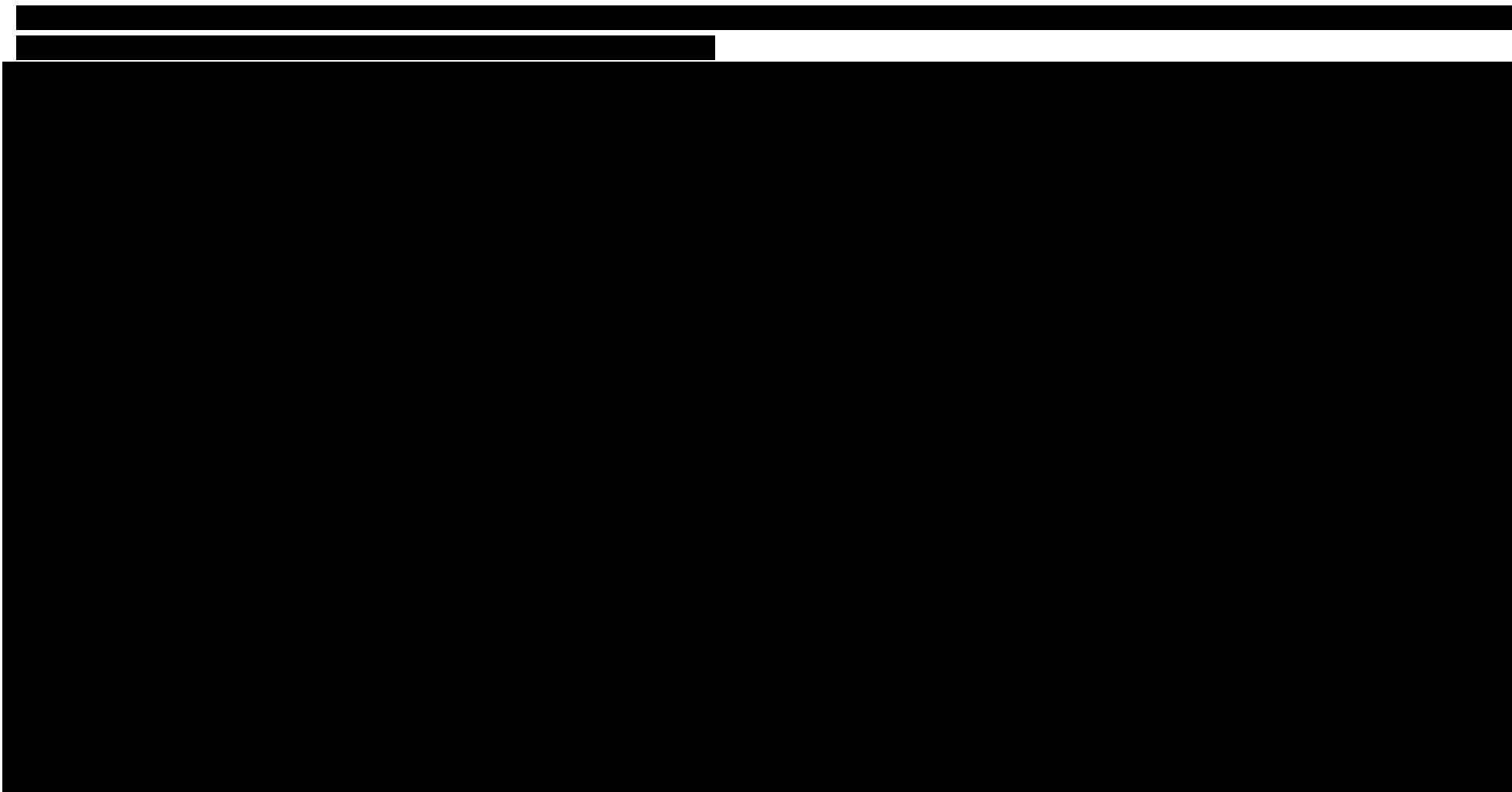
**Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, mechanizm działania, zarejestrowane wskazanie, oraz wyniki ankiety skierowanej do ekspertów jako najodpowiedniejszy lek w połączeniu z ICS (średnie dawki) i LABA, stanowiący komparator dla Trimbow® uznano nier refundowane leki z grupy LAMA - tiotropium, glikopironium oraz umeklidynium.**

---

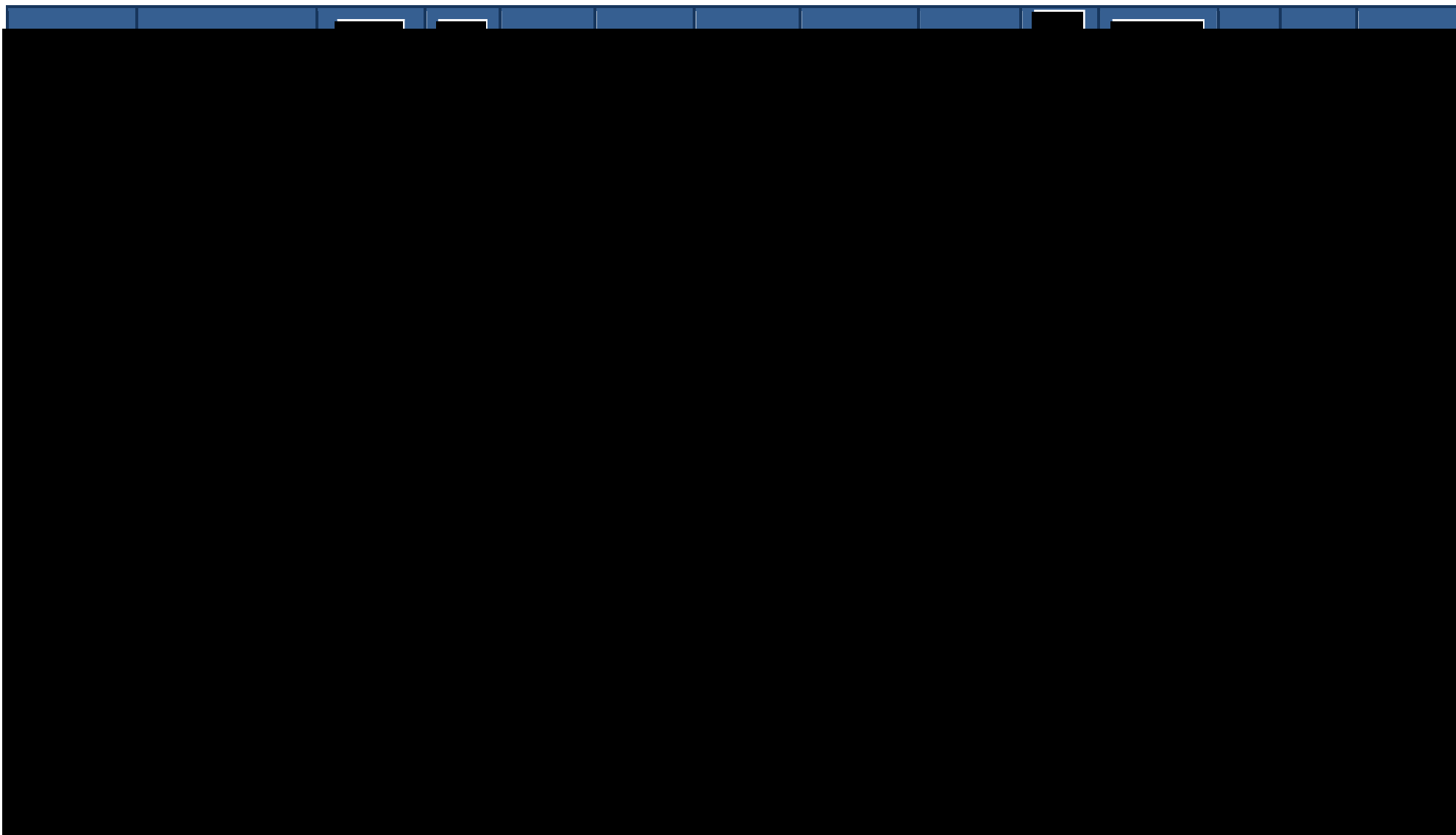
**Etap drugi wyboru komparatora dla złożonego produktu leczniczego Trimbow® – analiza rynku sprzedaży w świetle opinii ankietowanych ekspertów klinicznych oraz analiza kopreskrypcji**



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

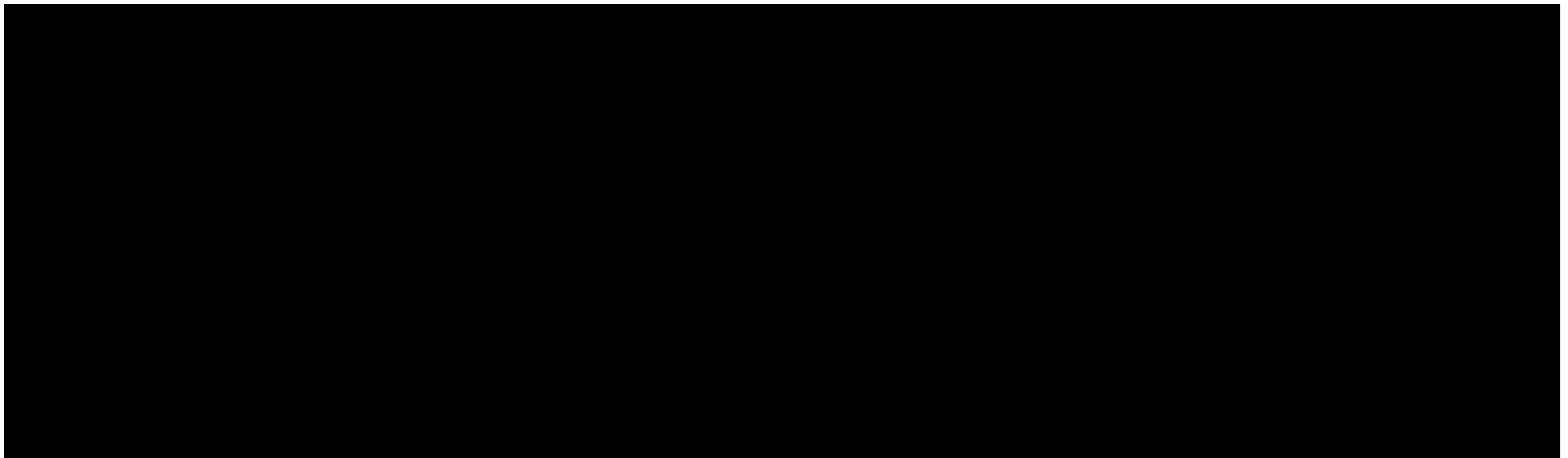


---

A large table with a blue header row and a blacked-out body, indicating redacted content. The table structure is not visible due to the redaction.



Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą.  
Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Jako komparatory rozważano wszystkie interwencje, które stosowane są w analizowanym wskazaniu według ekspertów klinicznych [redacted] oraz takie które są zalecane w wytycznych klinicznych. Dodatkowo, rozważano jako komparatory schematy cechujące się kosztem dawki dobowej w zakresie od najmniejszego do najwyższego z perspektywy NFZ (tj. pominięto schematy, które nie mają niższego lub wyższego kosztu względem uwzględnionych schematów); wszystkie schematy, których zastąpienie przez Trimbow® będzie korzystne finansowo dla pacjenta (obniży wysokość dopłaty).

Przy identyfikacji komparatorów uwzględniono zatem aspekty kliniczne i kosztowe (w tym zmianę wysokości dopłaty pacjentów po zmianie leczenia).

Schematy oparte na stosowaniu ICS w wysokich dawkach (ICS [dawki wysokie]+ LABA, ICS [dawki wysokie]/LABA, ICS [dawki wysokie]/LABA + XAN), wykluczono z grona potencjalnych komparatorów z powodów opisanych we wcześniejszej części niniejszego opracowania, a także ponieważ zastąpienie tych schematów przez Trimbow® wiązałoby się z istotnym wzrostem dopłaty pacjentów (średnio 27- 44 PLN miesięcznie), co oznacza, że nie będą preferowane przez pacjentów oraz lekarzy mających na względzie stan finansów chorych.

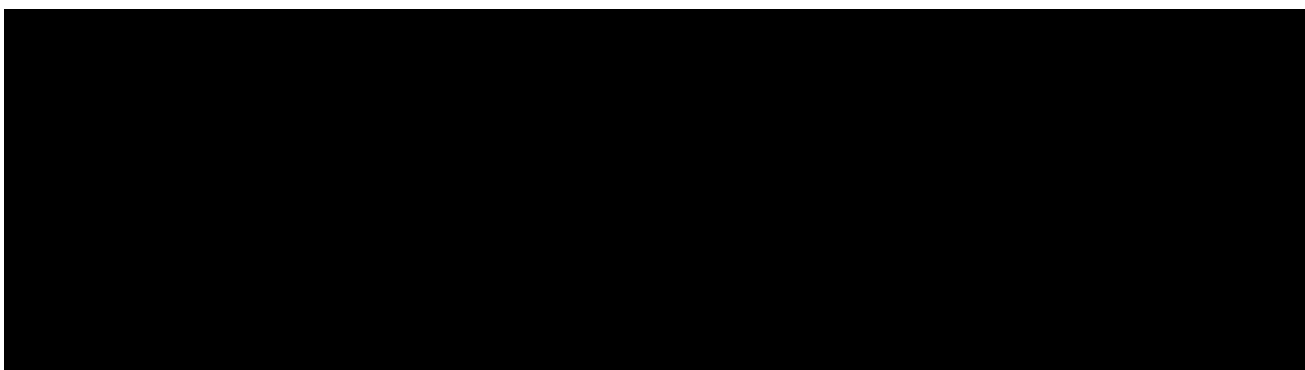
Schematy oparte na stosowaniu ICS (dawki średnie)/LABA + XAN, wykluczono z grona potencjalnych komparatorów z powodów opisanych we wcześniejszej części niniejszego opracowania, a także ponieważ:

[redacted]

- zastąpienie tego schematu przez Trimbow® wiązałoby się ze wzrostem dopłaty pacjentów do leczenia o [redacted] co może nie być akceptowalne przez większość pacjentów.

Schematy oparte na stosowaniu ICS (dawki średnie)/LABA + SAMA, wykluczono z grona potencjalnych komparatorów z powodów opisanych we wcześniejszej części niniejszego opracowania, a także ponieważ zastąpienie tego schematu przez Trimbow® wiązałoby się ze wzrostem dopłaty pacjentów do leczenia o średnio 33 PLN miesięcznie, co może nie być akceptowalne przez większość pacjentów.

Analiza kopreskrypcji leków złożonych ICS (dawki średnie)/LABA w 2020 roku wśród pacjentów kontynuujących leczenie (tj. z receptą na ICS (dawki średnie)/LABA w ciągu poprzedniego roku) i w wieku do 40 roku życia (tj. w grupie wieku, w której >95% chorych choruje na astmę; u pozostałych - PoChP) wykazała, że [redacted]



Uwzględniając tylko schematy leczenia podtrzymującego (tj. schematy wskazane przez ekspertów i pomijając leki stosowane głównie w leczeniu zaostrzeń – SABA, SABA/SAMA, dodatkowe ICS), czyli uwzględniając tylko LTRA, SAMA, XAN i LAMA jako jedyne dodatki do leku bazowego (ICS (dawki średnie)/LABA) ustalono, że leki te stosowane są u odpowiednio: [redacted] pacjentów leczonych ICS (dawki średnie)/LABA. Udział schematu z LTRA, SAMA, XAN i LAMA w grupie analizowanych schematów wyniósł więc odpowiednio: [redacted] [116].

**Podsumowując, analiza rynku sprzedaży, uzyskanych w ankiecie odpowiedzi ekspertów klinicznych oraz dostarczonej przez Zamawiającego analizy kopreskrypcji pozwoliła potwierdzić zasadność wyboru na komparatory dla Trimbow® trójlekowych schematów:**

- **częściowo refundowanych składających się z produktów z grup ICS (średnie dawki), LABA oraz nierefundowanych LAMA (tiotropium/ umeklidynium/ glikopironium; grupy limitowe 201.2 oraz 201.3):**
  - **ICS (dawki średnie)/LABA + LAMA,**
  - **ICS (dawki średnie) + LABA + LAMA,**
  - **ICS (dawki średnie) + LABA/LAMA,**
- **w pełni refundowanych: ICS (dawki średnie)/LABA + LTRA (montelukast; grupa limitowa 204.0).**

**jako odpowiednich komparatorów dla złożonego produktu leczniczego Trimbow®.**

**Tabela 25. Podsumowanie wyboru komparatora dla produktu leczniczego Trimbow®.**

Schemat trójlekowy		
Schemat w pełni refundowany		
ICS [średnia dawka]/LABA w postaci produktu złożonego	W połączeniu z	LTRA – montelukast w postaci produktu jednoskładnikowego refundowane w ramach grupy limitowej 204.0
Schemat częściowo refundowany		
ICS [średnia dawka]/LABA w postaci produktu złożonego lub podawane w politerapii	W połączeniu z	LAMA – tiotropium/ umeklidynium/ glikopironium w postaci produktu jednoskładnikowego, nierefundowane w astmie; grupa limitowa 201.2
ICS (dawki średnie) + LABA + LAMA w osobnych preparatach		

Schemat trójlekowy		
ICS [średnia dawka]	W połączeniu z	LABA/LAMA (umeklidynium/glikopironium, tiotropium); grupa limitowa 201.3.

**Zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej – takie same, wskazane powyżej komparatory zostaną uwzględnione w obu analizach.**

## 6. EFEKTY ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia astmy, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - osiągnięcie choroby całkowicie kontrolowanej (np. zgodnie z wytycznymi GINA – w ciągu ostatnich 8 tygodni - 7 tygodni całkowicie kontrolowanych, a także brak zaostrzeń astmy oraz zgłoszeń do izby przyjęć w trybie nagłym i działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem);
  - ocena częstości występowania zaostrzeń (w tym zaostrzeń umiarkowanych i ciężkich),
  - ocena czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia (w tym umiarkowanego i ciężkiego),
  - ocena częstości stosowania terapii ratunkowej (leków stosowanych doraźnie);
  - ocena parametrów wentylacyjnych (np. FEV<sub>1</sub>, PEF, FVC),
  - odsetek dni z kontrolą astmy,
  - odsetek dni całkowicie wolnych od objawów astmy;
  - ocena nasilenia codziennych objawów astmy,
  - ocena jakości życia oraz stanu funkcjonalnego chorego (np. SF-36, HAQ [ang. *Health Related Quality of Life*], kwestionariusz szpitala św. Jerzego, ACQ-7 (ang. *Asthma Control Questionnaire 7*));
- w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, ocena ryzyka:
  - wystąpienia poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych),
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem i poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych),
  - zgonu z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych.

Ocena parametrów wentylacyjnych stanowi surogatowy punkt końcowy. Są to jednak wskaźniki ściśle związane z poziomem aktywności i kontroli objawów choroby. Zwężenie oskrzeli towarzyszące napadowi lub słabej kontroli astmy powoduje bowiem zmniejszenie wartości FEV<sub>1</sub> oraz podwyższenie dobowej zmienności obturacji oskrzeli [19], [20], [51]. Dodatkowo, zgodnie z zaleceniami GINA, FEV<sub>1</sub> stanowi najbardziej

użyteczny wskaźnik przyszłego ryzyka dysfunkcji oddechowej oraz występowania zaostrzeń (szczególnie, jeżeli wartość tego parametru wynosi poniżej 60% wartości należnej) [67]. Ponadto, jest to parametr rekomendowany przez EMA jako główny punkt końcowy w ocenie skuteczności terapii w astmie [84].

O niedostatecznej kontroli choroby świadczy także konieczność częstego korzystania z leku przyjmowanego doraźnie. Potwierdza to także fakt, iż czynnik ten wymieniany jest wielu wytycznych praktyki klinicznej jako jeden ze wskaźników świadczących o możliwej konieczności intensyfikacji leczenia [35], [37], [38], [39], [40], [41], [44], [46].

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

## **7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ASTMĄ**

### **7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI**

W celu identyfikacji stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/ lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (beklometazon + formoterol + glikopironium) oraz komparatorów (LAMA [tiotropium; glikopironium; umeklidynium] i LATRA [montelukast]) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku przeszukano stronę internetową AOTMiT.

**Tabela 26. Oceniana interwencja wnioskowana (beklometazon + formoterol + glikopirionium) oraz poszczególne składowe schematów trójlekowych będących komparatorami dla interwencji wnioskowanej (tiotropium; glikopirionium; umeklidynium; montelukast), w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania tj. leczenia podtrzymującego dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku (marzec 2021).**

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<b>beklometazon + formoterol + glikopirionium (Trimbow®) [Interwencja wnioskowana]</b>	Brak opinii [17]	Brak opinii [17]	Brak rekomendacji [17]
<b>tiotropium [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]</b>	Brak opinii [17]	<u>W opinii nr 30/2015 z dnia 23 marca 2015 roku</u> Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Spiriva Respimat (tiotropium bromide), we wskazaniu: dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi glikokortykosteroidami ( $\geq 800\mu\text{g}$ budesonidu na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi $\beta_2$ -agonistami, u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku [50].	<u>W rekomendacji nr 21/2015 z dnia 23 marca 2015 r.</u> Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Spiriva Respimat, tiotropium bromide, roztwór do inhalacji, jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi glikokortykosteroidami ( $\geq 800\mu\text{g}$ budesonidu na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi $\beta_2$ -agonistami, i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku [50].
<b>glikopirionium [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]</b>	Brak opinii [17]	Brak opinii [17]	Brak opinii [17]
<b>umeklidynium [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]</b>	Brak opinii [17]	Brak opinii [17]	Brak opinii [17]
<b>montelukast [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]</b>	Brak opinii [17]	Brak opinii [17]	Brak opinii [17]

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Jak do tej pory (marzec 2021) nie zostały wydane stanowiska Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub Prezesa AOTMiT odnoszące się do zastosowania produktu złożonego beklometazonu + formoterolu + glikopironium w leczeniu astmy [17].

Rada Przejrzystości (RP) przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji jak i Prezes AOTMiT pozytywne zaopiniowali także finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego zawierającego tiotropium, we wskazaniu: dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi glikokortykosteroidami ( $\geq 800^2$   $\mu\text{g}$  budezonidu na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta 2$ -agonistami, u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku [50].

Jak do tej pory (marzec 2021) nie zostały wydane stanowiska Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub Prezesa AOTMiT odnoszące się do zastosowania produktów leczniczych zawierających flutykazon i salmeterol oraz budezonid i formoterol, jak również glikopironium, umeklidynium i montelukastu w leczeniu astmy [17].

## **7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH**

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla technologii wnioskowanej (beklometazon + formoterol + glikopironium) oraz komparatorów (LAMA [tiotropium; glikopironium; umeklidynium]; LTRA [montelukast]) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

---

<sup>2</sup>Wskazanie dotyczy odpowiednika wysokich dawek ICS.

**Tabela 27. Oceniana interwencja wnioskowana (beklometazon + formoterol + glikopirionium) oraz poszczególne składowe schematów trójlekowych będących komparatorami dla interwencji wnioskowanej (tiotropium; glikopirionium; umeklidynium; montelukast), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą, niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku (marzec 2021).**

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	beklometazon + formoterol + glikopirionium (Trimbow®) [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [8]	-
	tiotropium [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Opinia negatywna – nie zostało zarekomendowane wykorzystanie tiotropium jako terapii uzupełniającej w leczeniu ciężkiej niekontrolowanej astmy, co uzasadnione zostało nieadekwatnym modelem ekonomicznym [89].	Lipiec 2015
		Opinia pozytywna – zostało zarekomendowane wykorzystanie tiotropium jako terapii uzupełniającej w leczeniu ciężkiej niekontrolowanej astmy (włączenie na listę świadczeń ograniczonych) [90]	Marzec 2016
		Nie została zalecona zmiana listy świadczeń o ograniczonym dostępie dla tiotropium na ograniczenie wymagane przez władze ( <i>STREAMLINED</i> ) w leczeniu pacjentów z ciężką astmą [91], [92].	Lipiec 2017 Listopad 2017
	glikopirionium [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [8]	-
	umeklidynium [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [8]	-
	montelukast [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [8]	-
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	beklometazon + formoterol + glikopirionium (Trimbow®) [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [9]	-
	tiotropium [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [9]	-
	glikopirionium [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [9]	-



Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	komparatorem dla Trimbow®]		
	umeklidynium [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [9]	-
	montelukast [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [9]	-
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	beklometazon + formoterol + glikopironium (Trimbow®) [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [10]	-
	tiotropium [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	W opinii nr ESNM55 oceniono, że tiotropium pozwoliło na poprawę w zakresie FEV <sub>1</sub> i wydłużyło czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia w porównaniu z placebo. Różnice między terapią skojarzoną z tiotropium i placebo w zakresie oceny nasilenia astmy przez pacjenta i jakości życia były niewielkie i nie spełniały progu minimalnej klinicznie istotnej różnicy. Ocena obejmowała pacjentów dorosłych ze źle kontrolowaną astmą i przetrwałą obturacją dróg oddechowych, którzy byli już leczeni wziewnym kortykosteroidem (ICS) i długo działającym agonistą beta-2 (LABA) [93].	3 marca 2015
	glikopironium [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [10]	-
	umeklidynium [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [10]	-
	montelukast [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [10]	-
Scottish Medicines Consortium (SMC)	beklometazon + formoterol + glikopironium (Trimbow®) [Interwencja wnioskowana]	Opinia w przygotowaniu. Wnioskowane wskazanie: 1) leczenie podtrzymujące astmy u osób dorosłych, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli astmy za pomocą połączenia podtrzymującego długo działającego beta2-agonisty i średniej dawki wziewnego kortykosteroidu, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w poprzednim roku [95] 2) leczenie podtrzymujące astmy u osób dorosłych, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli astmy za pomocą połączenia podtrzymującego długo działającego beta2-agonisty i wysokiej dawki wziewnego kortykosteroidu, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w poprzednim roku [96].	Planowana data publikacji decyzji: 1) 8 marca 2021 2) Brak danych

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	<b>tiotropium</b> [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Opinia pozytywna - akceptacja do stosowania w ramach NHS Scotland jako dodatkowe (ang. <i>add on</i> ) leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni podtrzymującym skojarzeniem wziewnych kortykosteroidów ( $\geq 800^s$ mikrogramów budesonidu / dobę lub odpowiednika) i długo działających agonistów receptorów $\beta_2$ , u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń w poprzednim roku [94].	10 sierpnia 2015
	<b>glikopironium</b> [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [11]	-
	<b>umeklidynium</b> [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [11]	-
	<b>montelukast</b> [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [11]	-
<b>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</b>	<b>beklometazon + formoterol + glikopironium (Trimbow®)</b> [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [12]	-
	<b>tiotropium</b> [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Opinia pozytywna – tiotropium zarekomendowane zostało do wykorzystania w ramach NHS Wales jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z ciężką astmą, u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń astmy w poprzednim roku [97].	3 grudnia 2018
	<b>glikopironium</b> [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [12]	-
	<b>umeklidynium</b> [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [12]	-
	<b>montelukast</b> [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [12]	-
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	<b>beklometazon + formoterol + glikopironium (Trimbow®)</b> [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [13]	-

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	<b>tiotropium</b> [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Opinia pozytywna odnosząca się do zastosowania tiotropium we wskazaniu do stosowania jako dodatkowa terapia podtrzymująca u dorosłych chorych z astmą leczonych kombinacją wziewnych kortykosteroidów (ICS) ( $\geq 800^s$ $\mu\text{g}$ budesonidu / dobę lub odpowiednik) i długo działających beta-2-agonistów (LABA), u których w ciągu ostatniego roku wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń astmy [99]	20 maja 2015
		Opinia pozytywna odnosząca się do refundacji (65%) tiotropium we wskazaniu do stosowania jako dodatkowa terapia podtrzymująca u dorosłych chorych z astmą leczonych kombinacją wziewnych kortykosteroidów (ICS) ( $\geq 800$ $\mu\text{g}$ budesonidu / dobę lub odpowiednik) i długo działających beta-2-agonistów (LABA), u których w ciągu ostatniego roku wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń astmy [98]	3 lutego 2016
	<b>glikopironium</b> [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [13]	-
	<b>umeklidynium</b> [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [13]	-
	<b>montelukast</b> [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Opinia pozytywna: umieszczenie na liście leków refundowanych przez ubezpieczenie społeczne i dopuszczonych do użytku przez szpitale i różne instytucje publiczne w ramach rozszerzenia wskazania: produkt leczniczy zawierający montelukast może również stanowić alternatywę dla kortykosteroidów wziewnych w małych dawkach u pacjentów z łagodną, przewlekłą astmą, bez niedawnej historii ciężkich ataków astmy, po uzasadnionym leczeniu kortykosteroidami doustnymi i u których wykazano niezdolność do przestrzegania leczenia kortykosteroidami wziewnymi [110].	20 marca 1998 roku z aktualizacją z 8 marca 2006 roku
Opinia pozytywna w zakresie umieszczenia na liście leków refundowanych (poziom refundacji – 65%) i dopuszczonych do użytku szpitalnego we wskazaniu: leczenie wspomagające astmy u pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą astmą niedostatecznie kontrolowaną za pomocą wziewnych kortykosteroidów i u których krótko działający agoniści beta-2-adrenergiczni nie zapewniają odpowiedniej kontroli klinicznej. Produkt leczniczy zawierający montelukast jest również wskazany w profilaktyce astmy wysiłkowej [111] oraz może również stanowić alternatywę dla małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów z łagodną, przewlekłą astmą, u których w ostatnim czasie nie wystąpiły ciężkie ataki astmy wymagające leczenia kortykosteroidami doustnymi i którzy wykazali niezdolność do obserwowania leczenia kortykosteroidami wziewnymi [108], [109], [112].		6 lipca 2005 4 listopad 2009 Październik 2015	
<b>Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)</b>	<b>beklometazon + formoterol + glikopironium (Trimbow®)</b> [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [14]	-
	<b>tiotropium</b> [Część schematu	Brak rekomendacji [14]	-

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®		
	glikopironium [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [14]	-
	umeklidynium [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [14]	-
	montelukast [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [14]	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	beklometazon + formoterol + glikopironium (Trimbow®) [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [15]	-
	tiotropium [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [15]	-
	glikopironium [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [15]	-
	umeklidynium [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [15]	-
	montelukast [Część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®]	Brak rekomendacji [15]	-

<sup>8</sup>produkty lecznicze zawierające wskazane substancje wykluczone zostały z oceny przez AWMSG ze względu na spełnienie kryteriów zawartych w warunkach wykluczenia zawartych w *AWMSG criteria for appraising a medicine*. <sup>9</sup>Analizowane w danym przypadku wskazanie obejmuje odpowiednik wysokich dawek ICS.

Jak do tej pory (marzec 2021) żadna z agencji HTA nie wydała rekomendacji odnoszących się do zastosowania produktu złożonego beklometazonu + formoterolu + glikopironium (interwencji wnioskowanej) w leczeniu astmy oskrzelowej u dorosłych [8], [9], [10], [12], [13], [14], [15], co zapewne wynika z jej

niedawnego dopuszczenia do obrotu (2021 rok) na terenie Unii Europejskiej we wskazaniu obejmującym astmę. Wniosek o finansowanie Trimbrow® jest jednak obecnie rozpatrywany przez agencję szkocką [95], [96].

Zidentyfikowano 4 opinie *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* odnoszące się do zastosowania tiotropium w leczeniu astmy ciężkiej (jako terapia uzupełniająca). W roku 2015 wydana została opinia negatywna, co uzasadnione zostało nieadekwatnym modelem ekonomicznym [89]. Rok później opublikowana została jednak opinia pozytywna, pozwalająca na włączenie analizowanego produktu na listę świadczeń ograniczonych [90]. Jednocześnie jednak, w roku 2017, w opinii agencji nie była uzasadniona zmiana listy świadczeń o ograniczonym dostępie dla tiotropium na ograniczenie wymagane przez władze (*STREAMLINED*) w leczeniu pacjentów z ciężką astmą [91], [92]. W roku 2015 tiotropium zostało także zaakceptowane do wykorzystania w ramach NHS Scotland jako dodatkowe (ang. *add on*) leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela u dorosłych pacjentów z astmą, w przypadku których stosowana jest obecnie podtrzymująca terapia skojarzona złożona z wziewnych kortykosteroidów ( $\geq 800$  mikrogramów budezonidu/ dobę lub odpowiednika) i długo działających agonistów receptorów  $\beta_2$ , u których w poprzednim roku wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń [94]. Opinia pozytywna obejmująca rekomendacje tiotropium do wykorzystania w ramach NHS Wales jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z ciężką astmą, u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń astmy w poprzednim roku, wydała także agencja AWMSG [97]. Produkty lecznicze zawierające tiotropium pozytywnie ocenione zostały również przez agencję francuską do stosowania jako dodatkowa terapia podtrzymująca u dorosłych z astmą leczonych kombinacją wziewnych kortykosteroidów (ICS) ( $\geq 800$   $\mu\text{g}$  budezonidu/ dobę lub odpowiednik) i długo działających  $\beta_2$ -agonistów (LABA), u których w ciągu ostatniego roku wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń astmy [98], [99]. Dodatkowo, w opinii NICE, tiotropium pozwoliło na poprawę w zakresie  $\text{FEV}_1$  i wydłużyło czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia w porównaniu z placebo. Różnice między terapią skojarzoną z tiotropium i placebo w zakresie oceny nasilenia astmy przez pacjenta i jakości życia były niewielkie i nie spełniały progu minimalnej klinicznie istotnej różnicy [93]. Jak do tej pory (marzec 2021) *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, *Der Gemeinsamer Bundesausschuss* oraz *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* nie wydały rekomendacji odnoszących się do zastosowania produktów leczniczych zawierających tiotropium (część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbrow®) w leczeniu astmy [9], [14], [15].

Jak do tej pory (marzec 2021) *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, *The National Institute for Health and Clinical Excellence*, *Scottish Medicines Consortium*, *All Wales Medicines Strategy Group*, *Haute Autorité de Santé*, *Der Gemeinsamer Bundesausschuss* oraz *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* nie wydały rekomendacji odnoszących się do zastosowania produktów leczniczych zawierających glikopironium oraz umeklidynium

(część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®) w leczeniu astmy [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15].

*Haute Autorité de Santé* pozytywnie zaopiniowała także stosowanie i finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających montelukast, stosowanych jako środki *add-on* w leczeniu astmy [108]-[112]. Jak do tej pory (marzec 2021) *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, *The National Institute for Health and Clinical Excellence*, *Scottish Medicines Consortium*, *All Wales Medicines Strategy Group*, *Der Gemeinsamer Bundesausschuss* oraz *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* nie wydały rekomendacji odnoszących się do zastosowania produktów leczniczych zawierających montelukast (część schematu trójlekowego będącego komparatorem dla Trimbow®) w leczeniu astmy [8], [10], [11], [12], [14], [15].

## 8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Charakterystyka Produktu Leczniczego Trimbrow®
- [2] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C51-C58>. (marzec 2021).
- [3] <https://indeks24.pl>. (marzec 2021).
- [4] <http://www.sluzbazdrowia.com.pl>. (marzec 2021).
- [5] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marzec-2021-r>. (marzec 2021).
- [6] Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>. (stan na: luty 2020).
- [7] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku, w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf>. (marzec 2021).
- [8] <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>. (marzec 2021)
- [9] <https://www.cadth.ca>. (marzec 2021).
- [10] <https://www.nice.org.uk>. (marzec 2021).
- [11] <https://www.scottishmedicines.org.uk>. (marzec 2021).
- [12] <https://awmsg.nhs.wales/>. (marzec 2021).
- [13] <https://www.has-sante.fr>. (marzec 2021).
- [14] <https://www.g-ba.de>. (marzec 2021).
- [15] <https://www.sbu.se>. (marzec 2021).
- [16] Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny. 2019. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2019,3,13.html>. (marzec 2021)
- [17] <http://bipold.aotm.gov.pl/>. (marzec 2021).
- [18] Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o zdrowiu. Astma. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia. Warszawa. 2020.
- [19] Balińska-Miśkiewicz W. Diagnostyka i leczenie astmy oskrzelowej u osób dorosłych. Farm Pol, 2009, 65(11): 793-803.
- [20] [https://www.mp.pl/pacjent/badania\\_zabiegi/68602,spirometria](https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/68602,spirometria). (marzec 2021)
- [21] Mikołajczyk J, Grzelewska-Rzymowska I, Kroczyńska-Bednarek J. Od ciężkości astmy do kontroli astmy. Metody oceny kontroli astmy. Pediaatria i Medycyna Rodzinna, 2009;2(5):91-97.
- [22] <https://www.europeanlung.org/pl/choroby-p%C5%82uc-i-informacje/choroby-p%C5%82uc/astma-doros%C5%82ych>. (marzec 2021).
- [23] <https://www.erswhitebook.org/chapters/adult-asthma/>. (marzec 2021).
- [24] Chelmińska M, Werachwska L, Niedożytko M i wsp. Jakość życia chorych na astmę dobrze i źle kontrolowaną. Pneumonol. Alergol. Pol. 2007;75:70–75.
- [25] <https://asthma.ca/get-help/asthma-3/diagnosis-3/how-to-tell-you-have-asthma/>. (marzec 2021).
- [26] Grzelewska-Rzymowska I, Mikołajczyk J, Kroczyńska-Bednarek J. Astma w badaniach spirometrycznych. Pediatr Med Rodz; 2010;6 (1):8-14.
- [27] <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/asthma>. (marzec 2021).
- [28] Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. Eur Respir J 2009;33:897–906.



- [29] Grzywa-Celińska A, Lachowska-Kotowska P, Prystupa A i wsp. Astma i stan astmatyczny w codziennej praktyce lekarskiej. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*. 2013;19(4):397–402.
- [30] Econmed Europe. Koszty pośrednie astmy ciężkiej. 2016. <https://docplayer.pl/72385064-Koszty-posrednie-astmy-ciezkiej.html>. (marzec 2021).
- [31] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2018 z dnia 1 października 2018 roku w sprawie oceny leku Trimbow® (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Agencja Ocent Technologii Medycznych i Taryfikacji. 2018.
- [32] Rekomendacja nr 89/2018 z dnia 4 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Trimbow® (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Agencja Ocent Technologii Medycznych i Taryfikacji. 2018.
- [33] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trimbow>. (marzec 2021).
- [34] Virchow JC, Kuna P, Paggiaro i wsp. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *The Lancet*. 2019;394(10210):1737-1749.
- [35] Terl M, Sedláč V, Cap P, i wsp. Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy. *Allergy*. 2017;72(9):1279-1287.
- [36] Rothe T, Spagnolo P, Bridevaux PO, i wsp. Diagnosis and Management of Asthma - The Swiss Guidelines. *Respiration*. 2018;95(5):364-380.
- [37] Raherison C, Bourdin A, Bonniaud P, i wsp. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de pneumologie de langue française (SPLF) (summary). *Rev Mal Respir*. 2016;33(4):271-278.
- [38] Raherison C, Bourdin A, Bonniaud P i wsp. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (Full length text). *Rev Mal Respir*. 2016;33(4):279-325.
- [39] British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2014;69 Suppl 1:1-192.
- [40] Lougheed MD, Leniere C, Ducharme FM, i wsp. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults: executive summary [published correction appears in *Can Respir J*. 2013 May-Jun;20(3):185]. *Can Respir J*. 2012;19(6):e81-e88.
- [41] Lougheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, i wsp. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults [published correction appears in *Can Respir J*. 2013 May-Jun;20(3):185]. *Can Respir J*. 2012;19(2):127-164.
- [42] Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, i wsp. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *J Bras Pneumol*. 2020;46(1):e20190307.
- [43] Chung KF, Wenzel SE, Brozek, JL i wsp. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*. 2014;43(2):343-373.
- [44] National Asthma Council. <https://www.astmahandbook.org.au/management/adults>. (marzec 2021).
- [45] National Heart, Lung and Blood Institute. Guidelines from the National Asthma Education and Prevention Program. 2012.
- [46] National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.guidelines.co.uk/respiratory/nice-asthma-guideline-chronic-asthma-management/453885.article>. (marzec 2021).
- [47] Toward Optimized Practice Asthma Working Group. 2018 April. Chronic asthma clinical practice guideline. 2018.
- [48] Likońska A, Kowalski ML, Chałubiński M. Zmiany w zaleceniach Światowej Inicjatywy na Rzecz Zwalczenia Astmy (GINA) 2019 – ważne modyfikacje sposobu leczenia. *Alergia Astma Immunologia*. 2019;24 (3): 112-118.
- [49] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 Report. <https://ginasthma.org/reports/>. (marzec 2021).



- [50] Opinia Rady Przejrzystości przy AOTMiT i Rekomendacja Prezesa AOTMiT dotyczące produktu leczniczego Spiriva Respimat®. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3827-006-2015-zlc>.
- [51] [https://www.mp.pl/interna/table/016\\_3755](https://www.mp.pl/interna/table/016_3755). (marzec 2021).
- [52] Lewandowska K, Kuziemski K, Górka L i wsp. Jakość życia u chorych na astmę oskrzelową. *Polska Medycyna Paliatywna*. 2006;5(2):71-75.
- [53] <https://asthma.org.au/about-asthma/understanding-asthma/asthma/>. (marzec 2021).
- [54] Torén K, Gislason T, Omenaas E i wsp. A prospective study of asthma incidence and its predictors: the RHINE study. *Eur Respir J*. 2004;24(6):942-946.
- [55] <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. (maj 2020).
- [56] Cao H, Wilson A, Loeffler E i wsp. Significant percentage of asthma patients failed to achieve control in the first year after initiating medium or high dose ICS/LABA. *European Respiratory Journal*. 2017;50: PA3866.
- [57] The European White Lung Book. Chapter 12: Adult asthma. European Respiratory Society. <https://www.erswhitebook.org/chapters/adult-asthma/>. (marzec 2021)
- [58] Szczeklik A, Gajewski P. *Interna Szczeklika 2017. Choroby układu oddechowego: Astma*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2017.
- [59] Małolepszy J, Dębowski T. Zaostrzenia astmy u dorosłych. *Alergia Astma Immunologia*. 2006;11(2): 67-75.
- [60] Chazan R. Postępowanie w stanie astmatycznym. *Astma Immunologia*. 1997;2(2): 87-96.
- [61] Niewiadomska E, Kowalska M. Epidemiologia astmy oskrzelowej u osób dorosłych w województwie Śląskim na podstawie wtórnych danych epidemiologicznych. *Medycyna Pracy* 2017;68(4):479-489.
- [62] Price D, Mathieson N, Mulgirigama A i wsp. P17 the burden of ICS/LABA-treated asthma patients in the UK adult population. *Thorax*. 2013;68(Suppl 3): A82-A82. [https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/68/Suppl\\_3/A82.1.full.pdf](https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/68/Suppl_3/A82.1.full.pdf). (marzec 2021).
- [63] Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients. 2019. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>. (marzec 2021).
- [64] Agarwal R, Dhooria S, Aggarwal AN i wsp. Guidelines for diagnosis and management of bronchial asthma: Joint ICS/NCCP (I) recommendations. *Lung India*. 2015;32(Suppl 1):S3-S42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4405919/> (marzec 2021)
- [65] Kupczyk M, Bartuzi Z, Bodzenta-Łukaszyk A i wsp. Original paper Polish Society of Allergology statement on the diagnosis and treatment of severe, difficult-to-control bronchial asthma. *Adv Dermatol Allergol*. 2019; XXXVI (2): 147-157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627249/>. (marzec 2021).
- [66] Kupczyk M, Bartuzi Z, Bodzenta-Łukaszyk A i wsp. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące diagnostyki i terapii ciężkich postaci astmy oskrzelowej. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology*. 2018; 5, 4: 207-219.
- [67] <https://ginasthma.org/>. (marzec 2021).
- [68] Panek M, Mokros Ł, Pietras T, Kuna P. The epidemiology of asthma and its comorbidities in Poland--Health problems of patients with severe asthma as evidenced in the Province of Lodz. *Respir Med*. 2016;112:31-38.
- [69] Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):918-927.
- [70] Lee YJ, Kwon SH, Hong SH i wsp. Health Care Utilization and Direct Costs in Mild, Moderate, and Severe Adult Asthma: A Descriptive Study Using the 2014 South Korean Health Insurance Database. *Clin Ther*. 2017;39(3):527-536.
- [71] Melero Moreno C, Quirce S, Huerta A i wsp. Economic impact of severe asthma in Spain: multicentre observational longitudinal study. *J Asthma*. 2019;56(8):861-871.
- [72] Bosnic-Anticevich S, Kritikos V, Carter V i wsp. Lack of asthma and rhinitis control in general practitioner-managed patients prescribed fixed-dose combination therapy in Australia. *J Asthma*. 2018;55(6):684-694.
- [73] Inoue H, Kozawa M, Milligan KL i wsp. A retrospective cohort study evaluating healthcare resource utilization in patients with asthma in Japan. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2019;29(1):13.
- [74] Lee LK, Ramakrishnan K, Safioti, G i wsp. Asthma Control Test Score is Associated with Economic Outcomes among U.S. Asthma Patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(2), AB52.

- [75] Lee, LK, Lugogo, NL, Carpinella, C i wsp. The economic impact of uncontrolled asthma among treated, adherent patients with persistent asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018;141(2), AB223.
- [76] Hoevelmann R, Georges G, Bahari Javan S i wsp. Trioptimize VI: The Use of Extrafine Single Inhaler Triple Therapy Improves Adherence to Treatment in Patients with COPD - Real-World Evidence B103. TREATMENT OF OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (pp. A4303-A4303): American Thoracic Society. 2020.
- [77] EMA. (2017). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Summary of positive opinion for Trimbow EMA/CHMP/290028/2017 – Rev 1 Committee for Medicinal Products for 23 May 2017. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-trimbow\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-trimbow_en.pdf). (marzec 2021).
- [78] Antonicelli L, Bucca C, Neri M i wsp. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J.* 2004;23(5), 723-729.
- [79] ENFUMOSA. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003;22(3), 470-477.
- [80] Heaney LG, Brightling CE, Menzies-Gow A i wsp. Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry. *Thorax.* 2010;65(9), 787-794.
- [81] Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D i wsp. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2), 405-413.
- [82] Van Ganse E, Antonicelli L, Zhang Q i wsp. Asthma-related resource use and cost by GINA classification of severity in three European countries. *Respir Med.* 2006;100(1), 140-147.
- [83] <https://www.termedia.pl/pulmonologia/Nowy-lek-biologiczny-w-leczeniu-astmy-ciezkiej-Benralizumab,29091.html>. (marzec 2021).
- [84] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma_en.pdf). (marzec 2021).
- [86] Hosseini M, Almasi-Hashiani A, Sepidarkish M i wsp. Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory research.* 2019;20(1):229. <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-019-1198-4> (marzec 2021).
- [87] <https://www.mp.pl/pacjent/astma/wszystkoaaastmie/cowartowiedziec/168985,nakladanie-astmy-i-pochp-asthma-copd-overlap-aco> (marzec 2021).
- [88] Uchida A, Sakaue K, Inoue, H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). *Allergology International.* 2018;67(2):165-171.
- [89] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/tiotropium-bromide-psd-july-2015.pdf>. (marzec 2021)
- [90] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/tiotropium-psd-march-2016.pdf> (marzec 2021).
- [91] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/tiotropium-psd-july-2017.pdf> (marzec 2021).
- [92] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/tiotropium-psd-november-2017.pdf>. (marzec 2021)
- [93] <https://www.nice.org.uk/advice/esnm55/chapter/Key-points-from-the-evidence#summary>. (wrzesien 2020).
- [94] <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tiotropium-25-microgram-solution-for-inhalation-spiriva-respimat-fullsubmission-102815/>. (marzec 2021).
- [95] <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/beclometasone-dipropionateformoterol-fumarate-dehydrateglycopyrronium-bromide-trimbow-abb-smc2335/>. (marzec 2021).
- [96] <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/beclometasone-dipropionateformoterol-fumarate-dehydrateglycopyrronium-bromide-trimbow-abb-smc2334/>. (marzec 2021).
- [97] <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/tiotropium-spiriva-respimat/>. (marzec 2021).
- [98] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14840\\_SPIRIVA\\_PIS\\_RI\\_Avis1\\_CT14840.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14840_SPIRIVA_PIS_RI_Avis1_CT14840.pdf). (marzec 2021).
- [99] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14177\\_SPIRIVA\\_RESPIMAT\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT14177.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14177_SPIRIVA_RESPIMAT_PIC_EI_Avis2_CT14177.pdf). (marzec 2021).
- [100] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16272\\_GIBITER\\_EASYHALER\\_PIS\\_INS\\_Avis2\\_CT16272.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16272_GIBITER_EASYHALER_PIS_INS_Avis2_CT16272.pdf). (marzec 2021).
- [101] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16103\\_AERIVIO\\_SPIROMAX\\_PIS\\_INS\\_Avis2\\_CT16103.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16103_AERIVIO_SPIROMAX_PIS_INS_Avis2_CT16103.pdf). (marzec 2021).

- [102] Charakterystyka Produktu Leczniczego Spiriva Respimat®
  - [103] Charakterystyka Produktu Leczniczego Seebri Breezhaler®
  - [104] Charakterystyka Produktu Leczniczego Incruse®
  - [105] <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>. (marzec 2021).
  - [106] <https://www.fda.gov/media/74382/download>. (marzec 2021).
  - [107] Taillé C, Chenivresse C, Devouassoux G i wsp. Management of asthma during the Coronavirus disease 2019 outbreak. *Respir Med Res.* 2020;78:100762. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247471/> (luty 2020).
  - [108] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-05/singulair\\_ct\\_6895.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-05/singulair_ct_6895.pdf) (marzec 2021).
  - [109] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/singulair\\_5\\_mg\\_-\\_10\\_mg\\_-\\_ct-7112.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/singulair_5_mg_-_10_mg_-_ct-7112.pdf). (marzec 2021).
  - [110] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-06/singulair\\_\\_ct\\_3292.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-06/singulair__ct_3292.pdf). (marzec 2021).
  - [111] <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031920.pdf>. (marzec 2021).
  - [112] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/singulair\\_ri\\_summary\\_ct13755.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/singulair_ri_summary_ct13755.pdf). (marzec 2021).
  - [113] Charakterystyka Produktu Leczniczego Milukante®.
  - [114] <https://www.mp.pl/pacjent/astma/leczenie/49829,metyloksantyny-teofilina>
  - [115] Jilani TN, Preuss CV, Sharma S. Theophylline. W: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519024/>
-

## 9. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja astmy oskrzelowej zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 [2] .....	16
Tabela 2. Kryteria rozpoznania astmy u osób dorosłych [58] .....	20
Tabela 3. Podział zaostrzeń astmy ze względu na poziom ich ciężkości [58] .....	22
Tabela 4. Objawy kliniczne astmy w zależności od stopnia jej ciężkości [26] .....	23
Tabela 5. Zestawienie kwestionariuszy oceny stopnia kontroli astmy oskrzelowej [24] .....	28
Tabela 6. Odsetek osób dorosłych wśród pacjentów z astmą [85] .....	31
Tabela 7. Szacunkowa liczba dorosłych pacjentów z astmą w Polsce, u których nie uzyskuje się odpowiedniej kontroli choroby (tj. wystąpiło u nich jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku) podczas stosowania w leczeniu podtrzymującym kortykosteroidu wziewnego (ICS) w średniej dawce i długo działającego agonisty receptorów beta2 (LABA) w postaci produktu złożonego [85] .....	32
Tabela 8. Odsetek pacjentów z astmą stosujących produkty złożone z LABA i średniej dawki ICS, u których występuje niewystarczająca kontrola objawów choroby, w tym co najmniej jedno zaostrzenie astmy w ciągu poprzedniego roku [85] .....	33
Tabela 9. Koszty bezpośrednie i pośrednie związane astmą oskrzelową [18], [30] .....	33
Tabela 10. Zestawienie produktów leczniczych stosowanych w Polsce w leczeniu astmy [18] .....	36
Tabela 11. Zestawienie produktów leczniczych stosowanych w Polsce w leczeniu astmy (dane zbierane w latach 2009-2013 w regionie łódzkim) [68] .....	37
Tabela 12. Odsetek pacjentów z astmą stosujących produkt złożony z LABA i ICS w średnich dawkach, którzy stosują również inne leki w leczeniu podtrzymującym [85] .....	37
Tabela 13. Schematy leczenia podtrzymującego aktualnie stosowane u pacjentów z astmą w przypadku niewystarczającej kontroli objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z LABA i ICS w średnich dawkach [85] .....	39
Tabela 14. Kryteria oceny kontroli astmy [19], [58] .....	40
Tabela 15. Leczenie w zależności od stopnia kontroli astmy u dorosłych i dzieci powyżej 5 roku życia wg raportu GINA [48] .....	41
Tabela 16. Dawki dobowe glikokortykosteroidów wziewnych u osób dorosłych [19] .....	43
Tabela 17. Zestawienie opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce w leczeniu astmy oskrzelowej [5] (stan na marzec 2021) .....	48
Tabela 18. Zestawienie leków wymienianych w wytycznych praktyki klinicznej (ang. <i>practice guidelines</i> ), które nie są finansowane ze środków publicznych i/ lub dostępne w Polsce (stan na marzec 2021) .....	56
Tabela 19. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia astmy oskrzelowej u dorosłych (stan na luty 2020) .....	60
Tabela 20. Dawki poszczególnych składników aktywnych opuszczające zawór oraz opuszczające ustnik podczas podawania złożonego produktu leczniczego Trimbrow® [1] .....	80
Tabela 21. Schemat leczenia w badaniu o akronimie TRIMARAN .....	82
Tabela 22. Wyniki badania o akronimie TRIMARAN w odniesieniu do skuteczności ocenianej interwencji .....	83
Tabela 23. Zestawienie schematów leczenia podtrzymującego, jakie w opinii ankietowanych ekspertów zastąpiłby produkt złożony z beklometazonu w średniej dawce, formoterolu i glikopironium w przypadku jego refundacji w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z LABA i średnich dawek ICS, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku [85] .....	89
Tabela 24. Schematy leczenia pacjentów z analizowanej populacji wg ekspertów klinicznych. Grupy leków oddzielone „/” określają produkt złożony z leków należących do danych grup; grupy leków oddzielone „+” oznaczają leki podawane w osobnych produktach. ...	95
Tabela 25. Podsumowanie wyboru komparatora dla produktu leczniczego Trimbrow .....	99
Tabela 26. Oceniana interwencja wnioskowana (beklometazon + formoterol + glikopironium) oraz poszczególne składowe schematów trójlekowych będących komparatorami dla interwencji wnioskowanej (tiotropium; glikopironium; umeklidynium; montelukast), w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania tj. leczenia podtrzymującego dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po	

---

zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku. (marzec 2021). .....	102
Tabela 27. Oceniana interwencja wnioskowana (beklometazon + formoterol + glikopironium) oraz poszczególne składowe schematów trójlekowych będących komparatorami dla interwencji wnioskowanej (tiotropium; glikopironium; umeklidynium; montelukast), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z astmą, niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku (marzec 2021). .....	104
Tabela 29. Dawki poszczególnych składników aktywnych opuszczające zawór oraz opuszczające ustnik podczas podania złożonego produktu leczniczego Trimbow® .....	118

## 10. ANEKS

### 10.1. CHARAKTERYSTYKA ZŁOŻONEGO PRODUKTU LECZNICZEGO TRIMBOW®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Trimbow® [1] (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) firmy Chiesi Farmaceutici S.A.

Podmiot odpowiedzialny:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A 43122 Parma

Włochy

Trimbow®, 87 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór.

Dawki poszczególnych składników aktywnych opuszczające zawór oraz opuszczające ustnik podczas podania złożonego produktu leczniczego Trimbow® przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28. Dawki poszczególnych składników aktywnych opuszczające zawór oraz opuszczające ustnik podczas podania złożonego produktu leczniczego Trimbow®**

Dawka	Trimbow®, 87 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów
Rozpylenie opuszczające ustnik (dawka dostarczona)	87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku).
Rozpylenie opuszczające zawór (dawka odmierzona)	100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium (w postaci 12,5 mikrograma glikopironiowego bromku).

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwocholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z glikokortykosteroidami; kod ATC: R03AL09.

Mechanizm działania: Trimbow zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (BDP/FF/G) w postaci roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. *extrafine*) o średnicy aerodynamicznej cząstki odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. mass median aerodynamic diameter, MMAD) wynoszącej około 1,1 mikrometra, ze zdolnością do jednoczesnej depozycji wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trimbow są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o 13 większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trimbow odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach).

### Beklometazonu dipropionian

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

### Formoterol

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

### Glikopironium

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

### Postać farmaceutyczna

Aerazol inhalacyjny, roztwór (aerazol inhalacyjny). Roztwór bezbarwny do żółtawego.

### Wskazania:

#### POChP

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

#### Astma

Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

### Dawkowanie i sposób podania:

#### Dorośli

Zalecana dawka złożonego produktu leczniczego Trimbow® to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę. Maksymalna dawka złożonego produktu leczniczego Trimbow® to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.

Pacjentom należy zalecić, aby przyjmowali produkt leczniczy Trimbow codziennie, nawet w przypadku braku objawów.

Jeśli w okresie między dawkami wystąpią objawy, należy zastosować leczenie wziewnym, krótko działającym agonistą receptorów beta-2 w celu natychmiastowego złagodzenia objawów.

#### Stopniowe zmniejszanie dawki

Lekarz powinien regularnie ponownie oceniać stan pacjentów, aby zapewnić, że stosowane u nich dawki beklometazonu/formoterolu/glikopironium pozostają optymalne i są zmieniane wyłącznie na podstawie zalecenia lekarza. Dawki należy zmniejszyć do najmniejszych dawek, które zapewniają utrzymanie skutecznej kontroli objawów astmy.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Osoby w podeszłym wieku

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

##### Zaburzenia czynności nerek

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

##### Zaburzenia czynności wątroby

Brak istotnych danych dotyczących stosowania złożonego produktu leczniczego Trimbow® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów.

##### Dzieci i młodzież



## POChP

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

## Astma

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Trimbow u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). Dane nie są dostępne.

## Sposób podawania

Do podawania wziewnego.

W celu zapewnienia właściwego podania produktu leczniczego lekarz lub inna osoba należąca do fachowego personelu medycznego powinna pokazać pacjentowi, jak prawidłowo korzystać z inhalatora, oraz regularnie sprawdzać prawidłowość techniki inhalacji wykonywanej przez pacjenta. Należy zalecić pacjentowi, aby uważnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał zawartej tam instrukcji stosowania.

Produkt leczniczy jest wyposażony w licznik lub wskaźnik znajdujący się w tylnej części inhalatora, pokazujący liczbę pozostałych rozpyleń. W przypadku pojemników ciśnieniowych zawierających 60 i 120 rozpyleń, każdorazowe naciśnięcie pojemnika przez pacjenta powoduje rozpylenie roztworu, a licznik pokazuje o jedno rozpylenie mniej.

W przypadku pojemnika ciśnieniowego zawierającego 180 rozpyleń, każdorazowe naciśnięcie pojemnika ciśnieniowego przez pacjenta powoduje rozpylenie roztworu, a wskaźnik nieznacznie się obraca; liczba pozostałych rozpyleń jest wskazywana w odstępach co 20. Należy poinformować pacjentów, aby nie upuszczali inhalatora, ponieważ może to spowodować o jedno odliczeniemniej.

## Instrukcja użycia

### Przygotowanie inhalatora

Przed pierwszym użyciem inhalatora pacjent powinien uwolnić jedno rozpylenie w powietrze w celu upewnienia się, że inhalator działa prawidłowo (przygotowanie). Przed przygotowaniem pojemników ciśnieniowych, zawierających 60, 120 lub 180 rozpyleń, licznik/wskaźnik powinien wskazywać odpowiednio 61, 121 lub 180. Po przygotowaniu licznik/wskaźnik powinien wskazywać 60, 120 lub 180.

### Użycie inhalatora

Podczas wdychania z inhalatora pacjenci powinni stać lub siedzieć w pozycji wyprostowanej. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją.

**WAŻNE:** punktów od 2 do 5 nie należy wykonywać zbyt szybko.

1. Pacjenci powinni zdjąć osłonę ochronną z ustnika i sprawdzić, czy ustnik jest czysty i pozbawiony kurzu oraz wszelkich zanieczyszczeń.
2. Pacjenci powinni wykonać powolny wydech tak głęboki, jak to możliwe bez uczucia dyskomfortu, w celu opróżnienia płuc.
3. Pacjenci powinni trzymać inhalator pionowo, do dołu ustnikiem, który należy umieścić między zębami, nie gryząc go. Następnie należy objąć ustnik wargami, przy czym język powinien leżeć płasko pod ustnikiem.
4. Jednocześnie pacjenci powinni wykonać powolny i głęboki wdech przez usta, aż płuca będą wypełnione powietrzem (co powinno zająć około 4 – 5 sekund). Bezpośrednio po rozpoczęciu wdechu pacjenci powinni mocno nacisnąć na górną część pojemnika ciśnieniowego w celu uwolnienia jednego rozpylenia.
5. Następnie pacjenci powinni wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe bez uczucia dyskomfortu, po czym wyjąć inhalator z ust i powoli wykonać wydech. Nie należy wydychać powietrza do inhalatora.
6. Następnie pacjenci powinni sprawdzić licznik dawek lub wskaźnik dawek, aby upewnić się, że przemieścił się odpowiednio.

Aby przyjąć drugą inhalację, pacjenci powinni trzymać inhalator w pozycji pionowej przez około 30 sekund i powtórzyć czynności opisane w punktach od 2 do 6.

Jeśli po inhalacji pojawi się mgiełka wydostająca się z inhalatora lub z boków ust, należy powtórzyć procedurę od punktu 2.

Po użyciu inhalatora pacjenci powinni zamknąć ustnik osłoną ochronną i sprawdzić licznik lub wskaźnik dawek. Po inhalacji pacjenci powinni wypłukać jamę ustną i gardło wodą, nie połykając jej, lub umyć zęby szczoteczką.

Kiedy uzyskać nowy inhalator

Należy poinformować pacjentów, że uzyskanie nowego inhalatora jest konieczne, gdy licznik lub wskaźnik dawek wskazuje liczbę 20. Należy przestać używać inhalatora, gdy licznik lub wskaźnik wskaże 0, ponieważ ilość leku pozostała w urządzeniu może nie wystarczyć, aby uwolnić pełne rozpylenie.

Dodatkowe instrukcje dla szczególnych grup pacjentów

Jeśli pacjenci mają słabe ręce, może im być łatwiej trzymać inhalator w obu dłoniach. Dlatego palce wskazujące należy umieścić na górnej części pojemnika ciśnieniowego, a obydwa kciuki na podstawie inhalatora.

Jeśli pacjentom jest trudno zsynchronizować inhalację aerozolu z wdechem, mogą korzystać z komory inhalacyjnej AeroChamber Plus, wyczyszczonej prawidłowo zgodnie z instrukcją użycia zamieszczoną w odpowiedniej ulotce. Lekarz lub farmaceuta powinien poinformować pacjentów o prawidłowym użyciu i pielęgnacji inhalatora i komory inhalacyjnej, a także sprawdzić technikę użycia, w celu zapewnienia

optymalnego dostarczania wziewnej substancji czynnej do płuc. Pacjenci stosujący komorę AeroChamber Plus mogą to uzyskać wykonując jeden ciągły, powolny i głęboki wdech przez komorę inhalacyjną, bez żadnego opóźnienia między rozpyleniem a inhalacją. Alternatywnie, w celu przyjęcia produktu leczniczego pacjenci mogą po rozpyleniu z inhalatora do komory po prostu wdychać i wydychać (przez usta), zgodnie z instrukcją zamieszczoną w ulotce komory inhalacyjnej.

#### Stosowanie z komorą inhalacyjną

Z danych farmakokinetycznych dotyczących pojedynczej dawki wynika, że w porównaniu z rutynowym zastosowaniem bez komory inhalacyjnej, podczas stosowania produktu leczniczego Trimbrow z komorą inhalacyjną AeroChamber Plus zwiększa się całkowity wpływ glikopironium na organizm (AUC<sub>0-t</sub>). Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące z długotrwałych badań klinicznych nie wzbudzają jednak żadnych istotnych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

#### Czyszczenie

W ramach regularnego czyszczenia inhalatora pacjenci powinni co tydzień zdjąć osłonę z ustnika i wytrzeć zewnętrzną i wewnętrzną stronę ustnika suchą ściereczką. Nie należy wyjmować pojemnika ciśnieniowego z dozownika ani używać do czyszczenia ustnika wody lub innych płynów.

#### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Nie stosować w stanach ostrych

Złożony produkt leczniczy Trimbrow® nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli lub w leczeniu ostrego zaostrzenia choroby (tzn. w terapii ratunkowej).

##### Nadwrażliwość

Po podaniu zgłaszano natychmiastowe reakcje nadwrażliwości. Jeśli wystąpią objawy wskazujące na reakcje alergiczne, zwłaszcza obrzęk naczynioruchowy (w tym trudności w oddychaniu lub połykaniu, obrzęk języka, warg i twarzy), pokrzywka lub wysypka skórna, należy natychmiast przerwać leczenie i rozpocząć leczenie alternatywne.

##### Paradoksalny skurcz oskrzeli

Paradoksalny skurcz oskrzeli może objawiać się natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu i duszności po podaniu dawki. Taki stan należy niezwłocznie leczyć za pomocą szybko działającego wziewnego

leku rozszerzającego oskrzela (lek doraźny). Należy natychmiast przerwać leczenie, ocenić stan pacjenta i, w razie konieczności, rozpocząć leczenie alternatywne.

#### Nasilanie się choroby

Zaleca się nie przerywać nagle leczenia. Jeśli pacjenci uważają, że leczenie jest nieskuteczne, powinni kontynuować leczenie i zwrócić się do lekarza o poradę. Zwiększenie częstości stosowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela wskazuje na nasilenie choroby podstawowej i konieczna jest ponowna ocena sposobu leczenia. Nagłe lub postępujące nasilenie objawów może zagrażać życiu, dlatego pacjent powinien pilnie zostać zbadany przez lekarza.

#### Wpływ na układ krążenia

Ze względu na zawartość długo działających agonistów receptorów beta-2 i długo działających antagonistów receptorów muskarynowych należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Trimbow u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, zwłaszcza z blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia i tachyarytmią [przyspieszone i (lub) nieregularne bicie serca, w tym migotanie przedsionków], idiopatycznym podzastawkowym zwężeniem aorty, kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, ciężką chorobą serca (zwłaszcza ostrym zawałem mięśnia sercowego, chorobą niedokrwienną serca, zastoinową niewydolnością serca), okluzyjnymi chorobami naczyniowymi (zwłaszcza miażdżycą tętnic), nadciśnieniem tętniczym i tętniakiem. Należy również zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc (QTc > 450 milisekund u mężczyzn lub > 470 milisekund u kobiet), wrodzonym lub wywołanym przez produkty lecznicze. Pacjenci z rozpoznaniem powyższych chorób układu krążenia zostali wykluczeni z badań klinicznych nad produktem leczniczym Trimbow. Z ograniczonych danych dotyczących pacjentów z astmą ze współistniejącymi chorobami układu krążenia lub czynnikami ryzyka wynika, że u tego typu pacjentów również istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zakażenia grzybicze lub dysfonia.

Jeśli planuje się znieczulenie za pomocą halogenowych środków znieczulających, należy upewnić się, że pacjent nie przyjmował produktu leczniczego Trimbow przez co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem znieczulenia, ze względu na ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Należy ponadto zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z tyreotoksykozą, cukrzycą, guzem chromochłonnym i nieleczoną hipokaliemią.

#### Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewnie kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększaniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice w obrębie grupy między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

#### Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas wziewnego przyjmowania każdego z kortykosteroidów, szczególnie przepisywanych w dużych dawkach do stosowania przez długi okres. Dawka dobową produktu leczniczego Trimbow odpowiada średniej dawce kortykosteroidu 7 podawanego wziewnie; ponadto wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego przyjmowania kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, objawy odpowiadające zespołowi Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości i – rzadziej – szereg działań związanych z psychiką lub zachowaniem, w tym nadaktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (zwłaszcza u dzieci). Z tego względu ważne jest regularne badanie pacjenta i zmniejszenie dawki kortykosteroidu wziewnego do najmniejszej dawki, która zapewnia utrzymanie skutecznej kontroli astmy.

Produkt leczniczy Trimbow należy podawać ostrożnie pacjentom z aktywną lub nieaktywną gruźlicą płuc i u pacjentów z zakażeniami grzybiczymi i wirusowymi dróg oddechowych.

#### Hipokaliemia

Leczenie agonistą receptorów beta-2 może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię. Może się to przyczynić do wystąpienia działań niepożądanych dotyczących układu krążenia. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z ciężką chorobą, ponieważ działanie to może się nasilać pod wpływem niedotlenienia. Hipokaliemia może się również nasilić wskutek jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych mogących powodować hipokaliemię, takich jak pochodne ksantyny, steroidy i leki moczopędne. Zaleca się również zachowanie ostrożności, jeśli pacjenci stosują doraźnie kilka leków rozszerzających oskrzela. Zaleca się, by w takich sytuacjach kontrolować stężenie potasu w surowicy.

#### Hiperglikemia

Wdychanie formoterolu może powodować zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Dlatego podczas leczenia pacjentów z cukrzycą należy kontrolować stężenie glukozy we krwi zgodnie z ustalonymi wytycznymi.

#### Działanie przeciwcholinergiczne

Należy zachować ostrożność podczas stosowania glikopironium u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub zatrzymaniem moczu. Pacjentów należy poinformować o podmiotowych i przedmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania oraz o konieczności niezwłocznego przerwania leczenia i skontaktowania się z lekarzem, jeśli jakiegokolwiek z tych objawów podmiotowych i przedmiotowych wystąpią. Ponadto, z powodu działania przeciwcholinergicznego glikopironium nie zaleca się jednoczesnego długotrwałego podawania z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje przeciwcholinergiczne.

#### Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym ze schyłkową chorobą nerek wymagającą dializy, zwłaszcza związanymi ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, produkt leczniczy Trimbow należy stosować tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Należy kontrolować, czy u takich pacjentów nie występują działania niepożądane.

#### Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Trimbow należy stosować tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Należy kontrolować, czy u takich pacjentów nie występują działania niepożądane.

#### Zapobieganie zakażeniom jamy ustnej i gardła

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia drożdżycy jamy ustnej i gardła, pacjentom należy zalecić wypłukanie jamy ustnej i gardła wodą, bez jej połknięcia, lub umycie zębów szczoteczką po inhalacji zalecanej dawki.

#### Zaburzenia widzenia

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

#### Stopniowe zmniejszanie dawki

Lekarz powinien regularnie ponownie oceniać stan pacjentów, aby zapewnić, że stosowane u nich dawki beklometazonu/formoterolu/glikopironium pozostają optymalne i są zmieniane wyłącznie na podstawie zalecenia lekarza. Dawki należy zmniejszyć do najmniejszych dawek, które zapewniają utrzymanie skutecznej kontroli objawów astmy.

## Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 8,856 mg etanolu na rozpylenie, co jest równoważne 17,712 mg na dawkę składającą się z dwóch rozpyleń. Teoretycznie jest możliwe wystąpienie interakcji u szczególnie wrażliwych pacjentów przyjmujących disulfiram lub metronidazol.

## Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### Interakcje farmakokinetyczne

Ponieważ glikopironium jest eliminowane głównie przez nerki, możliwa jest interakcja z produktami leczniczymi wpływającymi na mechanizmy wydalania nerkowego. Skutkiem wpływu hamowania transportu kationów organicznych w nerkach (po podaniu cymetydyny jako doświadczonego inhibitora nośników OCT2 i MATE1) na podatność na wziewnie podawane glikopironium było, spowodowane jednoczesnym podawaniem cymetydyny, ograniczone zwiększenie całkowitego wpływu na organizm (AUC<sub>0-t</sub>) o 16% oraz niewielkie zmniejszenie klirensu nerkowego o 20%.

Metabolizm beklometazonu w mniejszym stopniu zależy od CYP3A niż w przypadku innych kortykosteroidów i interakcje są raczej mało prawdopodobne, jednak nie można wykluczyć wystąpienia działań ogólnoustrojowych po jednoczesnym stosowaniu silnie działających inhibitorów CYP3A (np. rytonawir, kobicystat). Z tego względu zaleca się ostrożność i właściwe monitorowanie podczas stosowania tych produktów leczniczych.

### Interakcje farmakodynamiczne

#### Związane z formoterolem

U pacjentów stosujących formoterol wziewnie należy unikać podawania niekardioselektywnych leków beta-adrenolitycznych (w tym w postaci kropli do oczu). Jeśli z ważnych powodów są one podawane, działanie formoterolu zmniejszy się lub zaniknie. Podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami beta-adrenergicznymi może nastąpić sumowanie się działania; należy więc zachować ostrożność podczas przepisywania formoterolu do stosowania jednocześnie z innymi lekami beta-adrenergicznymi. 9

Jednoczesne leczenie chinidyną, dyzopiramidem, prokainamidem, lekami przeciwhistaminowymi, inhibitorami monoaminooksydazy, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub fenotiazynami może wydłużyć odstęp QT i zwiększyć ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca. Ponadto L-dopa, L-tyroksyna, oksycocyna i alkohol mogą zaburzać tolerancję serca na leki beta-2-sympatykomimetyczne.

Jednoczesne leczenie inhibitorami monoaminooksydazy lub produktami leczniczymi o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazyna, może wywołać nadciśnienie tętnicze.

Ryzyko zaburzeń rytmu serca zwiększa się u pacjentów poddawanych jednocześnie znieczuleniu za pomocą halogenowych węglowodorów.

Jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami lub lekami moczopędnymi może nasilać działanie hipokaliemiczne agonistów receptorów beta-2. Hipokaliemia może zwiększyć skłonność do występowania zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

#### Związane z glikopironium

Nie badano jednoczesnego długotrwałego podawania złożonego produktu leczniczego Trimbow® z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje przeciwcholinergiczne i dlatego takie stosowanie nie jest zalecane.

#### Wpływ na płodność i ciążę:

Brak doświadczenia lub dowodów dotyczących kwestii bezpieczeństwa stosowania gazu nośnego norfluranu (HFA134a) w okresie ciąży lub laktacji u ludzi. Badania nad wpływem HFA134a na reprodukcję i rozwój zarodka i płodu u zwierząt nie wykazały jednak istotnych klinicznie działań niepożądanych.

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Trimbow u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Wiadomo, że glikokortykosteroidy wywołują skutki we wczesnej fazie ciąży, natomiast beta-2-sympatykomimetyki, takie jak formoterol, mają działania tokolityczne. Dlatego, w celu zachowania ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu Trimbow w okresie ciąży i podczas porodu.

Produkt leczniczy Trimbow należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla pacjentki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu. Należy obserwować, czy u niemowląt i noworodków, których matki otrzymywały znaczące dawki, nie występują objawy hamowania czynności nadnerczy.

#### Karmienie piersią

Brak istotnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trimbow podczas karmienia piersią u ludzi.

Glikokortykosteroidy przenikają do mleka ludzkiego. Można założyć, że beklometazonu dipropionian i jego metabolity również przenikają do mleka ludzkiego. Nie wiadomo, czy formoterol lub glikopironium (w tym ich metabolity) przenikają do mleka ludzkiego, ale wykryto je w mleku karmiących zwierząt. Leki przeciwcholinergiczne, takie jak glikopironium, mogą hamować laktację. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Trimbow, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.



### Płodność

Nie przeprowadzono swoistych badań nad produktem leczniczym Trimbow, dotyczących bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do płodności u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zaburzenie płodności.

### Wpływ na zdolność prowadzenia i obsługiwanie maszyn

Złożony produkt leczniczy Trimbow® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Działania niepożądane: Działania niepożądane dotyczące zastosowania złożonego produktu leczniczego Trimbow® zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k.

### Przedawkowanie

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

### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Włochy

### Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/17/1208/001

EU/1/17/1208/002

EU/1/17/1208/003

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

### Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2017 r.

### Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy

2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

#### Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego

Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **10.2. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO SPIRIVA RESPIMAT®**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Spiriva Respimat® [102] (bromek tiotropiowy jednowodny) firmy Boehringer Ingelheim International GmbH.

Podmiot odpowiedzialny:

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173 D-55216

Ingelheim am Rhein Niemcy

Spiriva Respimat, 2,5 mikrograma/dawkę odmierzoną, roztwór do inhalacji.

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki przeciwcholinergiczne, kod ATC: R03B B04.

Mechanizm działania: Bromek tiotropiowy jest długo działającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych. Wykazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M1 do M5). W drogach oddechowych bromek tiotropiowy wiąże się kompetycyjnie i odwracalnie z receptorami M3 w mięśniach gładkich oskrzeli, przeciwdziałając cholinergicznemu (zwążającemu oskrzela) wpływowi acetylocholin i prowadząc do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Jako lek przeciwcholinergiczny

o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują ogólnoustrojowe objawy działania przeciwcholinergicznego mieszczą się w dopuszczalnym zakresie.

#### Postać farmaceutyczna:

Roztwór do inhalacji Przezroczysty, bezbarwny roztwór do inhalacji.

#### Wskazania:

##### POCHP

Tiotropium jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP).

##### Astma

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 ( $\geq 800$   $\mu\text{g}$  budezonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta_2$ -agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku.

#### Dawkowanie i sposób podania:

##### Dawkowanie

Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego. Wkład z lekiem można umieszczać i stosować jedynie w inhalatorze Respimat. Dwa rozpylenia z inhalatora Respimat odpowiadają jednej dawce leczniczej. Dawką zalecaną dla dorosłych jest 5 mikrogramów tiotropium podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Nie należy przekraczać zalecanej dawki. W leczeniu astmy pełne korzyści terapeutyczne będą widoczne po przyjęciu kilku dawek produktu leczniczego.

##### Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce.

Pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 50$  ml/min).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce.

## Dzieci i młodzież

### POChP

Stosowanie produktu Spiriva Respimat® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe.

### Mukowiscydoza

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat®.

### Astma

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat u dzieci i młodzieży.

### Sposób podawania

W celu zapewnienia właściwego stosowania produktu leczniczego lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik służby zdrowia powinien poinstruować pacjenta, jak używać inhalator.

### Wstęp

Spiriva Respimat® (bromek tiotropiowy). Inhalator należy stosować tylko RAZ NA DOBĘ. Za każdym razem należy wdychać lek uwolniony w czasie DWÓCH ROZPYLEŃ.

Jeżeli inhalator Spiriva Respimat® nie był używany przez dłużej niż 7 dni, należy wykonać jedno rozpylenie po skierowaniu inhalatora ku dołowi.

Jeżeli inhalator Spiriva Respimat® nie był używany przez dłużej niż 21 dni, należy powtarzać czynności opisane w punktach 4–6 w sekcji „Przygotowanie do pierwszego użycia” do momentu, gdy widoczna będzie mgiełka. Następnie powtórzyć czynności opisane w punktach 4 do 6 jeszcze trzy razy.

Nie dotykać elementu przekłuwającego we wnętrzu przezroczystej podstawy.

### Jak dbać o inhalator Spiriva Respimat®

Czyścić ustnik łącznie z jego metalową częścią umieszczoną w środku jedynie wilgotną ściereczką bądź chusteczką, co najmniej raz na tydzień. Żadna mała zmiana koloru ustnika nie wpływa na działanie inhalatora Spiriva Respimat®. W razie potrzeby przetrzeć powierzchnię zewnętrzną inhalatora Spiriva Respimat wilgotną ściereczką

### Kiedy wymienić inhalator Spiriva Respimat® na nowy

Inhalator Spiriva Respimat zawiera 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych) jeżeli jest stosowany zgodnie z zaleceniami (dwa rozpylenia raz na dobę).

Wskaźnik dawki pokazuje, ile w przybliżeniu pozostało leku.

Gdy wskaźnik dawki osiągnie czerwony obszar na skali, pacjent powinien zgłosić się do lekarza, który wypisze receptę na nowy inhalator Spiriva Respimat; oznacza to, że leku wystarczy na około 7 dni (14 rozpyleń).

Kiedy wskaźnik dawki osiągnie koniec czerwonej skali, inhalator Spiriva Respimat zablokuje się automatycznie – nie można uzyskać więcej dawek. Od tego momentu przezroczystej podstawy urządzenia nie będzie można już obracać.

Inhalator Spiriva Respimat® należy wyrzucić po trzech miesiącach od momentu przygotowania go do pierwszego użycia, nawet jeżeli lek nie został całkowicie zużyty, lub nie został użyty w ogóle.

**Przygotowanie do pierwszego użycia**

Zdejmij przezroczystą podstawę.

Trzymaj wieczko zamknięte. Naciśnij przycisk zabezpieczający podczas wyciągania przezroczystej podstawy.

Włóż wkład z lekiem.

Wprowadź wąską końcówkę wkładu z lekiem do inhalatora. Umieść inhalator na twardej powierzchni i dociśnij do momentu gdy wkład wskoczy na miejsce z odgłosem kliknięcia. Nie należy wyjmować wkładu z lekiem po jego umieszczeniu w inhalatorze.

Nałóż z powrotem przezroczystą podstawę.

Włóż przezroczystą podstawę na miejsce do usłyszenia kliknięcia. Nie należy zdejmować przezroczystej podstawy po jej nałożeniu.

**Obróć**

Trzymaj wieczko zamknięte. Obróć przezroczystą podstawę w kierunku wskazywanym przez strzałki do momentu usłyszenia kliknięcia (pół obrotu).

**Otwórz**

Odchyl wieczko do pełnego otwarcia.

**Naciśnij**

Skieruj inhalator ku dołowi w stronę ziemi. Naciśnij przycisk uwolnienia dawki. Zamknij wieczko. Powtarzaj czynności opisane w punktach 4 - 6 do momentu pojawienia się widocznej mgiełki. Po pojawieniu się mgiełki, powtórz czynności opisane w punktach 4-6 jeszcze trzykrotnie. Inhalator jest teraz gotowy do użycia. Powyższe czynności nie wpływają na ilość dostępnych dawek. Po przygotowaniu inhalator będzie w stanie dostarczyć 60 rozpyleń (30 dawek).

**Codziennie używanie**

**OBROĆ**

Trzymaj wieczko zamknięte. OBRÓĆ przezroczystą podstawę w kierunku wskazywanym przez strzałki do momentu usłyszenia kliknięcia (pół obrotu).

#### OTWÓRZ

ODCHYL wieczko do pełnego otwarcia.

#### NACIŚNIJ

Wykonaj powolny i pełny wydech. Obejmij szczelnie ustami ustnik, nie przykrywając przy tym kanału dopływu powietrza. Skieruj inhalator w stronę tylnej ściany gardła. Podczas wykonywania powolnego i głębokiego wdechu przez usta NACIŚNIJ przycisk uwolnienia dawki i kontynuuj wdech powoli, tak długo jak nie sprawia to dyskomfortu. Wstrzymaj oddech na 10 sekund lub na tak długo, jak długo nie stwarza to dyskomfortu. Powtórz punkty Obróć, Otwórz, Naciśnij w celu przyjęcia łącznie 2 rozpyleń. Zamknij wieczko do ponownego użycia inhalatora.

#### Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Spiriva Respimat® jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na bromek tiotropiowy, atropinę lub jej pochodne, takie jak ipratropium, czy oksytropium, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bromku tiotropiowego jako leku rozszerzającego oskrzela przeznaczonego do stosowania raz na dobę w terapii podtrzymującej, nie należy stosować jako początkowego leczenia ostrych napadów skurczu oskrzeli lub w celu doraźnego złagodzenia ostrych objawów choroby. W przypadku wystąpienia ostrego napadu skurczu oskrzeli należy zastosować szybko działającego  $\beta_2$ -agonistę. Produktu Spiriva Respimat® nie należy stosować w leczeniu astmy jako monoterapii (leczenia pierwszego rzutu).

Pacjentów z astmą należy pouczyć, aby po rozpoczęciu stosowania produktu Spiriva Respimat® nie przerywali stosowania leków przeciwzapalnych, tj. wziewnych kortykosteroidów, nawet jeśli nastąpi poprawa ich stanu zdrowia.

Po zastosowaniu bromku tiotropiowego w roztworze do inhalacji, mogą wystąpić natychmiastowe reakcje nadwrażliwości. Ze względu na działanie przeciwcholinergiczne, podczas stosowania bromku tiotropiowego, należy zachować ostrożność u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub zwężeniem szyi pęcherza moczowego. Leki stosowane wziewnie mogą powodować odruchowy skurcz oskrzeli. Tiotropium należy stosować ostrożnie u osób z przebyłym niedawno zawałem serca (< 6 miesięcy); jakąkolwiek niestabilną czy zagrażającą życiu arytmia lub arytmia wymagającą interwencji, lub zmianą terapii lekowej w ciągu ostatniego roku; hospitalizacją z powodu niewydolności serca (klasa NYHA III lub IV) przebytą w ciągu ostatniego roku. Tacy pacjenci zostali wyłączeni z badań

klinicznych, gdyż antycholinergiczny mechanizm działania leku może mieć wpływ na powyższe stany. Ponieważ stężenie leku w osoczu krwi zwiększa się wraz ze zmniejszeniem czynności nerek, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 50$  ml/min), bromek tiotropiowy należy stosować jedynie wtedy, gdy spodziewana korzyść dla pacjenta przewyższa potencjalne ryzyko. Brak długoterminowego doświadczenia dotyczącego stosowania bromku tiotropiowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Nie wolno dopuścić, aby podczas inhalacji bromek tiotropiowy dostał się do oczu. Pacjenta należy uprzedzić, że może to spowodować wystąpienie lub zaostrzenie objawów jaskry z wąskim kątem przesączania, ból oka lub dyskomfort, przemijające niewyraźne widzenie, widzenie tęczęj obwódki wokół źródła światła lub zmienione widzenie kolorów jednocześnie z zaczerwienieniem oczu wywołanym przekrwieniem spojówek i obrzękiem rogówki. W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów, pacjent powinien przerwać stosowanie bromku tiotropiowego i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem specjalistą.

Suchość błony śluzowej jamy ustnej obserwowana w trakcie stosowania leków przeciwcholinergicznym, może po dłuższym czasie powodować próchnicę zębów. Bromku tiotropiowego nie należy stosować częściej niż jeden raz na dobę. Produkt Spiriva Respimat® nie jest zalecany do stosowania w mukowiscydozie. W przypadku stosowania u pacjentów chorych na mukowiscydozę, Spiriva Respimat może nasilić objawy podmiotowe i przedmiotowe mukowiscydozy (np. ciężkie działania niepożądane, zaostrzenia płucne i zakażenia układu oddechowego).

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji leku, podawanie bromku tiotropiowego równocześnie z innymi lekami często stosowanymi w leczeniu POChP i astmy, takimi jak: sympatykomimetyki rozszerzające oskrzela, metyloksantyny, steroidy doustne i wziewne, leki przeciwhistaminowe, leki mukolityczne, leki przeciwleukotrienowe, kromony, leki anti-IgE, nie powodowało wystąpienia interakcji lekowych. Nie stwierdzono, by stosowanie długo działających beta-agonistów (ang. long-acting beta-agonists, LABA) lub glikokortykosteroidów wziewnych (ang. inhaled corticosteroids, ICS) wpływało na zmianę ekspozycji na tiotropium. Jednoczesne podawanie bromku tiotropiowego i innych leków zawierających substancje o działaniu przeciwcholinergicznym nie było badane i w związku z tym ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

#### Wpływ na płodność i ciążę:

##### Ciąża

Istnieje bardzo ograniczona liczba danych dotyczących stosowania tiotropium u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni toksyczny wpływ na reprodukcję po dawkach

mających znaczenie kliniczne. W celu zachowania ostrożności należy unikać stosowania produktu Spiriva Respimat podczas ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy bromek tiotropiowy przenika do mleka matki. Pomimo, że wyniki badań przeprowadzonych na gryzoniach wskazują, że tylko niewielkie ilości bromku tiotropiowego przenikają do mleka matki, stosowanie produktu leczniczego Spiriva Respimat® w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. Bromek tiotropiowy jest substancją o długim działaniu. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią, bądź też o kontynuowaniu lub przerwaniu stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka, wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające ze stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat®.

#### Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu tiotropium na płodność. Badanie przedkliniczne z zastosowaniem tiotropium nie wykazało szkodliwego wpływu na płodność.

#### Wpływ na zdolność prowadzenia i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Wystąpienie zawrotów głowy lub niewyraźnego widzenia może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### Przedawkowanie

Podawanie dużych dawek bromku tiotropiowego może prowadzić do wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów związanych z przeciwcholinergicznym działaniem leku. 10 Jednakże, po podaniu zdrowym ochotnikom do 340 mikrogramów bromku tiotropiowego w pojedynczej dawce wziewnej nie zaobserwowano niepożądanych działań związanych z ogólnoustrojowym działaniem przeciwcholinergicznym. Dodatkowo, po zastosowaniu u zdrowych ochotników tiotropium w postaci roztworu do inhalacji, w dawce do 40 mikrogramów na dobę przez 14 dni, poza suchością błony śluzowej jamy ustnej i gardła i suchością błony śluzowej nosa oraz znacznie zmniejszonego wydzielania śliny począwszy od siódmego dnia, nie zanotowano istotnych działań niepożądanych.

Działania niepożądane: Działania niepożądane dotyczące zastosowania złożonego produktu leczniczego Spiriva Respimat® zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k.

#### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy



Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

16125

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia

20.10.2016

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego

11.03.2016

### **10.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO SEEBRI BREEZHALER®**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Seebri Breezhaler® [103] (glikopironiowy bromek) firmy Novartis Europharm Limited.

**Podmiot odpowiedzialny:**

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Wielka Brytania

Seebri Breezhaler® 44 mikrogramy proszek do inhalacji w kapsułkach twardych.

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki przeciwcholinergiczne, kod ATC: R03BB06..

Mechanizm działania: Produkt leczniczy Seebri Breezhaler® jest długo działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwcholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym polegającym na rozszerzeniu oskrzeli u pacjentów z POChP. Głównym szlakiem przewodzenia bodźców wywołujących zwężenie oskrzeli są nerwy przywspółczulne, a nadmierne napięcie mięśni oskrzeli wywołane działaniem układu cholinergicznego jest jedynym odwracalnym elementem obturacji dróg oddechowych w POChP.

Glikopironium działa poprzez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholino na mięśnie gładkie dróg oddechowych, powodując w ten sposób ich rozszerzenie. Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptorów muskarynowych wykazującym do nich duże powinowactwo. W badaniach wiązania radioligandów wykazano ponad 4-krotną selektywność dla ludzkich receptorów M3 względem ludzkich receptorów M2. Lek charakteryzuje się szybkim początkiem działania, o czym świadczą kinetyczne parametry asocjacji/dysocjacji w obrębie receptora oraz początek działania po inhalacji leku obserwowany w badaniach klinicznych.

Długi czas działania leku można częściowo przypisać utrzymywaniu się stężenia substancji czynnej w płucach, co znajduje odzwierciedlenie w przedłużonym okresie półtrwania glikopironium w fazie końcowej po wziewnym podaniu przez inhalator Seebri Breezhaler® w odróżnieniu od okresu półtrwania po podaniu dożylnym.

#### Postać farmaceutyczna:

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej Przezroczyste, pomarańczowe kapsułki zawierające biały proszek, z oznaczeniem produktu „GPL50” w kolorze czarnym wydrukowanym nad czarną linią i logo wytwórcy ( ) w kolorze czarnym, wydrukowanym pod czarną linią.

#### Wskazania:

Produkt leczniczy Seebri Breezhaler® jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

#### Dawkowanie i sposób podania:

##### Dawkowanie

Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki raz na dobę za pomocą inhalatora Seebri Breezhaler. Zaleca się, by produkt leczniczy Seebri Breezhaler® podawać o tej samej porze dnia każdego dnia. W razie pominięcia dawki leku, następną dawkę należy przyjąć tak szybko, jak to możliwe. Należy pouczyć pacjentów, by nie przyjmowali więcej niż jednej dawki na dobę.

##### Szczególne grupy pacjentów

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Seebri Breezhaler® może być stosowany w zalecanej dawce u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i starszych).

##### Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Seebri Breezhaler® może być stosowany w zalecanych dawkach u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializoterapii produkt leczniczy Seebri Breezhaler® należy stosować wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Glikopironium jest usuwany głównie przez nerki i z tego względu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie należy spodziewać się znacznego zwiększenia narażenia na lek.

## Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Seebri Breezhaler® u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) we wskazaniu POChP nie jest właściwe.

## Sposób podawania

Wyłącznie do podawania wziewnego.

Kapsułki należy podawać wyłącznie za pomocą inhalatora Seebri Breezhaler®.

Nie wolno połykać kapsułek.

Należy poinstruować pacjentów, jak prawidłowo przyjmować ten produkt. Pacjentów, u których nie wystąpi poprawa czynności układu oddechowego, należy zapytać, czy nie połykają produktu leczniczego zamiast przyjmować go wziewnie.

## Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt nie jest przeznaczony do stosowania w stanach ostrych Produkt Seebri Breezhaler® jest lekiem do codziennego, długotrwałego stosowania w leczeniu podtrzymującym i nie jest przeznaczony do podawania w leczeniu ostrych incydentów skurczu oskrzeli, tj. nie jest lekiem do stosowania doraźnego.

## Nadwrażliwość

Po podaniu produktu leczniczego Seebri Breezhaler® zgłaszano występowanie natychmiastowych reakcji nadwrażliwości. W razie wystąpienia objawów sugerujących reakcje alergiczne, szczególnie obrzęku naczynioruchowego (w tym trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęku języka, warg i twarzy), pokrzywki lub wysypki skórnej, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Seebri Breezhaler® i zastosować leczenie alternatywne.

## Paradoksalny skurcz oskrzeli

W badaniach klinicznych z produktem Seebri Breezhaler® nie obserwowano paradoksalnego skurczu oskrzeli. Jednak paradoksalny skurcz oskrzeli występował po zastosowaniu innych leków wziewnych i może stanowić zagrożenie życia. Jeśli do niego dojdzie, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Seebri Breezhaler® i zastosować leczenie alternatywne.

#### Działanie przeciwcholinergiczne

Produkt Seebri Breezhaler® należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub u pacjentów z zatrzymaniem moczu.

Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania oraz o konieczności przerywania leczenia produktem leczniczym Seebri Breezhaler® i natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów przedmiotowych i podmiotowych.

#### Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego obserwowano umiarkowane zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC<sub>last</sub>) stanowiące 1,4-krotność wartości u osób bez choroby nerek, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek wielkość ta wzrosła maksymalnie 2,2-krotnie. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pc.), w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializoterapii, produkt leczniczy Seebri Breezhaler® należy stosować tylko w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Pacjentów tych należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.

#### Pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie

Z udziału w badaniach klinicznych wyłączono pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwinną serca, niewydolnością lewej komory, zawałem serca w wywiadzie, arytmia (inną niż przewlekłe, stabilne migotanie przedsionków), zespołem wydłużonego odstępu QT w wywiadzie lub pacjentów, u których QT<sub>c</sub> (oznaczane metodą Fridericia) był wydłużony (wynosił >450 ms dla mężczyzn lub >470 ms dla kobiet) i dlatego doświadczenie dotyczące stosowania leku w tej grupie pacjentów jest ograniczone. Produkt leczniczy Seebri Breezhaler® należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

#### Substancje pomocnicze

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania Należy stosować inhalator dostarczany wraz z każdym nowym opakowaniem. Należy wyrzucić każdy inhalator po 30 dniach stosowania.

#### Instrukcja obsługi

Zdjąć nasadkę.

Otworzyć inhalator: Mocno przytrzymać podstawę inhalatora i przechylić ustnik. W ten sposób otwiera się inhalator.

Przygotować kapsułkę: Oddzielić jeden blister z listka odrywając go wzdłuż perforacji. Wziąć jeden blister i oderwać folię ochronną odsłaniając kapsułkę. Nie wyciskać kapsułki przez folię.

Wyjmowanie kapsułki: Kapsułki powinny znajdować się w blisterze przez cały czas i należy je wyjąć bezpośrednio przed użyciem. Suchymi dłońmi wyjąć kapsułkę z blistra. Nie połykać kapsułki.

Włożyć kapsułkę: Umieścić kapsułkę w komorze na kapsułkę. Nigdy nie wolno umieszczać kapsułki bezpośrednio w ustniku.

Zamknąć inhalator: Zamknąć inhalator aż do usłyszenia „kliknięcia”.

Przekłuć kapsułkę:

- Trzymać inhalator pionowo ustnikiem do góry.
- Przekłuć kapsułkę poprzez mocne jednoczesne naciśnięcie bocznych przycisków. Czynność tę należy wykonać tylko raz.
- W momencie przekłuwania kapsułki powinno być słychać „kliknięcie”.

Całkowicie zwolnić boczne przyciski.

Wykonać wydech: Przed włożeniem ustnika do ust, należy wykonać pełny wydech.

Nie dmuchać do ustnika.

Zainhalować lek: Aby zainhalować lek głęboko do dróg oddechowych:

- Trzymać inhalator w sposób pokazany na rysunku. Przyciski boczne powinny znajdować się po lewej i prawej stronie. Nie naciskać bocznych przycisków.
- Umieścić ustnik w ustach. Objąć ustnik ściśle wargami.
- Wykonać szybki, ale równomierny wdech tak głęboki, jak to możliwe. Nie przyciskać bocznych przycisków.

Uwaga: Podczas oddychania przez inhalator, kapsułka obraca się w komorze i powinien być słyszalny świst. Podczas przemieszczania się leku do płuc odczuwalny będzie słodki posmak.

W przypadku gdy nie będzie słychać świstu: Kapsułka może zakleszczyć się w komorze. W takim przypadku należy:

- Otworzyć inhalator i ostrożnie poluzować kapsułkę poprzez pukanie w podstawę inhalatora. Nie naciskać bocznych przycisków.
- Ponownie zainhalować lek. Wstrzymać oddech:

Po zainhalowaniu leku należy:

- Wstrzymać oddech przez co najmniej 5-10 sekund, lub tak długo, jak nie stwarza to dyskomfortu, podczas jednoczesnego wyjmowania inhalatora z ust.
- Następnie wykonać wydech.
- Otworzyć inhalator aby sprawdzić czy wewnątrz pozostał jeszcze proszek w kapsułce.

Jeśli proszek pozostał w kapsułce:

- Zamknąć inhalator.
- Powtórzyć inhalację.

Większość osób jest w stanie opróżnić kapsułkę podczas jednej lub dwóch inhalacji.

Dodatkowe informacje Bezpośrednio po inhalacji leku u niektórych osób może sporadycznie wystąpić kaszel. Jeśli dojdzie do takiej sytuacji nie należy się obawiać. Jeśli kapsułka została opróżniona, oznacza to, że dostateczna ilość leku dostała się do płuc.

Po zakończeniu przyjmowania dobowej dawki leku Seebri Breezhaler:

- Ponownie otworzyć ustnik i usunąć pustą kapsułkę poprzez przechylenie inhalatora, tak żeby kapsułka wypadła z komory. Pustą kapsułkę wyrzucić do pojemnika na śmieci.
- Zamknąć inhalator i ponownie nałożyć nasadkę. Nie wolno przechowywać kapsułek wewnątrz inhalatora Seebri Breezhaler.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie badano jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Seebri Breezhaler® z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje o działaniu przeciwocholinergicznym, dlatego nie jest ono zalecane.

Mimo, iż nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji, produkt leczniczy Seebri Breezhaler® był podawany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi powszechnie stosowanymi w leczeniu POChP i nie stwierdzono klinicznych dowodów wskazujących na interakcje z innymi lekami. Do leków tych należą: sympatykomimetyczne leki rozszerzające oskrzela, metyloksantyny oraz doustne i wziewne steroidy.

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników cymetydyna, inhibitor transportu kationów organicznych, uważana za współodpowiedzialną za wydalanie glikopironium przez nerki powodowała zwiększenie pola pod krzywą (AUC) glikopironium o 22% oraz zmniejszenie klirensu nerkowego o 23%. Na podstawie nasilenia tych zmian nie należy spodziewać się klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania glikopironium i cymetydyny lub innych inhibitorów transportu kationów organicznych.

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Seebri Breezhaler® oraz podawanego w postaci doustnej inhalacji indakaterolu, agonisty receptora  $\beta_2$ , w stanie stacjonarnym obu substancji czynnych nie miało wpływu na farmakokinetykę żadnego z tych produktów leczniczych.

#### Wpływ na płodność i ciążę:

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Seebri Breezhaler® u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję.

Glikopironium należy stosować w czasie ciąży wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści dla pacjentki uzasadniają możliwe ryzyko dla płodu.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy glikopironiowy bromek przenika do mleka ludzkiego. Jednak glikopironiowy bromek (w tym jego metabolity) przenikał do mleka karmiących samic szczura (patrz punkt 5.3). Stosowanie glikopironium przez kobiety karmiące piersią należy rozważyć wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści dla kobiety przewyższają możliwe ryzyko dla dziecka.

#### Płodność

Badania wpływu na reprodukcję oraz inne dane uzyskane podczas badań na zwierzętach nie dają podstaw do obaw co do wpływu leku na płodność u mężczyzn lub kobiet.

#### Wpływ na zdolność prowadzenia i obsługiwanie maszyn

Glikopironium nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### Przedawkowanie

Duże dawki glikopironium mogą prowadzić do wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów działania przeciwcholinergicznego, w przypadku których wskazane może być leczenie objawowe.

Ostre zatrucie w wyniku niezamierzonego doustnego przyjęcia produktu leczniczego Seebri Breezhaler® w postaci kapsułek jest mało prawdopodobne z powodu małej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym (około 5%).

Maksymalne stężenia w osoczu oraz pole pod krzywą AUC po dożylnym podaniu 150 mikrogramów glikopironiowego bromku (odpowiadających 120 mikrogramom glikopironium) zdrowym ochotnikom były odpowiednio około 50-krotnie i 6-krotnie większe niż wartości maksymalne i całkowite pole pod krzywą w stanie stacjonarnym uzyskane po podaniu zalecanej dawki (44 mikrogramy raz na dobę) produktu leczniczego Seebri Breezhaler® i były one dobrze tolerowane.

Działania niepożądane: Działania niepożądane dotyczące zastosowania produktu leczniczego Seebri Breezhaler® zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k.

#### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR

Wielka Brytania

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/12/788/001-008

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia

28.09.2012

#### **10.4. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO INCRUSE®**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Incruse® (umeklidynium) firmy Glaxo Operations UK Limited [104].

Podmiot odpowiedzialny:

Glaxo Group Limited 980

Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS

Wielka Brytania

Incruse® 55 mikrogramów proszek do inhalacji podzielony (proszek do inhalacji). Biały proszek w szarym inhalatorze (Ellipta) z jasnozieloną osłoną ustnika i licznikiem dawek.

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki przeciwcholinergiczne; Kod ATC: R03BB07.

Mechanizm działania: Umeklidyniowy bromek jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (określanym również jako lek przeciwcholinergiczny). Jest pochodną chinuklidyny, o właściwościach antagonisty receptora muskarynowego, wykazującą aktywność wobec różnych podtypów cholinergicznego receptora muskarynowego. Mechanizm rozszerzającego oskrzela działania umeklidyniowego bromku polega na kompetycyjnym hamowaniu wiązania acetylocholino do receptorów muskarynowych w mięśniach gładkich dróg oddechowych. Umeklidynium wykazuje in vitro powolną odwracalność wobec podtypu M3 ludzkiego receptora muskarynowego i długi okres działania w warunkach in vivo, gdy podawany był bezpośrednio do płuc w modelach przedklinicznych.

Postać farmaceutyczna:

Proszek do inhalacji, podzielony (proszek do inhalacji). Biały proszek w szarym inhalatorze (Ellipta) z jasnozieloną osłoną ustnika i licznikiem dawek.



### Wskazania:

Incruse® jest wskazany do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

### Dawkowanie i sposób podania:

#### Dorośli

Zalecaną dawką jest jedna inhalacja umeklidyniowego bromku raz na dobę. Incruse należy stosować raz na dobę o tej samej porze każdego dnia, aby utrzymać rozszerzenie oskrzeli. Maksymalną dawką jest jedna inhalacja umeklidyniowego bromku raz na dobę.

#### Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.  
Zaburzenia czynności nerek Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu Incruse® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i należy zachować ostrożność stosując go u pacjentów z tej grupy.

#### Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu Incruse u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP.

#### Sposób podawania

Incruse® przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego.

#### Instrukcja stosowania

Przedstawione poniżej instrukcje dla inhalatora zawierającego 30 dawek odnoszą się również do inhalatora zawierającego 7 dawek.

Inhalator Ellipta zawiera podzielone dawki i jest gotowy do użycia.

Inhalator jest dostarczany w opakowaniu zawierającym saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć, aby zmniejszyć wilgotność. Po otwarciu opakowania saszetkę należy wyrzucić – nie należy jej jeść ani wdychać.

Należy poinformować pacjenta, aby nie otwierał zasobnika, dopóki nie jest gotowy do inhalacji dawki.

Po wyjęciu inhalatora z opakowania (zasobnika z laminowanej folii), pokrywa inhalatora będzie w położeniu "zamkniętym". Na etykiecie inhalatora w polu występującym po słowach „Wyrzucić po” należy wpisać datę wypadającą 6 tygodni po otwarciu opakowania. Po tym terminie inhalatora nie należy już stosować. Po pierwszym otwarciu zasobnik można wyrzucić. Gdy pokrywa inhalatora jest otwierana i zamykana bez inhalacji leku, dawka zostanie utracona. Utracona dawka będzie bezpiecznie przechowana wewnątrz inhalatora, ale nie będzie już dostępna do inhalacji.

Nie jest możliwe przypadkowe zastosowanie większej ilości leku lub podwójnej dawki w jednej inhalacji.

Jak przygotować dawkę

Otworzyć pokrywę inhalatora wtedy, gdy pacjent jest gotowy do przyjęcia dawki. Nie należy wstrząsać inhalatorem.

Należy przesunąć pokrywę w dół aż do usłyszenia „kliknięcia”. Produkt leczniczy jest gotowy do inhalacji.

Potwierdza to wskazanie licznika dawek zmniejszone o 1. Jeśli wskazanie licznika nie zmniejszyło się po usłyszeniu kliknięcia oznacza to, że inhalator nie dostarczy dawki. Należy zwrócić się do farmaceuty po poradę.

Jak zainhalować produkt leczniczy Trzymając inhalator w pewnej odległości od ust należy wykonać spokojny, głęboki wydech. Nie należy wykonywać wydechu do wnętrza inhalatora.

Włożyć ustnik inhalatora do ust i objąć go szczelnie wargami. Nie blokować palcami wlotu powietrza w czasie inhalacji dawki.

- Należy wykonać jeden długi, spokojny i głęboki wdech. Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe (na co najmniej 3-4 sekundy).
- Wyjąć inhalator z ust.
- Wykonać spokojny wydech. Pacjenci mogą nie wyczuć leku ani jego smaku, nawet jeśli prawidłowo stosują inhalator.

Zamykanie inhalatora

Ustnik inhalatora można oczyścić suchą chusteczką przed zamknięciem pokrywy inhalatora. Przesunąć pokrywę ku górze tak, aby zakryć ustnik.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

## Astma

Nie należy stosować umeklidyniowego bromku u pacjentów z astmą, ponieważ jego stosowanie nie było badane w tej grupie pacjentów.

## Paradoksalny skurcz oskrzeli

Po zastosowaniu umeklidyniowego bromku może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, który może zagrażać życiu. Jeśli wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i w razie konieczności, zastosować inne leczenie.

## Nasilenie (pogorszenie kontroli) choroby

Umeklidyniowy bromek jest przeznaczony do leczenia podtrzymującego POChP. Nie należy stosować go w celu łagodzenia ostrych objawów, tj. w razie potrzeby w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli. Ostre objawy należy leczyć krótko działającym wziewnym lekiem rozszerzającym oskrzela. Zwiększenie ilości stosowanych krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu łagodzenia objawów wskazuje na pogorszenie kontroli choroby. W razie nasilenia się POChP w trakcie leczenia umeklidyniowym bromkiem należy ponownie ocenić stan pacjenta oraz schemat leczenia POChP.

## Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Po podaniu antagonistów receptora muskarynowego, w tym umeklidyniowego bromku, mogą wystąpić zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego, takie jak zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków i tachykardia. Ponadto, pacjenci z klinicznie znaczącą niekontrolowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego byli wyłączeni z badań klinicznych. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania umeklidyniowego bromku u pacjentów z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego, szczególnie z zaburzeniami rytmu serca.

## Działanie przeciwmuskarynowe

Ze względu na działanie przeciwmuskarynowe należy zachować ostrożność podczas stosowania umeklidyniowego bromku u pacjentów z zatrzymaniem moczu lub jaskrą z wąskim kątem przesączania.

## Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wystąpienie klinicznie istotnych interakcji po podaniu wziewnym umeklidyniowego bromku w dawkach leczniczych uważa się za mało prawdopodobne z powodu małego stężenia leku w osoczu.

#### Inne produkty lecznicze przeciwmuskarynowe

Jednoczesne stosowanie umeklidyniowego bromku z innymi długo działającymi antagonistami receptora muskarynowego lub produktami leczniczymi zawierającymi tę substancję czynną nie było badane i nie jest zalecane, ponieważ mogą one nasilać działania niepożądane znanych, stosowanych wziewnie antagonistów receptora muskarynowego.

#### Interakcje metaboliczne oraz interakcje na poziomie transportu

Umeklidyniowy bromek jest substratem cytochromu P450 2D6 (CYP2D6). U zdrowych ochotników z małą aktywnością izoenzymu CYP2D6 (słabi metabolizerzy) oceniano farmakokinetykę umeklidyniowego bromku w stanie stacjonarnym. Nie obserwowano wpływu na AUC lub C<sub>max</sub> umeklidynium po zastosowaniu dawki 4-krotnie większej niż terapeutyczna. Po zastosowaniu 8-krotnie większej dawki obserwowano około 1,3-krotne zwiększenie AUC umeklidyniowego bromku bez wpływu na C<sub>max</sub> umeklidyniowego bromku. Na podstawie skali tych zmian, nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji, gdy umeklidynium jest stosowany w skojarzeniu z inhibitorami CYP2D6 lub gdy jest stosowany u pacjentów z genetycznym niedoborem aktywności CYP2D6 (słabi metabolizerzy).

Umeklidyniowy bromek jest substratem transportera glikoproteiny P (P-gp). U zdrowych ochotników oceniano wpływ werapamilu, który jest umiarkowanym inhibitorem P-gp (stosowanego w dawce 240 mg raz na dobę) na farmakokinetykę umeklidyniowego bromku w stanie stacjonarnym. Nie zaobserwowano wpływu werapamilu na C<sub>max</sub> umeklidyniowego bromku. Zaobserwowano około 1,4-krotne zwiększenie AUC umeklidyniowego bromku. Na podstawie skali tych zmian, nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji, gdy umeklidyniowy bromek stosowany jest w skojarzeniu z inhibitorami P-gp.

#### Inne produkty lecznicze stosowane w POChP

Chociaż nie przeprowadzono badań interakcji lekowych in vivo, umeklidyniowy bromek był stosowany wziewnie jednocześnie z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w POChP, w tym z krótko i długo działającymi sympatykomimetycznymi lekami rozszerzającymi oskrzela i wziewnymi glikokortykosteroidami bez klinicznych objawów interakcji.

#### Wpływ na płodność i ciążę

##### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania umeklidyniowego bromku u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję.

Umeklidyniowy bromek należy stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy umeklidyniowy bromek przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków oraz niemowląt.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem Incruse biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu umeklidyniowego bromku na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu umeklidyniowego bromku na płodność.

#### Wpływ na zdolność prowadzenia i obsługiwanie maszyn

Umeklidyniowy bromek nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### Przedawkowanie

Przedawkowanie umeklidyniowego bromku może wywoływać objawy przedmiotowe i podmiotowe zgodne ze znanymi działaniami niepożądanymi przyjmowanych wzięwnie antagonistów receptora muskarynowego (np. suchość w jamie ustnej, zaburzenia akomodacji i tachykardia). W razie przedawkowania, należy zastosować leczenie podtrzymujące z odpowiednią kontrolą stanu pacjenta, jeśli to konieczne.

Działania niepożądane: Działania niepożądane dotyczące zastosowania produktu leczniczego Incruse® zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k.

#### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Glaxo Group Limited 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Wielka Brytania

#### Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/14/922/001

EU/1/14/922/002

EU/1/14/922/003

#### Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 kwietnia 2014.

## 10.5. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO MILUKANTE®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Milukante® (montelukast) firmy Adamed [113].

ADAMED Sp. z o.o.  
ul. Pieńków 149  
05-152 Czosnow, Polska

Jedna tabletkowa powlekana zawiera 10 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego. Substancje pomocnicze: Każda tabletkowa zawiera 100 mg laktozy jednowodnej.

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagonista receptora leukotrienowego Kod ATC: R03D C03.

Mechanizm działania: Leukotrieny cysteinylowe (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tłuszczowych i eozynofili. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT) występującymi w drogach oddechowych u ludzi, wywołując między innymi skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz napływ eozynofili. Montelukast jest związkiem aktywnym po podaniu doustnym o dużym powinowactwie i selektywności w stosunku do receptora CysLT1. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych dawkach, takich jak 5 mg hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD<sub>4</sub>. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela spowodowane podaniem  $\beta$ -agonisty nasilało się pod wpływem montelukastu. Leczenie montelukastem hamowało zarówno wczesną, jak i późną fazę skurczu oskrzeli wywołanego prowokacją antygenową. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę eozynofili we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i u dzieci. W odrębnym badaniu leczenie montelukastem znacząco zmniejszało liczbę eozynofili w drogach oddechowych (mierzoną w plwocinie) oraz we krwi obwodowej, powodując kliniczną poprawę kontroli astmy.

Postać farmaceutyczna:

Tabletkowa powlekana Beżowa, okrągła, dwuwypukła tabletkowa powlekana.

Wskazania:

Milukante jest wskazany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których leczenie za pomocą wziewnymi glikokortykosteroidami i stosowanymi doraźnie krótko działającymi  $\beta$ -agonistami nie daje odpowiedniej klinicznej kontroli objawów astmy. U pacjentów u których Milukante jest stosowany w leczeniu astmy, może on również łagodzić objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

### Dawkowanie i sposób podania:

Osoby w wieku 15 lat i starsze z astmą lub z astmą i występującym jednocześnie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa powinny przyjmować jedną tabletkę powlekaną 10 mg raz na dobę, wieczorem.

Zalecenia ogólne: Terapeutyczny wpływ produktu leczniczego Milukante® na wskaźniki kontroli astmy jest widoczny w pierwszej dobie od rozpoczęcia leczenia. Milukante® można przyjmować niezależnie od posiłków. Pacjentów należy poinformować, że leczenie produktem leczniczym Milukante® powinno być kontynuowane zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia choroby.

Nie należy stosować produktu leczniczego Milukante® jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi tę samą substancję czynną, montelukast. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkowanie jest takie samo, zarówno dla pacjentów płci męskiej, jak i żeńskiej.

Leczenie produktem leczniczym Milukante® a inne metody leczenia astmy

Milukante® może być włączany do stosowanego już schematu leczenia.

Wziewne glikokortykosteroidy: Milukante® może być stosowany pomocniczo u pacjentów, u których leczenie za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów oraz „doraźnie” stosowanych krótko działających  $\beta$  antagonistów nie daje odpowiedniej klinicznej kontroli. Nie należy zastępować wziewnych glikokortykosteroidów produktem leczniczym Milukante®.

Tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg są przeznaczone do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 14 lat.

### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów, że montelukastu w postaci doustnej nie można stosować w leczeniu ostrych napadów astmy i w takim przypadku powinni mieć łatwy dostęp do zwykle stosowanego przez nich „doraźnie” odpowiedniego leku. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy stosować produkt leczniczy krótko działającego  $\beta$ -agonisty w postaci wziewnej. Jeśli konieczne jest zastosowanie większej niż zwykle dawki krótko działającego  $\beta$ -agonisty, pacjent powinien jak najszybciej zgłosić się po poradę do lekarza.

Montelukastem nie należy nagle zastępować glikokortykosteroidów w postaci wziewnej lub doustnej. Brak danych wskazujących na możliwość zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów doustnych podczas jednoczesnego stosowania montelukastu.

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Straussa, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu czasami, były związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem terapii kortykosteroidem stosowanym doustnie. Pomimo, że przypadkowy związek ze stosowaniem antagonisty receptora leukotrienowego nie został wykazany, lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę, jeśli zaobserwuje u pacjenta eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, pogorszenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię. Pacjentów, u których wystąpią takie objawy, należy ponownie zbadać i zweryfikować stosowany dotychczas schemat leczenia.

Pacjenci z astmą i nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, pomimo leczenia montelukastem, powinni nadal unikać przyjmowania kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Montelukast można stosować jednocześnie z innymi lekami zwykle podawanymi w zapobieganiu i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami leków zalecana kliniczna dawka montelukastu nie wpływała istotnie na farmakokinetykę następujących produktów leczniczych: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradolu z noretyndronem w stosunku 35:1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U osób otrzymujących jednocześnie fenobarbital pole pod krzywą stężenia montelukastu w osoczu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Ze względu na to, że montelukast jest metabolizowany z udziałem izoenzymów CYP 3A4, 2C8 i 2C9, należy zachować ostrożność, zwłaszcza u dzieci, podczas jednoczesnego podawania go z lekami pobudzającymi aktywność CYP3A4, 2C8 i 2C9, takimi jak: fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna.

Badania in vitro wskazują na to, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP2C8. Jednakże, dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat badawczy reprezentatywny dla leków metabolizowanych głównie przez CYP2C8) wskazywały na to, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP2C8 in vivo. Dlatego nie przewiduje się, że montelukast znacząco zmienia metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych przez ten enzym (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).



W badaniach in vitro wykazano, że montelukast jest substratem CYP 2C8 oraz w znacznie mniejszym stopniu 2C9 i 3A4. W badaniu klinicznym dotyczącym interakcji leków, w tym gdy zastosowano montelukast z gemfibrozylem (inhibitorem zarówno CYP 2C8, jak i 2C9) wykazano, że gemfibrozyl 4,4-krotnie zwiększa układową ekspozycję na montelukast. Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania montelukastu podczas jednoczesnego stosowania z gemfibrozylem lub innymi silnymi inhibitorami CYP 2C8, ale lekarze powinni wziąć pod uwagę, że częstość występowania działań niepożądanych może być zwiększona.

Na podstawie danych z badań in vitro nie oczekuje się występowania klinicznie istotnych interakcji leku z mniej silnymi inhibitorami CYP 2C8 (np. trimetoprymem). Jednoczesne podawanie montelukastu z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP 3A4 nie powodowało istotnego zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na montelukast.

#### Wpływ na płodność i ciążę

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój zarodka i (lub) płodu. Ograniczona liczba danych z dostępnych baz danych, dotyczących zastosowań produktu leczniczego w okresie ciąży, nie wskazuje na istnienie związku przyczynowego-skutkowego między przyjmowaniem montelukastu a występowaniem wad wrodzonych (tj. wad kończyn), które rzadko zgłaszano na całym świecie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Montelukast może być stosowany podczas ciąży jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

#### Stosowanie w czasie laktacji

Badania na szczurach wykazały, że montelukast przenika do mleka. Nie wiadomo, czy montelukast przenika do mleka kobiecego. Montelukast może być stosowany podczas karmienia piersią jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

#### Wpływ na zdolność prowadzenia i obsługiwanie maszyn

Badania na szczurach wykazały, że montelukast przenika do mleka (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy montelukast przenika do mleka kobiecego. Montelukast może być stosowany w okresie karmienia piersią jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

#### Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy się spodziewać, że montelukast wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, w bardzo rzadkich przypadkach pacjenci zgłaszali występowanie senności lub zawrotów głowy

#### Przedawkowanie

Brak dokładnych informacji na temat leczenia przedawkowania montelukastu. W długotrwałych badaniach dotyczących astmy montelukast podawano dorosłym pacjentom w dawkach do 200 mg na dobę przez 22

tygodnie, a w badaniach krótkotrwałych w dawkach do 900 mg na dobę przez około tydzień, bez klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Przypadki te zaobserwowano u dorosłych i dzieci po przyjęciu dawki tak dużej, jak 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u dziecka w wieku 42 miesięcy). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej występujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i należały do nich: ból brzucha, senność, wzmożone pragnienie, ból głowy, wymioty, nadmierna aktywność psychoruchowa.

Nie wiadomo, czy montelukast jest usuwany z organizmu podczas dializy otrzewnowej lub hemodializy.

Działania niepożądane: Działania niepożądane dotyczące zastosowania produktu leczniczego Milukante® zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów Polska.

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

14977

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia

07.11.2008/ 15.01.2015.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

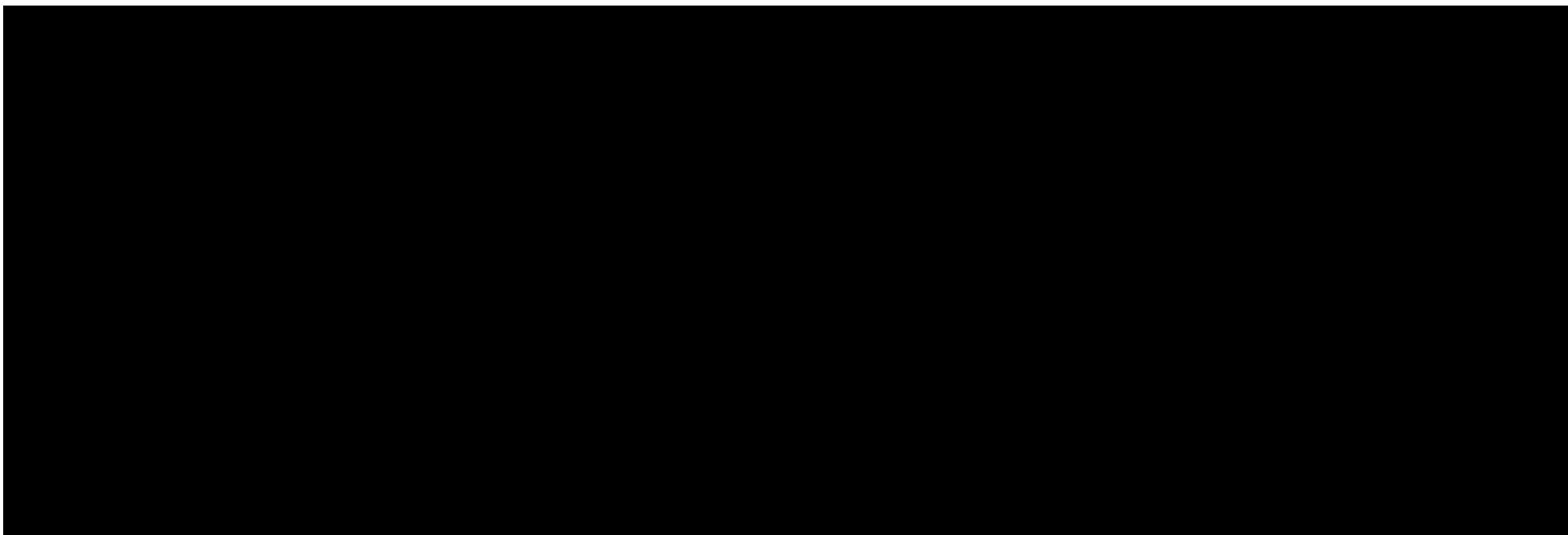
[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





## 10.7. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy problemu decyzyjnego :</b>	Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego.
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego:</b>	[REDACTED]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	4.03.2021

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział / rozdziały, w których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1
<b>2. Analiza problemu decyzyjnego</b>	
<b>2.1. Problem zdrowotny</b>	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2
<b>2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego</b>	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2
<b>2.1.2. Etiologia i patogeneza</b>	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2
<b>2.1.3. Rozpoznawanie</b>	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3
<b>2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</b>	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział / rozdziały, w których podano te informacje)
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<b>2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą</b>	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5
<b>2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne</b>	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.6 i 2.7
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.6
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.6
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1
<b>2.2. Wybór populacji docelowej</b>	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz.2
<b>2.3. Interwencja</b>	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 4 i 10.1
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 4 i 10.1
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 10.1
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 10.1

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział / rozdziały, w których podano te informacje)
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1 i 4
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 4
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 4 i 10.1
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 4 i 10.1
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 7.2
<b>2.4. Komparatory</b>	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 3
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wykaz świadczeń gwarantowanych,</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• analizę rynku sprzedaży leków,</li> </ul> </li> <li>• <b>wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rejestry?</li> </ul> </li> </ul>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 5
<b>2.5. Efekty zdrowotne</b>	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 6
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 2 i 6
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 6
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 6
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 6
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 6