

Budezonid/formoterol/glikopironium
(Trixeo Aerosphere[®]) w leczeniu
umiarkowanej lub ciężkiej
przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2022

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland sp. z o.o.

Zamawiający

AstraZeneca Pharma Poland sp. z o.o.
ul. Postępu 14,
02-676 Warszawa
tel. +48 22 2457300
fax. +48 22 4853007
www.astrazeneca.pl

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	10
2 Problem zdrowotny	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
2.1.1 Klasyfikacja	12
2.1.2 Etiologia i patogeneza	16
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	18
2.1.4 Rozpoznawanie	21
2.1.5 Epidemiologia	24
2.1.6 Obciążenie chorobą	28
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne	29
2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	35
2.2 Wybór populacji docelowej	41
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	41
3 Interwencja	45
3.1 Charakterystyka interwencji	45
3.1.1 Status rejestracyjny technologii	46
3.1.2 Przeciwwskazania	47
3.1.3 Przedawkowanie	47
3.1.4 Działania niepożądane	47
3.2 Status refundacyjny w Polsce	49
3.2.1 Warunki refundacji	49
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	50
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	52
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	76
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	78
4 Komparatory	81
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	81
5 Efekty zdrowotne	84
5.1 Rodzaj i jakość dowodów	85
6 Podsumowanie	86
7 Aneks	88
7.1 Refundowane technologie medyczne	88
Spis rysunków	90

Spis tabel	91
Bibliografia	92

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CAT	test oceniający przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (ang. <i>COPD [Chronic Obstructive Pulmonary Disease] Assessment Test</i>)
CCQ	<i>The COPD [Chronic Obstructive Pulmonary Disease] Control Questionnaire</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	białko C reaktywne (ang. <i>C Reactive Protein</i>)
DALY	lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
DLT	domowe leczenie tlenem
FEV ₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in one second</i>)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICS	kortykosteroidy wziewne (ang. <i>inhaled corticosteroids</i>)
LABA	długo działające B2-mimetyki wziewne (ang. <i>long-acting B adrenoceptor agonists</i>)
LAMA	długo działające leki przeciwcholinergiczne (ang. <i>long-acting muscarinic antagonists</i>)
mMRC	<i>modified British Medical Research Council</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
POChP	Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
SABA	krótco działające B2-mimetyki wziewne (ang. <i>short-acting B adrenoceptor agonists</i>)
SGRQ	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SAMA	krótco działające leki przeciwcholinergiczne (ang. <i>short-acting muscarinic antagonists</i>)
SDI	indeks społeczno-demograficzny
WHO	<i>World Health Organization</i>
YLD	lata przeżyte w niepełnosprawności (ang. <i>Years Lived with Disability</i>)
YLL	utrata lat życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

Streszczenie

W niniejszej analizie „/” oznacza preparat złożony w 1 inhalatorze, „+” oznacza skojarzenie leków w osobnych inhalatorach, natomiast substancje czynne oddzielone przecinkiem oznaczają dowolne połączenia leków (tj. preparaty złożone oraz skojarzenia leków w osobnych inhalatorach).

Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium, BUD/FOR/GLI) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora β_2 (ICS i LABA) lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora β_2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (LABA i LAMA).

Problem zdrowotny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest często występującą chorobą, której można zapobiegać i którą można leczyć. Choroba ta charakteryzuje się utrzymującymi się objawami ze strony układu oddechowego oraz trwałym i postępującym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, czego przyczyną są nieprawidłowości w drogach oddechowych i/lub pęcherzykach płucnych, zwykle spowodowane znacznym narażeniem na szkodliwe cząstki lub gazy (przede wszystkim [do 80% przypadków] na dym tytoniowy) oraz czynnikami takimi jak nieprawidłowy rozwój płuc.^{2,3,4} Poza nieodwracalnym przebiegiem choroby, incydenty zaostrzeń POChP przyczyniają się dodatkowo do pogorszenia funkcji układu oddechowego oraz przedwczesnych zgonów z powodu choroby. Zaostrzenia, wymagające zwykle hospitalizacji, stanowią istotne obciążenie finansowe systemów ochrony zdrowia.

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację ciężkości obturacji u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, zgodnie z wytycznymi GOLD 2022 (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*).³

Tab. 1. Klasyfikacja ciężkości obturacji u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (u chorych z $FEV_1/FVC < 0,70$).³

Kategoria	Stopień ciężkości obturacji	FEV_1 po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela
GOLD 1	Łagodny	$\geq 80\%$
GOLD 2	Umiarkowany	50-79%
GOLD 3	Ciężki	30-49%
GOLD 4	Bardzo ciężki	$< 30\%$

FEV_1 - natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; FVC - natężona pojemność życiowa; GOLD - *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.

Epidemiologia

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest najczęstszą przewlekłą, niezakaźną chorobą układu oddechowego XXI wieku. Szacuje się, że liczba przypadków POChP w 2010 r. na

świecie wyniosła 384 mln, z ogólną częstością występowania na poziomie 11,7% (95%CI: 8,4-15,0%).³ Chorobowość zależy głównie od rozpowszechnienia nałogu palenia tytoniu w przeszłości. W niektórych krajach dużą rolę odgrywa również narażenie na zanieczyszczenia powietrza w pomieszczeniach zamkniętych wskutek spalania biomasy.⁴

W populacji dorosłych w wieku powyżej 40 lat umiarkowana i ciężka postać POChP dotyczy 5-10% populacji. Łącznie z przypadkami łagodnymi chorobowość wynosi 15-20%. Chorobowość POChP jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet, a także wzrasta z wiekiem. Obserwuje się zmniejszanie różnicy w częstości występowania choroby między płciami zgodnej z wyrównywaniem różnic w rozpowszechnieniu nałogu palenia tytoniu. U osób w wieku powyżej 70 lat chorobowość umiarkowanej i ciężkiej postaci POChP wynosi około 20% u mężczyzn i 15% u kobiet.^{20,21}

Zgodnie z danymi NFZ, chorobowość rejestrowana POChP w Polsce systematycznie wzrasta i w 2018 roku osiągnęła 1,29 mln chorych (vs 0,6 mln w 2010 roku). Systematycznie wzrasta także liczba zgonów z powodu POChP (35,8 tys. w 2010 roku vs 70,1 tys. w 2018 roku). Z kolei zapadalność rejestrowana z roku na rok jest coraz niższa (213,3 tys. w 2010 r. vs 105,5 tys. w 2018 roku).¹⁴

Rokowanie i obciążenie chorobą

Pogarszające się ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych wiąże się ze wzrostem częstości zaostrzeń, hospitalizacji i ryzyka zgonu. Hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP wiąże się ze złym rokowaniem i zwiększonym ryzykiem zgonu. Istnieje również istotny związek między ciężkością spirometryczną a ryzykiem zaostrzeń i zgonu. Na poziomie populacji około 20% pacjentów z POChP w stopniu GOLD 2 (umiarkowane ograniczenie przepływu powietrza) może doświadczać częstych zaostrzeń wymagających leczenia antybiotykami i/lub ogólnoustrojowymi kortykosteroidami. Ryzyko zaostrzeń jest znacznie większe u pacjentów z chorobą w stopniu GOLD 3 (ciężka) i GOLD 4 (bardzo ciężka). Sama wartość FEV₁ nie jest wystarczająco dokładna (tj. duża zmienność), aby można ją było zastosować klinicznie jako predyktor zaostrzenia lub śmiertelności u pacjentów z POChP.³

Rokowanie w zaawansowanych postaciach POChP jest porównywalne do rokowania u chorych na zaawansowanego raka płuca. Wskaźnik 5-letnich przeżyć w grupie chorych na ciężkie postaci POChP wynosi według różnych autorów 26-50%.⁴ Około 40% chorych w ciągu 90 dni po hospitalizacji z powodu zaostrzenia będzie wymagać rehospitalizacji, a około 10% chorych po wypisie z powodu zaostrzenia POChP umrze w ciągu 90 dni. Istnieje bardzo obszerna literatura naukowa wykazująca, że zaostrzenie POChP to 10 razy większe ryzyko udaru mózgu i 4 razy większe ryzyko zawału serca w ciągu pierwszych 30 dni od zaostrzenia POChP (umiarkowanego lub ciężkiego, tj. leczonego ambulatoryjnie lub szpitalnie).^{12,13} Szczególnie niepomysłne rokowanie występuje u chorych na POChP, u których współistnieje całkowita niewydolność oddechowa.¹ Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia POChP zajmuje 3. pozycję wśród najczęstszych przyczyn zgonów na świecie (ok. 3 mln zgonów rocznie; 3,23 mln zgonów w 2019 roku), a także jest drugą co do częstości chorobą wymagającą interwencji medycznych w trybie nagłym.^{4,17,18}

Niezależnie od stosowanego leczenia rokowanie może poprawić przede wszystkim zaprzestanie palenia tytoniu, dzięki zwolnieniu tempa utraty FEV₁. Czynnikiem ryzyka zaostrzeń i zgonów są: znacznie obniżone wskaźniki spirometryczne (FEV₁), liczba przebytych zaostrzeń (w tym również zaostrzeń bez hospitalizacji), duże nasilenie duszności (w skali mMRC - *Modified British Medical Research Council*), zmniejszona wydolność wysiłkowa (w

teście 6-minutowego marszu), niski wskaźnik masy ciała (BMI), obecność powikłań oraz choroby współistniejące, szczególnie choroby układu sercowo-naczyniowego.⁴

Zaostrzenia POChP zwiększają ryzyko zgonu. U chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP ryzyko zgonu w ciągu 5 lat wynosi ok. 50% (u chorych z hiperkapnią - ok. 50% w ciągu 2 lat). Główne przyczyny zgonu to choroby układu krążenia, rak płuca i niewydolność oddechowa.⁴

POChP było siódmą przyczyną utraty lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY) w Polsce w 2017 roku. Na przestrzeni 10 lat zaobserwowano widoczną poprawę - wartość wskaźnika zmniejszyła się o 5,4% (lata 2007-2017).³¹

Analizowana interwencja i komparatory

Analizowaną interwencją jest Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium, BUD/FOR/GLI) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora β_2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora β_2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.

Aktualnie produkt Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium) nie jest refundowany w Polsce.³⁹ Wnioskowane warunki finansowania Trixeo Aerosphere® obejmują włączenie produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej „199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi”.

Trixeo Aerosphere® zawiera budezonid, glikokortykosteroid wziewny (ICS) oraz dwa leki rozszerzające oskrzela: glikopironium, tj. długo działającego antagonistę receptorów muskarynowych (LAMA, lek przeciwcholinergiczny) i formoterol, czyli długo działającego agonistę receptorów β_2 -adrenergicznych (LABA).³⁹

Zgodnie ze ścieżką leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc przedstawioną w najnowszych wytycznych GOLD z 2022 roku w przypadku pacjentów z uporczywą dusznością lub ograniczeniem wysiłkowym podczas leczenia LABA i ICS **można rozpocząć terapię potrójną LABA, LAMA i ICS** (alternatywnie, należy rozważyć **zamianę LABA i ICS na LABA i LAMA**), natomiast u pacjentów, u których wystąpią dalsze zaostrzenia podczas terapii LABA i LAMA, zaleca się dwie alternatywne ścieżki:

- **rozszerzenie terapii do LABA, LAMA i ICS** (jeśli liczba eozynofili we krwi ≥ 100 komórek/ μl);
- **dodanie roflumilastu lub azytromycyny** (jeśli liczba eozynofili we krwi < 100 komórek/ μl).³

W Polsce refundowane są poszczególne składowe produktu Trixeo Aerosphere® (budezonid, formoterol, glikopironium), produkty dwuskładnikowe zawierające w jednym inhalatorze zarówno ICS/LABA (budezonid/formoterol, beklometazon/formoterol, flutykazon/salmeterol), jak i LABA/LAMA (indakaterol/glikopironium, olodaterol/tiotropium, wilanterol/umeklidynium), a także produkty trójskładnikowe ICS/LABA/LAMA (Trimbow® - beklometazon/formoterol/glikopironium oraz Trelegy Ellipta® - flutykazon/wilanterol/umeklidynium).

W związku z powyższym, lek Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium) wybiorą głównie chorzy dotychczas nieskutecznie leczeni połączeniem budezonidu i formoterolu (ICS i LABA) oraz formoterolu i glikopironium (LABA i LAMA). Mając na uwadze obecnie refundowane leki, u chorych nieskutecznie leczonych za pomocą połączenia budezonidu i formoterolu (ICS i LABA) możliwe jest dołączenie glikopironium, tiotropium, umeklidinium, przy czym najczęściej wybierane jest tiotropium i glikopironium, a w przypadku chorych nieskutecznie leczonych formoterolem i glikopironium (LABA i LAMA) możliwe jest dołączenie budezonidu, beklometazonu, cyklezonidu, flutykazonu, mometazonu, przy czym najczęściej stosowany jest budezonid i beklometazon.

W związku z powyższym uznano, że najbardziej odpowiednim komparatorem dla Trixeo Aerosphere® będzie dowolne połączenie¹ leków:

- **budezonidu, formoterolu i glikopironium;**
- **budezonidu, formoterolu i tiotropium;**
- **beklometazonu, formoterolu i glikopironium.**

W ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet dodatkowo uwzględniono porównanie kosztów BUD/FOR/GLI z ICS/LABA/LAMA (1 inhalator), ICS/LABA+LAMA (2 inhalatory), LABA/LAMA+ICS (2 inhalatory), ICS+LABA+LAMA (3 inhalatory), w skład których wchodzi wszystkie leki dostępne w ramach wykazu leków refundowanych⁴⁰ wskazane w leczeniu POChP, jak również ICS, LABA i LAMA (wszystkie możliwe połączenia [tj. 1, 2 lub 3 inhalatory] spośród wszystkich refundowanych leków), przy założeniu struktury rynku oszacowanej na podstawie [REDACTED]

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.

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

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.
Interwencja (I)	Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium, AstraZeneca AB).
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • Budezonid, formoterol i glikopironium - dowolne połączenie¹,

¹ Wyrażenie „dowolne połączenie” oznacza kombinację wszystkich leków w jednym inhalatorze lub wszystkich leków w osobnych inhalatorach lub 2 leków w jednym inhalatorze w połączeniu z 1 lekiem w osobnym inhalatorze (np. 3 substancje czynne w 1, 2 lub 3 inhalatorach).

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • budezonid, formoterol i tiotropium - dowolne połączenie¹, • beklometazon, formoterol i glikopironium - dowolne połączenie¹.
Komparator (C ₁)	<ul style="list-style-type: none"> • ICS/LABA/LAMA (1 inhalator), • ICS/LABA+LAMA (2 inhalatory), • LABA/LAMA+ICS (2 inhalatory), • ICS+LABA+LAMA (3 inhalatory), • ICS, LABA i LAMA (wszystkie możliwe połączenia, tj. 1, 2, 3 inhalatory).*
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaostrzenia POChP (częstość zaostrzeń, czas do pierwszego zaostrzenia, odsetek pacjentów z zaostrzeniem), • zmiana wartości FEV₁, • zmiana zużycia leków doraźnych, • ocena objawów choroby, • jakość życia. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • poważne zdarzenia niepożądane, • poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, • zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • Efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium²) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.

W niniejszej analizie „/” oznacza preparat złożony w 1 inhalatorze, „+” oznacza skojarzenie leków w osobnych inhalatorach, natomiast substancje czynne oddzielone przecinkiem oznaczają dowolne połączenie leków (tj. preparaty złożone oraz skojarzenia leków w osobnych inhalatorach).

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania Trixeo Aerosphere® w docelowej populacji chorych:

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

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

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;

² W niniejszej analizie „/” oznacza preparat złożony w 1 inhalatorze, „+” oznacza skojarzenie leków w osobnych inhalatorach, natomiast substancje czynne oddzielone przecinkiem oznaczają dowolne połączenia leków (tj. preparaty złożone oraz skojarzenia leków w osobnych inhalatorach).

- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest często występującą chorobą, której można zapobiegać i którą można leczyć. Choroba ta charakteryzuje się utrzymującymi się objawami ze strony układu oddechowego oraz trwałym i postępującym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, czego przyczyną są nieprawidłowości w drogach oddechowych i/lub pęcherzykach płucnych, zwykle spowodowane znacznym narażeniem na szkodliwe cząstki lub gazy (przede wszystkim [do 80% przypadków] na dym tytoniowy) oraz czynnikami takimi jak nieprawidłowy rozwój płuc. Istotne choroby współistniejące mogą mieć wpływ na zachorowalność i śmiertelność.^{2,3,4} Poza nieodwracalnym przebiegiem choroby, incydenty zaostrzeń POChP przyczyniają się dodatkowo do pogorszenia funkcji układu oddechowego oraz przedwczesnych zgonów z powodu choroby. Zaostrzenia, wymagające zwykle hospitalizacji, stanowią istotne obciążenie finansowe systemów ochrony zdrowia.

2.1.1 Klasyfikacja

W klasyfikacji ICD-10 POChP oznaczona jest kodami:

J44 - inna przewlekła zaporowa choroba płuc:

- J44.0 - przewlekła zaporowa choroba płuc z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych;
- J44.1 - nieokreślona przewlekła zaporowa choroba płuc w okresie zaostrzenia;
- J44.8 - inna określona przewlekła zaporowa choroba płuc;
- J44.9 - przewlekła zaporowa choroba płuc, nieokreślona.⁵

Kompleksowa ocena przewlekłej obturacyjnej choroby płuc obejmuje:

- 1) wykonanie spirometrii u pacjenta po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela - na podstawie wyniku tego badania określa się stopień ciężkości obturacji (patrz tabela poniżej);
- 2) występowanie i nasilenie objawów, oceniane za pomocą:
 - a. **testu CAT** (ang. *COPD [Chronic Obstructive Pulmonary Disease] Assessment Test*) (www.catestonline.org) - wynik ≥ 10 (przedział 0-40) wskazuje na duże nasilenie objawów;
 - b. **testu CCQ** (ang. *COPD [Chronic Obstructive Pulmonary Disease] Control Questionnaire*) - wynik $> 1,5$ wskazuje na duże nasilenie objawów;
 - c. można też użyć **skali mMRC** (ang. *modified British Medical Research Council*), ale trzeba pamiętać, że służy ona tylko do oceny duszności (wynik ≥ 2 wskazuje na jej duże nasilenie);

- 3) występowanie i stopień ciężkości przebytych zaostrzeń oraz ryzyko kolejnych (ryzyko zaostrzeń rośnie m.in. wraz ze stopniem upośledzenia czynności płuc oraz z przebytymi zaostrzeniami);
- 4) obecność i nasilenie chorób współistniejących - chorych klasyfikuje się do grup A-D w zależności od występowania objawów oraz ryzyka zaostrzeń POChP.⁶

Klasyfikacja ciężkości obturacji

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację ciężkości obturacji u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, zgodnie z wytycznymi GOLD 2022 (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*).³ Dla uproszczenia zastosowano specyficzne spirometryczne punkty odcięcia. Spirometrię należy wykonać po podaniu odpowiedniej dawki co najmniej jednego krótko działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela w celu zminimalizowania zmienności.³

Należy zaznaczyć, że istnieje jedynie słaba korelacja między objawami FEV₁ a pogorszeniem stanu zdrowia pacjenta. Z tego powodu wymagana jest formalna ocena objawów choroby.³

Tab. 3. Klasyfikacja ciężkości obturacji u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (u chorych z FEV₁/FVC < 0,70).³

Kategoria	Stopień ciężkości obturacji	FEV ₁ po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela
GOLD 1	Łagodny	≥80%
GOLD 2	Umiarkowany	50-79%
GOLD 3	Ciężki	30-49%
GOLD 4	Bardzo ciężki	<30%

FEV₁ - natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; FVC - natężona pojemność życiowa; GOLD - *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.

Ocena objawów choroby

W przeszłości POChP była postrzegana jako choroba charakteryzująca się w dużej mierze dusznością. Prosty pomiar duszności, taki jak kwestionariusz *Modified British Medical Research Council* (mMRC; patrz poniższa tabela), został uznany za odpowiedni do oceny objawów, ponieważ mMRC odnosi się dobrze do innych stanów zdrowia i przewiduje przyszłe ryzyko śmiertelności.³

Tab. 4. Kwestionariusz *Modified British Medical Research Council* (mMRC).³

Stopień	Opis
Stopień 0	Duszności dostają tylko podczas forsownych ćwiczeń
Stopień 1	Brakuje mi tchu, gdy spieszę się na równej powierzchni lub wchodzę na niewielkie wzniesienie
Stopień 2	Chodzę wolniej niż osoby w tym samym wieku na równej powierzchni z powodu duszności, lub muszę zatrzymać się, aby zaczerpnąć oddechu podczas chodzenia własnym tempem po równej powierzchni
Stopień 3	Zatrzymuję się, aby zaczerpnąć oddechu, po przejściu około 100 metrów lub po kilku minutach podczas chodzenia po równej powierzchni
Stopień 4	Brakuje mi tchu, aby wyjść z domu lub podczas ubierania i rozbierania się

Obecnie uznaje się jednak, że wpływ POChP na chorych obejmuje nie tylko duszność. Z tego powodu zalecana jest wszechstronna ocena objawów, a nie tylko pomiar samej duszności. Najbardziej kompleksowe kwestionariusze stanu zdrowia dla poszczególnych chorób, takie jak kwestionariusz *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ) i *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), są za bardzo złożone do stosowania w rutynowej praktyce klinicznej. Najbardziej odpowiednie są krótsze i prostsze kompleksowe kwestionariusze, jak np. *COPD Assessment Test* (test CAT) oraz *COPD Control Questionnaire* (test CCQ).³

Test CAT to 8-elementowa, jednowymiarowa skala pogorszenia stanu zdrowia w POChP. Test ten został opracowany tak, aby mógł być stosowany na całym świecie, a jego zatwierdzone tłumaczenia są dostępne w wielu językach. Wynik mieści się w przedziale 0-40, bardzo ściśle koreluje z *St. George's Respiratory Questionnaire* i został obszernie udokumentowany w licznych publikacjach.^{3,7}

Rys. 1. Test CAT.^{7,8}

Przykład: Jestem bardzo szczęśliwy/-a 0 ~~1~~ 2 3 4 5 Jestem bardzo smutny/-a

	0	1	2	3	4	5		WYNIK
Nigdy nie kaszlę	0	1	2	3	4	5	Kaszlę cały czas	
W ogóle nie mam płwociny (śluzu) w dolnych drogach oddechowych i płucach	0	1	2	3	4	5	Moje dolne drogi oddechowe i płuca są całkowicie wypełnione płwociną (śluzem)	
W ogóle nie odczuwam ciasnoty w klatce piersiowej	0	1	2	3	4	5	Odczuwam silną ciasnotę w klatce piersiowej	
Gdy idę pod górę lub po pokonaniu jednego biegu schodów, nie dostaję zadyszki	0	1	2	3	4	5	Gdy idę pod górę lub po pokonaniu jednego biegu schodów, dostaję silnej zadyszki	
Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu	0	1	2	3	4	5	Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem wszelkich czynności w domu	
Pomimo choroby płuc, wychodząc z domu czuję się pewnie	0	1	2	3	4	5	Ze względu na chorobę płuc, wychodząc z domu w ogóle nie czuję się pewnie	
Sypiam głębokim snem	0	1	2	3	4	5	Ze względu na chorobę płuc nie sypiam głębokim snem	
Mam dużo energii	0	1	2	3	4	5	Nie mam w ogóle energii	
SUMA PUNKTÓW								

Testy CAT i CCQ dostarczają informacji na temat objawowego wpływu POChP, ale nie kategoryzują pacjentów do grup nasilenia objawów na potrzeby leczenia. SGRQ jest najlepiej udokumentowanym kompleksowym kwestionariuszem (wyniki <25 pkt. są rzadkie u chorych ze zdiagnozowaną POChP, natomiast wyniki ≥25 pkt. są bardzo rzadkie u osób zdrowych). Z tego względu zaleca się, aby jako wartość progową do rozważenia regularnego leczenia objawów stosować punktację objawów odpowiadającą wynikowi SGRQ ≥25 pkt. Równoważny punkt odcięcia dla testu CAT to 10 pkt.³

Nie można oszacować równoważnego wyniku dla kwestionariusza mMRC, ponieważ wynik dla samej duszności nie może równać się z kompleksowym wynikiem dla objawów ogółem. Znaczna większość pacjentów z SGRQ ≥ 25 pkt. będzie miała mMRC ≥ 1 pkt., jednak pacjenci z mMRC < 1 pkt. mogą mieć również szereg innych objawów POChP. Z tego powodu zalecane jest stosowanie kompleksowych kwestionariuszy w celu oceny objawów POChP.

Ponieważ stosowanie mMRC jest powszechne, wynik ≥ 2 pkt. jest nadal uwzględniany jako próg oddzielający „mniejszą duszność” od „większej duszności”, jednak ostrzega się użytkowników, że wymagana jest także ocena innych objawów choroby.³

Ocena ryzyka zaostrzeń

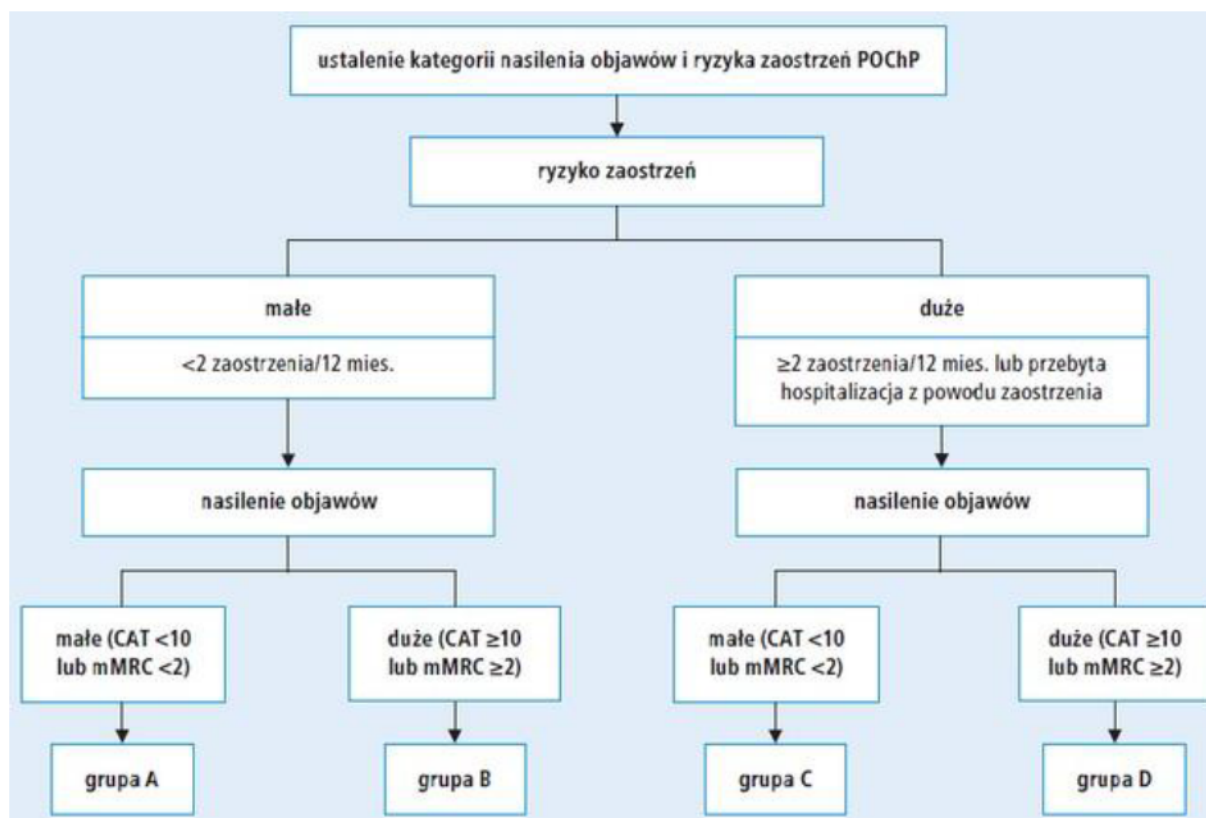
Zaostrzenia POChP definiuje się jako ostre nasilenie objawów ze strony układu oddechowego, które skutkuje koniecznością zastosowania dodatkowego leczenia. Zdarzenia te klasyfikuje się jako łagodne (leczone tylko krótko działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela), umiarkowane (leczone krótko działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela w skojarzeniu z antybiotykami i/lub doustnymi kortykosteroidami) lub ciężkie (pacjent wymaga hospitalizacji lub wizyt na izbie przyjęć). Ciężkie zaostrzenia mogą być również związane z ostrą niewydolnością oddechową. Przeprowadzono szereg szeroko zakrojonych badań, w których sklasyfikowano pacjentów za pomocą spirometrycznych systemów stopniowania GOLD. Badania te pokazują, że częstość zaostrzeń różni się znacznie u poszczególnych pacjentów i podczas obserwacji. Najlepszym predyktorem częstych zaostrzeń (definiowanych jako dwa lub więcej zaostrzeń na rok) jest historia wcześniej leczonych zdarzeń.³

Obecność i nasilenie chorób współistniejących

U chorych z POChP często w momencie rozpoznania współistnieją istotne choroby przewlekłe, zaś samo POChP stanowi ważny czynnik rozwoju wielu chorób, szczególnie u osób starszych, w odpowiedzi na typowe czynniki ryzyka (np. starzenie się, palenie papierosów, spożywanie alkoholu, nieprawidłowa dieta i brak aktywności fizycznej). U każdego chorego na POChP należy rutynowo szukać i odpowiednio leczyć choroby współistniejące. Zalecenia dotyczące rozpoznawania, oceny ciężkości i postępowania w przypadku poszczególnych chorób współistniejących u chorych z POChP są takie same, jak w przypadku wszystkich innych chorych.³

Kompleksowa ocena przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Kompleksowa ocena POChP łączy ocenę objawów choroby z klasyfikacją spirometryczną pacjenta i/lub ryzykiem zaostrzeń (patrz poniższy rysunek). Pacjenci powinni przejść spirometrię w celu określenia ciężkości ograniczenia przepływu powietrza (tj. stopnia spirometrycznego). Powinni również przejść ocenę duszności za pomocą mMRC lub objawów za pomocą CAT. Na koniec należy udokumentować historię umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń (w tym wcześniejsze hospitalizacje). Numer zawiera informacje o nasileniu ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych (stopnie spirometryczne od 1 do 4), natomiast litera (grupy A do D) dostarcza informacji o nasileniu objawów i ryzyku zaostrzenia, które mogą być wykorzystane do ukierunkowania terapii.³

Rys. 2. Klasyfikacja przewlekłej obturacyjnej choroby płuc na podstawie nasilenia objawów i ryzyka zaostrzeń według GOLD.⁶

2.1.2 Etiologia i patogeneza

POChP rozwija się w wyniku interakcji czynników środowiskowych i osobniczych. Nieprawidłowości dróg oddechowych i/lub płuc w POChP spowodowane są narażeniem na szkodliwe pyły lub gazy, przede wszystkim (do 80% przypadków) na dym tytoniowy. W badaniu podmiotowym należy uwzględnić nie tylko osoby aktualnie palące papierosy, ale także byłych wieloletnich palaczy i biernych palaczy, którzy też mogą zachorować na POChP. Zachorowalność i umieralność związane z POChP wśród palaczy fajki (dotyczy to także fajki wodnej) i cygar są mniejsze niż u palących papierosy, ale większe niż u osób niepalących.^{4,9}

Inne istotne czynniki ryzyka POChP to m.in. narażenie na pyły i opary w miejscu pracy (np. pył węgla kamiennego, kadmu, krzemionki, kurz pochodzący z bawełny, cementu, zbożowy) oraz na zanieczyszczenia powietrza wewnątrz słabo wentylowanych pomieszczeń w następstwie spalania biomasy. Szacuje się, że około 50% wszystkich gospodarstw domowych na świecie i 90% wszystkich gospodarstw domowych na wsi nadal wykorzystuje paliwo z biomasy jako źródło energii.^{2,9,10}

Główne czynniki ryzyka przewlekłej obturacyjnej choroby płuc przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 5. Główne czynniki ryzyka przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.¹⁰

Czynniki ryzyka
Palenie tytoniu
Zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego w miejscu pracy lub zamieszkania

Czynniki ryzyka
Infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie
Nawracające infekcje oskrzelowo-płucne
Palenie bierne
Nadreaktywność oskrzeli/astma
Uwarunkowania genetyczne

Rzadkim (<1%) czynnikiem ryzyka jest genetycznie uwarunkowany niedobór α 1-antytrypsyny. W POChP uszkodzenie płuc jest wynikiem przewlekłego zapalenia dróg oddechowych, miąższu płuc i naczyń płucnych, proteolizy (w efekcie zachwiania równowagi między aktywnością proteaz i antyproteaz) i stresu oksydacyjnego. Zmiany patofizjologiczne występują zwykle w sekwencji:

- 1) nadprodukcja śluzu (uwaga: nie u wszystkich chorych na POChP występuje objawowe nadmierne wydzielanie śluzu) i upośledzenie oczyszczania rzęskowego;
- 2) ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe (wskutek obturacji małych oskrzeli i oskrzelików oraz wzrostu podatności płuc);
- 3) rozdęcie płuc i rozedma, czyli zwiększenia przestrzeni powietrznych położonych dystalnie od oskrzelika końcowego, ze zniszczeniem ścian pęcherzyków płucnych;
- 4) zaburzenia wymiany gazowej;
- 5) rozwój nadciśnienia płucnego (wskutek skurczu naczyń z powodu niedotlenienia, zmian strukturalnych w ścianie małych tętnic płucnych i utraty włóscinek płucnych [w następstwie rozedmy]) i serca płucnego.²

W wyniku zaburzenia stosunku wentylacji do perfuzji w płucach, spowodowanego niejednorodnością wentylacji i perfuzji (pęcherzyki perfundowane i niewentylowane tworzą nieanatomiczny przeciek żylny), dochodzi do hipoksemii, a w następstwie hipowentylacji pęcherzykowej rozwija się hiperkapnia (całkowita niewydolność oddechowa). Przewlekły proces zapalny, niedotlenienie, ograniczona aktywność fizyczna i działania niepożądane stosowanych leków powodują skutki ogólnoustrojowe - m.in. kacheksję, zanik i zaburzenia czynności mięśni szkieletowych, ubytek masy kostnej, niedokrwistość, zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego. Choroby współistniejące z POChP (m.in. rozstrzenie oskrzeli, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu serca, udar mózgu, cukrzyca i zespół metaboliczny, niedokrwistość normocytowa oraz zaburzenia lękowo-depresyjne) wpływają na stan kliniczny i pogarszają rokowanie. Zwiększone jest ryzyko raka płuca. Główne przyczyny zaostrzeń POChP: zakażenie układu oddechowego (zwykle wirusowe lub bakteryjne), wzrost zanieczyszczenia powietrza (np. pyłami, dwutlenkiem azotu, dwutlenkiem siarki), przerwanie leczenia przewlekłego.²

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

POChP jest chorobą postępującą, zwłaszcza gdy trwa narażenie na czynniki uszkadzające płuca (przede wszystkim dym tytoniowy), i może mieć różny przebieg. Większość chorych podaje w wywiadach wieloletnie palenie tytoniu. Zaprzestanie palenia na każdym etapie rozwoju POChP zwalnia tempo utraty czynności płuc. U znacznego odsetka chorych na POChP rozpoznaną na podstawie kryterium spirometrycznego nie ma objawów klinicznych.²

Objawy podmiotowe: przewlekły kaszel, występujący okresowo lub codziennie, często przez cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy; przewlekłe odkrztuszanie płwociny, największe po przebudzeniu; duszność, zwykle codzienna, początkowo wysiłkowa, nasilająca się z upływem czasu, wreszcie spoczynkowa. W przeciwieństwie do astmy objawy te zwykle wykazują niewielkie wahania nasilenia w ciągu dnia i z dnia na dzień. Chorzy na ciężką POChP mogą się skarżyć na łatwe męczenie się, utratę łaknienia, chudnięcie oraz pogorszenie nastroju lub inne objawy depresji bądź lęku.²

Objawy przedmiotowe: zależą od stopnia zaawansowania choroby (we wczesnym okresie POChP mogą nie występować, zwłaszcza w czasie spokojnego oddychania) i od przewagi zapalenia oskrzeli (świsty, fuczenia) lub rozedmy (w zaawansowanej rozedmie - wdechowe ustawienie klatki piersiowej [czasami klatka piersiowa beczkowata], zmniejszona ruchomość oddechowa przepony, wypuk nadmiernie jawny, ściszony szmer pęcherzykowy, wydłużony wydech, zwłaszcza nasilony). W ciężkiej POChP widoczne używanie dodatkowych mięśni oddechowych, zaciąganie międzyżebry podczas wdechu, wydech przez „zasznurowane usta”, niekiedy sinica centralna, w przypadku rozwiniętego serca płucnego - objawy przewlekłej niewydolności prawokomorowej, z czasem kacheksja, zaburzenie czynności mięśni szkieletowych, depresja.²

Zaostrzenia: ostre pogorszenie objawów ze strony układu oddechowego większe od normalnej ich zmienności z dnia na dzień, prowadzące do zmiany leczenia. Zwykle trwają 7-10 dni, ale nasilenie objawów może się utrzymywać znacznie dłużej (po 8 tyg. nawet 20% chorych czuje się gorzej niż przed zaostrzeniem). Wpływają negatywnie na przebieg POChP.²

Powikłania

POChP związana jest ze znaczącymi powikłaniami pozapłucnymi (ogólnoustrojowymi), w tym utratą masy ciała, zaburzeniami odżywiania i dysfunkcją mięśni szkieletowych. Dysfunkcja mięśni szkieletowych charakteryzuje się zarówno sarkopenią (utratą komórek mięśniowych), jak i nieprawidłowym funkcjonowaniem pozostałych komórek. Jej przyczyny są prawdopodobnie wieloczynnikowe (np. brak aktywności, zła dieta, stan zapalny i niedotlenienie) i mogą powodować nietolerancję wysiłku i pogorszenie stanu zdrowia u chorych na POChP.³

Choroby współistniejące niekorzystnie wpływają na przebieg POChP, ale samo POChP również stanowi negatywny czynnik rozwoju innych chorób. Do częstych chorób współistniejących POChP należą choroby układu krążenia, dysfunkcja mięśni szkieletowych, zespół metaboliczny, osteoporoza, depresja, lęk i rak płuca. Istnienie POChP może w rzeczywistości zwiększać ryzyko wystąpienia innych chorób, w tym m.in. raka płuca. Nie zostało ustalone jednak czy związek ten jest spowodowany wspólnymi czynnikami ryzyka (np. paleniem

tytoniu), zaangażowaniem genów podatności czy upośledzonym usuwaniem czynników rakotwórczych. Choroby współistniejące mogą wystąpić u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi ograniczeniami przepływu powietrza, niezależnie wpływają na śmiertelność i liczbę hospitalizacji, i wymagają one specjalnego leczenia.^{3,11}

Rokowanie

Pogarszające się u pacjentów ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych wiąże się ze wzrostem częstości zaostrzeń, hospitalizacji i ryzyka zgonu. Hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP wiąże się ze złym rokowaniem i zwiększonym ryzykiem zgonu. Istnieje również istotny związek między ciężkością spirometryczną a ryzykiem zaostrzeń i zgonu. Na poziomie populacji około 20% pacjentów z POChP w stopniu GOLD 2 (umiarkowane ograniczenie przepływu powietrza) może doświadczać częstych zaostrzeń wymagających leczenia antybiotykami i/lub ogólnoustrojowymi kortykosteroidami. Ryzyko zaostrzeń jest znacznie większe u pacjentów z chorobą w stopniu GOLD 3 (ciężka) i GOLD 4 (bardzo ciężka). Sama wartość FEV₁ nie jest wystarczająco dokładna (tj. duża zmienność), aby można ją było zastosować klinicznie jako predyktor zaostrzenia lub śmiertelności u pacjentów z POChP.³

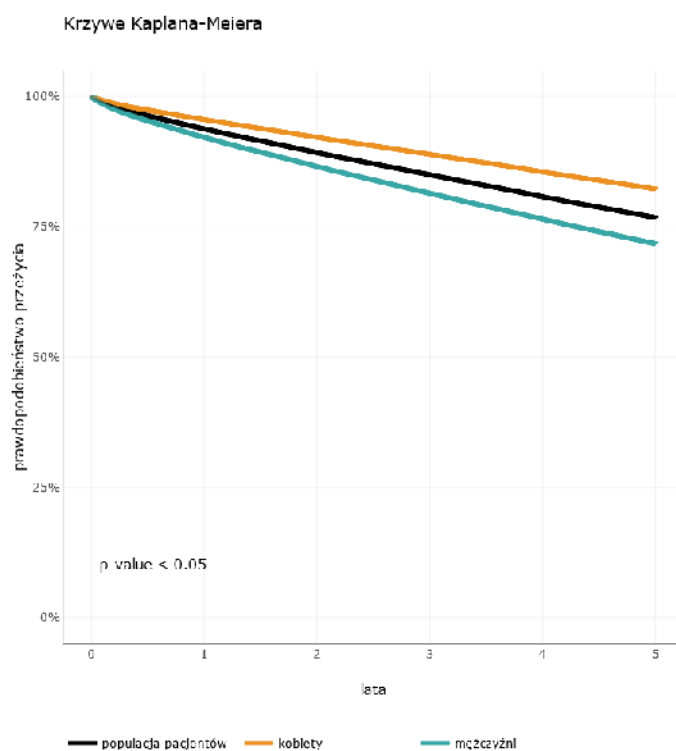
Rokowanie w zaawansowanych postaciach POChP jest porównywalne do rokowania u chorych na zaawansowanego raka płuca. Wskaźnik 5-letnich przeżyć w grupie chorych na ciężkie postaci POChP wynosi według różnych autorów 26-50%.⁴ Około 40% chorych w ciągu 90 dni po hospitalizacji z powodu zaostrzenia będzie wymagać rehospitalizacji. A około 10% chorych po wypisie z powodu zaostrzenia POChP umrze w ciągu 90 dni. Istnieje bardzo obszerna literatura naukowa wykazująca, że zaostrzenie POChP to 10 razy większe ryzyko udaru mózgu i 4 razy większe ryzyko zawału serca w ciągu pierwszych 30 dni od zaostrzenia POChP (umiarkowanego lub ciężkiego, tj. leczonego ambulatoryjnie lub szpitalnie).^{12,13} Szczególnie niepomysłne rokowanie występuje u chorych na POChP, u których współistnieje całkowita niewydolność oddechowa.¹ Według szacunków WHO POChP zajmuje 3. pozycję wśród najczęstszych przyczyn zgonów na świecie (ok. 3 mln zgonów rocznie).⁴

Niezależnie od stosowanego leczenia rokowanie może poprawić przede wszystkim zaprzestanie palenia tytoniu, dzięki zwolnieniu tempa utraty FEV₁. Czynniki ryzyka zaostrzeń i zgonów są: znacznie obniżone wskaźniki spirometryczne (FEV₁), liczba przebytych zaostrzeń (w tym również zaostrzeń bez hospitalizacji), duże nasilenie duszności (w skali mMRC - *Modified British Medical Research Council*), zmniejszona wydolność wysiłkowa (w teście 6-minutowego marszu), niski wskaźnik masy ciała (BMI), obecność powikłań oraz choroby współistniejące, szczególnie choroby układu sercowo-naczyniowego (a zwłaszcza występowanie serca płucnego).⁴

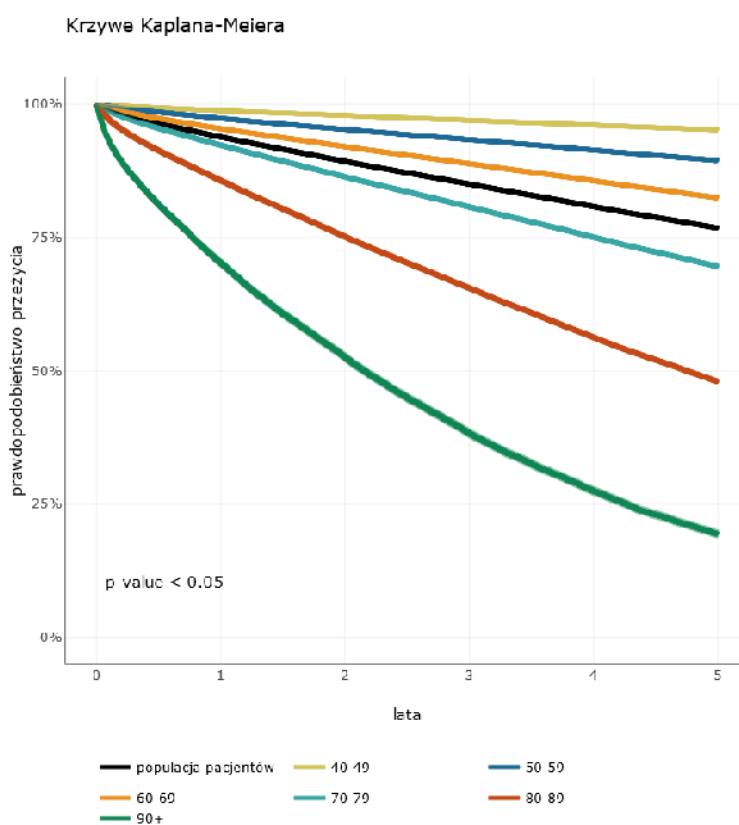
Zaostrzenia POChP zwiększają ryzyko zgonu. U chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP ryzyko zgonu w ciągu 5 lat wynosi ok. 50% (u chorych z hiperkapnią - ok. 50% w ciągu 2 lat). Główne przyczyny zgonu to choroby układu krążenia, rak płuca i niewydolność oddechowa.⁴

Na poniższych wykresach przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa przeżycia chorych z POChP w zależności od płci i wieku, a także 1-letnie, 3-letnie i 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od płci.¹⁴

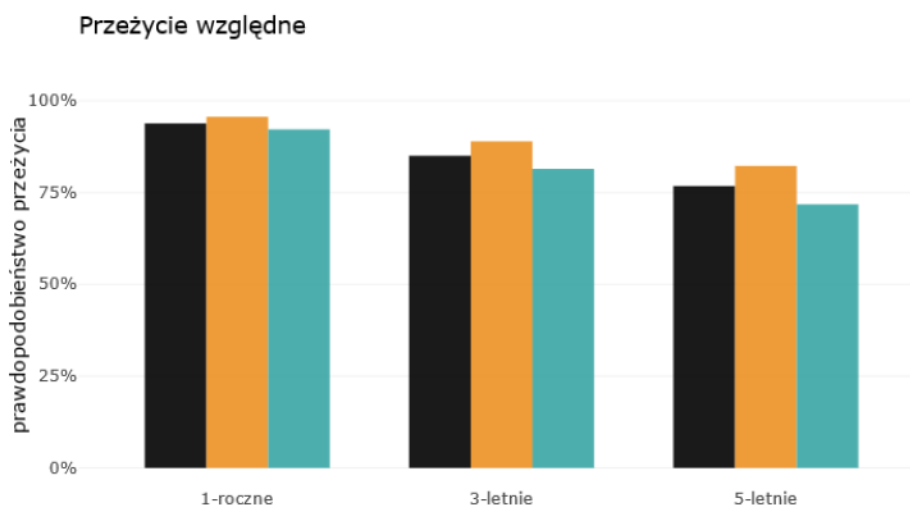
Rys. 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa przeżycia chorych z POChP w zależności od płci.¹⁴



Rys. 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa przeżycia chorych z POChP w zależności od wieku.¹⁴



Rys. 5. 1-letnie, 3-letnie i 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia chorych z POChP w zależności od płci.¹⁴



2.1.4 Rozpoznawanie

Badania pomocnicze

Badania czynnościowe:

- 1) spirometria - wartość wskaźnika FEV_1/FVC po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela (np. 400 μ g salbutamolu) $<0,7$ stanowi kryterium rozpoznania POChP wg wytycznych GOLD i świadczy o nieodwracalności obturacji; na podstawie wartości FEV_1 (wyrażonej odsetkiem wartości należnej po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela) klasyfikuje się ciężkość obturacji dróg oddechowych. W niektórych wytycznych zaleca się rozpoznawanie POChP na podstawie wartości wskaźnika FEV_1/FVC $<$ dolnej granicy normy (to kryterium pozwala na precyzyjniejsze rozpoznawanie choroby). W próbie rozkurczowej u części chorych na POChP stwierdza się istotną poprawę po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela (zwiększenie FEV_1 lub $FVC \geq 12\%$ i ≥ 200 ml), ale poprawa FEV_1 o $>15\%$ i >400 ml przemawia za rozpoznaniem astmy. U chorych z rozdęciem płuc pojemność wdechowa (ang. *inspiratory capacity*, IC) może być zmniejszona;
- 2) pletyzmografia - zwiększenie objętości zalegającej i czynnościowej pojemności zalegającej oraz stosunku objętości zalegającej do całkowitej pojemności płuc w przypadku rozdęcia płuc lub rozedmy;
- 3) badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach (pomocne u chorych z dusznością, która wydaje się nieproporcjonalna do stopnia obturacji dróg oddechowych) - zmniejszenie transferu płucnego dla tlenu węgla (TLCO) w zaawansowanej rozedmie;
- 4) ocena tolerancji wysiłku fizycznego, która w zaawansowanej chorobie jest zmniejszona i koreluje z ogólnym stanem zdrowia i rokowaniem:
 - a. testy marszowe (test 6-minutowego marszu, stopniowany lub wytrzymałościowy wahadłowy test marszowy);
 - b. sercowo-płucna próba wysiłkowa z użyciem bieżni lub cykloergometru;

c. monitorowanie aktywności za pomocą akcelerometrów lub innych urządzeń.

Badania obrazowe: RTG klatki piersiowej - obniżenie i spłaszczenie kopuł przepony, zwiększenie wymiaru przednio-tylnego klatki piersiowej, przejrzystości płuc i zamostkowej przestrzeni powietrznej. W przypadku nadciśnienia płucnego zmniejszenie lub brak rysunku naczyniowego na obwodzie płuc, poszerzenie tętnic płucnych, powiększenie prawej komory. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości pomocna w razie wątpliwości diagnostycznych, pozwala rozpoznać typ rozedmy, określić nasilenie i lokalizację zmian rozedmowych oraz wykryć towarzyszące rozstrzenie oskrzeli.

Pulsoksymetria i gazometria krwi tętniczej: w niewydolności oddechowej zmniejszenie SpO₂ (pulsoksymetria) i SaO₂ (saturacja; <90%), hipoksemia (PaO₂ [ciśnienie parcjale tlenu we krwi tętniczej] <60 mm Hg), następnie hiperkapnia (PaCO₂ [ciśnienie parcjale dwutlenku węgla we krwi tętniczej] >50 mm Hg) i kwasica oddechowa (pH <7,35). Badania te należy wykonywać w celu oceny ciężkości zaostrzeń POChP, w przewlekłej niewydolności oddechowej oraz żeby monitorować bezpieczeństwo tlenoterapii (ryzyko narastania hiperkapnii).

Posiew płwociny: w przypadku jej ropnego charakteru może ujawnić drobnoustroje odpowiedzialne za zaostrzenie POChP i ich wrażliwość na leki.

Inne badania:

- 1) morfologia krwi obwodowej - zwiększenie liczby erytrocytów (hematokryt często >55%) u chorych z hipoksemią albo niedokrwistość normochromiczna normocytowa (niedokrwistość chorób przewlekłych);
- 2) EKG, echokardiografia - cechy serca płucnego;
- 3) badania w kierunku niedoboru α 1-antytrypsyny u chorych w wieku <45 lat (zwłaszcza niepalących tytoniu) lub z silnie obciążającym wywiadem rodzinnym.²

Kryteria rozpoznania

Należy podejrzewać POChP u każdego pacjenta, u którego występują:

- 1) utrzymująca się duszność,
- 2) przewlekły kaszel,
- 3) przewlekłe odkrztuszanie płwociny i/lub
- 4) narażenie na czynniki ryzyka tej choroby.

Według wytycznych GOLD rozpoznanie POChP potwierdza się wynikiem spirometrii - FEV₁/FVC <0,7 po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela. Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP) zaleca stosowanie kryterium FEV₁/FVC <dolnej granicy normy.²

Postępowanie diagnostyczne

Całościowa ocena POChP, służąca do wyboru odpowiedniego leczenia, obejmuje ocenę:

- 1) stopnia ciężkości obturacji w badaniu spirometrycznym, na podstawie FEV₁ (w % wartości należnej, po leku rozkurczającym oskrzela):
 - a. $\geq 80\%$ - lekka (GOLD 1);
 - b. $\geq 50\%$ (<80%) - umiarkowana (GOLD 2);

- c. $\geq 30\%$ (<50%) - ciężka (GOLD 3);
- d. <30% - bardzo ciężka (GOLD 4).

2) charakteru i nasilenia objawów podmiotowych oraz ryzyka zaostrzeń:

- a. nasilenie objawów podmiotowych ocenia się za pomocą testu CAT (www.catestonline.org; wynik ≥ 10 wskazuje na duże nasilenie objawów) lub testu CCQ (wynik >1-1,5 wskazuje na duże nasilenie objawów). Można też użyć skali mMRC, ale służy ona tylko do oceny duszności (wynik ≥ 2 wskazuje na duże nasilenie);
- b. ryzyko zaostrzeń ocenia się na podstawie:
 - liczby zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 mies. (<2 - ryzyko małe, ≥ 2 - ryzyko duże);
 - hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP w ciągu ostatnich 12 mies. (przebyta hospitalizacja świadczy o dużym ryzyku).

3) współistnienia innych chorób.

Na podstawie oceny nasilenia objawów i ryzyka zaostrzeń wyodrębnia się 4 grupy chorych na POChP.²

Rozpoznanie różnicowe

Obejmuje głównie (podano typowe cechy różnicujące):

- 1) astmę - często początek w dzieciństwie, objawy o charakterze napadowym i zmiennym nasileniu, często występujące w nocy lub nad ranem, zmienne i często odwracalne ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe w badaniach czynnościowych. U niektórych chorych odróżnienie astmy od POChP może być trudne, a u części chorych stwierdza się zarówno objawy astmy, jak i POChP, i należy u nich rozpoznać nakładanie astmy i POChP;
- 2) rozstrzenie oskrzeli - obfita ropna płwocina, rzężenia nad polami płucnymi w badaniu osłuchowym, poszerzenie oskrzeli i pogrubienie ściany oskrzeli w RTG lub w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej;
- 3) lewokomorową niewydolność serca - trzeszczenia u podstawy płuc, poszerzenie sylwetki serca i cechy zastój w krążeniu małym w RTG klatki piersiowej;
- 4) gruźlicę - rzadko duszność, zwykle zmiany w RTG klatki piersiowej;
- 5) raka płuca - krótki wywiad, zmiana charakteru przewlekłego kaszlu, utrata masy ciała, krwioplucie;
- 6) rzadsze choroby - zarostowe zapalenie oskrzelików, guz lub ciało obce w drogach oddechowych, nadciśnienie płucne, tracheobronchomalację, a u osób rasy żółtej również rozlane zapalenie oskrzelików;
- 7) inne przyczyny przewlekłego kaszlu: często współwystępują choroby układu krążenia.²

Różnicowanie zaostrzenia POChP: m.in. zatorowość płucna, odma opłucnowa, lewokomorowa niewydolność serca, zaostrzenie w przebiegu rozstrzenia oskrzeli lub astmy, zakażenie dolnych dróg oddechowych.²

2.1.5 Epidemiologia

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest najczęstszą przewlekłą, niezakaźną chorobą układu oddechowego XXI wieku. Na podstawie programu *Burden of Obstructive Lung Diseases* (BOLD) i innych szeroko zakrojonych badań epidemiologicznych szacuje się, że liczba przypadków POChP w 2010 r. na świecie wyniosła 384 mln, z ogólną częstością występowania na poziomie 11,7% (95%CI: 8,4-15,0%). Na całym świecie, rocznie dochodzi do około trzech milionów zgonów z powodu tej choroby.^{3,15,16} Zgodnie z danymi *World Health Organization* (WHO) w 2019 r. choroba spowodowała 3,23 mln zgonów i jest trzecią przyczyną zgonów na świecie, a także drugą co do częstości chorobą wymagającą interwencji medycznych w trybie nagłym. Niemal 90% zgonów z powodu POChP u osób w wieku poniżej 70 lat występuje w krajach o niskim i średnim dochodzie.^{17,18} Mając na uwadze wzrost odsetka osób palących w krajach rozwijających się oraz starzenie się społeczeństwa w krajach o wysokim dochodzie, przewidywany jest wzrost zachorowań na POChP w ciągu kolejnych 40 lat z przewidywaną liczbą zgonów z powodu POChP i chorób pokrewnych w 2060 roku na poziomie ponad 5,4 mln rocznie.³

Metaanaliza badań opartych na spirometrii w populacji świata u osób ≥ 40 r.ż. pokazuje jej występowanie na poziomie około 10%.^{9,19} Chorobowość zależy głównie od rozpowszechnienia nałogu palenia tytoniu w przeszłości. W niektórych krajach dużą rolę odgrywa również narażenie na zanieczyszczenia powietrza w pomieszczeniach zamkniętych wskutek spalania biomasy.⁴

W populacji dorosłych w wieku powyżej 40 lat umiarkowana i ciężka postać POChP dotyczy 5-10% populacji. Łącznie z przypadkami łagodnymi chorobowość wynosi 15-20%. Chorobowość POChP jest wyższa u mężczyzn niż kobiet, a także wzrasta z wiekiem. Obserwuje się zmniejszanie różnicy w częstości występowania choroby między płciami zgodnej z wyrównywaniem różnic w rozpowszechnieniu nałogu palenia tytoniu. U osób w wieku powyżej 70 lat chorobowość umiarkowanej i ciężkiej postaci POChP wynosi około 20% u mężczyzn i 15% u kobiet.^{20,21}

Przegląd systematyczny z metaanalizą badań przeprowadzonych w 28 krajach w latach 1990-2004 wykazał, że częstość występowania POChP jest znacznie wyższa u palaczy i byłych palaczy w porównaniu z osobami niepalącymi, u osób w wieku ≥ 40 lat w porównaniu z osobami poniżej 40. roku życia oraz u mężczyzn w porównaniu z kobietami.¹⁹

W ramach *Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease* (PLATINO) zbadano częstość występowania ograniczenia przepływu powietrza po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wśród osób w wieku >40 lat w jednym dużym mieście z każdego z pięciu krajów Ameryki Łacińskiej - Brazylii, Chile, Meksyku, Urugwaju i Wenezueli. W każdym kraju częstość występowania POChP gwałtownie wzrastała wraz z wiekiem, przy czym najwyższa zachorowalność dotyczyła osób w wieku >60 lat. Częstość występowania w całej populacji wahała się od niskiego 7,8% w Meksyku do wysokiego 19,7% w Montevideo w Urugwaju. We wszystkich pięciu miastach częstość występowania była znacznie wyższa u mężczyzn niż u kobiet.^{22,3}

W Polsce nie przeprowadzono badania epidemiologicznego obejmującego reprezentatywną próbkę całej populacji, dostępne są jedynie badania cząstkowe. Można przypuszczać, że POChP dotyka około 10% populacji, przy czym około 1/5 chorych ma zaawansowaną postać choroby, z ograniczeniem przepływu powietrza przez oskrzela mierzonym za pomocą

wskaźnika FEV₁ poniżej 50% wartości należnej. Wyniki analiz przeprowadzonych w ostatniej dekadzie wskazują na znaczący odsetek chorych z brakiem właściwego rozpoznania.²³

Szacuje się, że w Polsce choruje około 2 mln osób, jednakże liczba ta z pewnością jest niedoszacowana z uwagi na brak badań reprezentatywnej próby populacji kraju. Częstość występowania POChP w kilku regionach Polski, gdzie wykonano badania spirometryczne, jest bardzo zróżnicowana, np. 9,3% w Sierpcu i okolicach,²⁴ 10% w Zabrze,²⁵ a w Małopolsce choruje aż 26% badanych.²⁶ Dane te jednak nie odzwierciedlają rzeczywistych liczb osób chorujących na POChP w Polsce, ponieważ nadal papierosy pali prawie 9 milionów Polaków (minimum tyle samo jest biernymi palaczami), a nikotyna pozostaje głównym czynnikiem sprawczym rozwoju POChP.⁹

W praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce, POChP rozpoznano u 8,1% badanych powyżej 40 r.ż., z czego 61,3% chorych miało łagodną postać choroby, 35,5% postać umiarkowaną, a 3,2% postać ciężką.²⁷ W innym badaniu w praktyce lekarza rodzinnego POChP rozpoznano u 9,3% pacjentów >40 r.ż. W tej grupie 30,6% chorych odpowiadało rozpoznaniu POChP w stadium I, 51,4% w stadium II, 15,3% w stadium III, natomiast 2,7% w stadium IV. Należy zauważyć, że tylko 18,6% pacjentów miało wcześniej rozpoznaną POChP.^{28,29}

Wśród pacjentów specjalistycznych poradni pulmonologicznych, alergologicznych i pediatrycznych w Polsce, u 24,5% rozpoznano POChP. 17% z nich odpowiadało rozpoznaniu POChP w stadium I, 47% w stadium II, 26% w stadium III, 6% w stadium IV.³⁰

W badaniach cząstkowych cechy POChP stwierdzono u około 10% badanych powyżej 40 roku życia. Powszechny jest pogląd, że bliżej nieznaną liczbą jest niezdiagnozowana, co wynika z małej dostępności badań spirometrycznych i nieznacznie wyrażonych objawów klinicznych, szczególnie we wczesnych postaciach choroby.¹

W poniższej tabeli przedstawiono dane ilościowe wszystkich rozpoznań oraz wszystkich nowych rozpoznań dla jednostek J43.9, J44, J44.0, J44.8, J44.9 łącznie w zakresie 3 rodzajów świadczeń: podstawowej opiece zdrowotnej, ambulatoryjnej opiece specjalistycznej oraz leczeniu szpitalnym.¹

Tab. 6. Liczba wszystkich rozpoznań J43.9, J44, J44.0, J44.8, J44.9 w latach 2010-2015.¹

Rok	Ilość rozpoznań	Ilość nowych rozpoznań
2010	487 569	-
2011	497 951	247 362
2012	207 523	73 927
2013	495 882	213 140
2014	477 886	155 388
2015	219 275	52 890

J43.9 - rozedma płuc, nieokreślona; J44 - inna przewlekła zaporowa choroba płuc; J44.0 - przewlekła zaporowa choroba płuc z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych; J44.8 - inna określona przewlekła zaporowa choroba płuc; J44.9 - przewlekła zaporowa choroba płuc, nieokreślona.

Ilość wszystkich rozpoznań w latach 2010-2015 utrzymuje się na niezmiernie wysokim poziomie. Liczba nowych rozpoznań w zakresie POChP jest zmienna. W latach 2011 i 2013

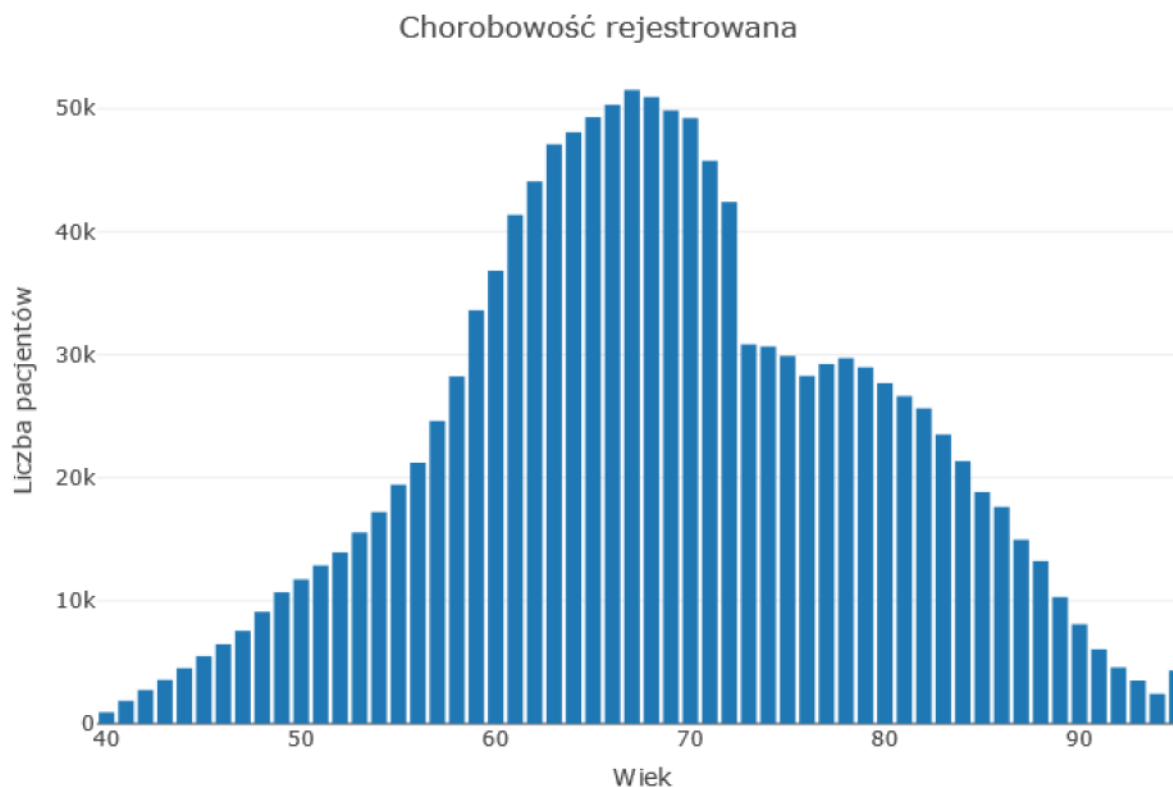
wynosiła ponad 200 tys. chorych/rok, natomiast w roku 2012 i 2015 obserwowany był znaczny spadek liczby rozpoznań, prawdopodobnie na skutek niedoszacowania.¹

Zgodnie z danymi NFZ, chorobowość rejestrowana POChP w Polsce systematycznie wzrasta i w 2018 roku osiągnęła 1,29 mln chorych (vs 0,6 mln w 2010 roku). Systematycznie wzrasta także liczba zgonów z powodu POChP (35,8 tys. w 2010 roku vs 70,1 tys. w 2018 roku). Z kolei zapadalność rejestrowana z roku na rok jest coraz niższa (213,3 tys. w 2010 r. vs 105,5 tys. w 2018 roku). W poniższej tabeli przedstawiono liczby pacjentów z POChP (chorobowość rejestrowana, zapadalność rejestrowana, liczba zgonów) w kolejnych latach w Polsce zgodnie z danymi NFZ.¹⁴

Tab. 7. Liczby pacjentów z POChP (chorobowość, zapadalność, liczba zgonów) w kolejnych latach w Polsce.¹⁴

Rok	Chorobowość	Zapadalność	Zgony
2010	642 522	213 299	35 817
2011	787 656	183 692	42 647
2012	910 132	167 847	48 887
2013	1 005 775	142 607	54 781
2014	1 078 626	125 431	55 449
2015	1 150 051	130 693	61 982
2016	1 209 165	119 366	62 585
2017	1 257 522	113 530	67 300
2018	1 294 594	105 451	70 093

Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład wieku pacjentów z POChP w Polsce zgodnie z danymi NFZ z 2018 roku. Minimalny wiek pacjentów wzięty pod uwagę w analizach to 40 lat. Pacjenci w wieku 95 lat lub wyższym zostali zgrupowani.¹⁴

Rys. 6. Rozkład wieku pacjentów z POChP w Polsce zgodnie z danymi NFZ z 2018 roku.¹⁴

Chorobowość POChP, zapadalność i liczbę zgonów na 100 tys. ludności zgodnie z danymi NFZ przedstawiono poniżej.¹⁴

Tab. 8. Współczynniki chorobowości, zapadalności i umieralności na POChP zgodnie z danymi NFZ.¹⁴

Rok	Chorobowość	Zapadalność	Zgony
Liczba pacjentów na 100 tys. ludności			
2010	3 523	1 170	196
2011	4 284	999	232
2012	4 909	905	264
2013	5 376	762	293
2014	5 704	663	293
2015	6 017	684	324
2016	6 250	617	323
2017	6 428	580	344
2018	6 547	533	354
Liczba pacjentów na 100 tys. ludności (wystandaryzowana dla wieku, płci oraz miejsca zamieszkania)			
2010	3 783	1 245	239
2011	4 560	1 055	277
2012	5 195	954	312
2013	5 656	791	343

Rok	Chorobowość	Zapadalność	Zgony
2014	5 975	682	339
2015	6 284	701	371
2016	6 501	630	364
2017	6 661	591	383
2018	6 765	541	391

Według badania Globalnego Obciążenia Chorobami w Polsce w 2017 roku na POChP cierpiało 3,2 mln osób, jednak od 2012 roku liczba chorych stopniowo maleje (spadek o 14%). Wynika to ze zmniejszającej się liczby nowych przypadków zachorowań od 2011 roku, co z kolei powiązane jest z ograniczaniem palenia tytoniu. Od 2011 roku odsetek osób codziennie palących tytoni zmniejszył się z 31% do 24%, jednak w przypadku kobiet w 2017 roku zaobserwowano wzrost z 18% do 20%.³¹ Pod względem zapadalności na POChP w 2017 roku kobiety (483 na 100 tys.) przewyższyły mężczyzn (450 na 100 tys.). Największą liczbę zachorowań notuje się wśród osób między 60 a 64 r.ż. W przeliczeniu na 100 tys. ludności liczba nowych przypadków zachorowań wzrasta z wiekiem (z wykluczeniem grupy wiekowej 70-85 lat, w której obserwuje się zmniejszenie zapadalności). W krajach Unii Europejskiej najniższa zapadalność na POChP występuje we Francji (256 na 100 tys.), natomiast najwyższa na Węgrzech (565 na 100 tys.). W porównaniu do krajów o tym samym indeksie społeczno-demograficznym (SDI)³ Polska odznacza się najwyższym wskaźnikiem zapadalności i chorobowości, jednak jedynie w Polsce i w Wielkiej Brytanii od kilku lat obserwuje się trend spadkowy.³²

2.1.6 Obciążenie chorobą

POChP była siódmą przyczyną utraty lat życia w zdrowiu (DALY) w Polsce w 2017 roku. Na przestrzeni 10 wcześniejszych lat zaobserwowano widoczną poprawę - wartość wskaźnika zmniejszyła się o 5,4% (lata 2007-2017). W krajach Unii Europejskiej najmniejszą utratą lat życia w zdrowiu odznacza się Francja, natomiast największą Węgry. W porównaniu do krajów o tym samym indeksie SDI jedynie w Wielkiej Brytanii traci się więcej lat w zdrowiu niż w Polsce pomimo niższej zapadalności. Z uwagi na fakt, że wartość wskaźnika DALY jest w dużej mierze zależna od zapadalności przeanalizowano iloraz tych wskaźników. W tym przypadku najlepiej sytuacja kształtuje się na Słowenii (zapadalność 449 na 100 tys., DALY 785 na 100 tys.), natomiast najgorzej w Danii (zapadalność 351 na 100 tys., DALY 1336 na 100 tys.). Polska zajmuje czwarte miejsce w tym zestawieniu (zapadalność 467 na 100 tys., DALY 927 na 100 tys.). Żaden kraj Unii Europejskiej nie odznaczał się niższą niż Polska wartością DALY na 100 tys. ludności przy takim samym lub wyższym poziomie zapadalności na POChP na 100 tys. ludności. Jednakże na przestrzeni lat 1990-2017 w Irlandii zaobserwowano największy wśród krajów Unii Europejskiej spadek wartości DALY (na 100 tys.) przy jednoczesnym wzroście zapadalności (na 100 tys.).³²

³ Średnia geometryczna wskaźników całkowitego współczynnika dzietności poniżej 25 roku, średniego poziomu edukacji dla osób w wieku 15 lat i starszych oraz średniego dochodu na mieszkańca. Kraje o tym samym indeksie społeczno-demograficznym co Polska to Słowacja, Litwa, Nowa Zelandia, Włochy, Malta i Wielka Brytania.

W perspektywie czasowej wynoszącej 27 lat (lata 1990-2017) procentowy udział YLL (liczba utraconych lat życia) i YLD (liczba lat przeżytych w niesprawności) w DALY (liczba utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością) uległ odwróceniu. W 1990 roku więcej lat życia traciło się na skutek przedwczesnej śmierci z powodu POChP, natomiast w 2017 roku na skutek niesprawności z powodu choroby. W badanym okresie odnotowano spadek wartości wskaźnika YLL na poziomie 14% oraz wzrost wartości wskaźnika YLD na poziomie 12% (ludzie dłużej żyją z chorobą). W prawie wszystkich krajach Unii Europejskiej zaobserwowano podobną tendencję wzrostową pod kątem liczby lat utraconych z powodu niesprawności, jednak w przypadku liczby lat utraconych na skutek przedwczesnej śmierci jedynie w części krajów odnotowano spadek wartości.³²

2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne

W populacji pacjentów o relatywnie stabilnym przebiegu POChP zasadniczym leczeniem są leki wziewne (jedno- lub dwuskładnikowe) o długotrwałym działaniu rozszerzającym oskrzela (LABA, LAMA). W przypadkach, gdy w obrazie choroby pojawiają się zaostrzenia, wymagane jest zastosowanie leczenia wziewnego, uwzględniającego składową przeciwwzapalną (kortykosteroid wziewny, ICS). Nowa klasa leków, zawierających w jednym inhalatorze **trzy składowe**: dwa leki rozszerzające oskrzela (LABA, LAMA) oraz ICS, wykazuje znaczny potencjał w zakresie zmniejszenia liczby zaostrzeń POChP i hospitalizacji z ich powodu (w badaniach 52-tygodniowych leków tej grupy redukcja ryzyka umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP wynosiła 13-23% vs terapia ICS/LABA i 15-25% vs leczenie LABA/LAMA). Poza zmniejszeniem ryzyka szybkiej progresji choroby, incydentów sercowo-naczyniowych i ryzyka zgonu pacjenta, wpływ klasy leków potrójnych jest również mierzalny zmniejszeniem zużycia zasobów opieki zdrowotnej.

Leczenie przewlekłe

Zalecenia ogólne

1. Całkowite zaprzestanie palenia tytoniu oraz unikanie biernego palenia i narażenia na zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń. Chorym palącym należy podczas każdej wizyty zalecać zaprzestanie palenia oraz zapewnić im dostęp do programów wsparcia lub farmakoterapii.
2. Aktywność fizyczna: zalecana w każdym stadium POChP.
3. Rehabilitacja: u wszystkich chorych (z wyjątkiem tych o małym nasileniu objawów i małym ryzyku zaostrzeń), zwłaszcza u tych, u których pomimo optymalnego leczenia utrzymuje się duszność, a zmniejszona tolerancja wysiłku ogranicza codzienną aktywność życiową. Najskuteczniejsze są trwające ≥ 6 tyg. (im dłużej, tym większe efekty), kompleksowe programy obejmujące: ćwiczenia oddechowe, ogólnousprawniające ćwiczenia fizyczne, edukację chorego i jego bliskich, leczenie uzależnienia od tytoniu, wsparcie psychiczne i interwencje psychospołeczne, poradnictwo i leczenie żywieniowe.
4. Edukacja (należy ją łączyć z metodami nadzorowanego współdziałania chorych w leczeniu): w zależności od ciężkości POChP powinna obejmować następujące zagadnienia:

- a) u wszystkich chorych - istota choroby i jej przebieg oraz możliwości leczenia, zmniejszanie narażenia na czynniki ryzyka, rola aktywności fizycznej, prawidłowa dieta, wystarczająca ilość snu;
 - b) u chorych z dużym nasileniem objawów - metody radzenia sobie z dusznością, metody oszczędzania energii w czasie codziennych czynności, metody radzenia sobie ze stresem;
 - c) u chorych z dużym ryzykiem zaostrzeń - unikanie czynników nasilających objawy, monitorowanie objawów i postępowanie w razie ich nasilenia, znaczenie pisemnego planu postępowania;
 - d) u chorych z dużym nasileniem objawów i dużym ryzykiem zaostrzeń - leczenie paliatywne, zagadnienia dotyczące schyłku życia, informacje ułatwiające podjęcie z wyprzedzeniem decyzji dotyczących postępowania w schyłkowym okresie choroby.
5. Właściwe odżywianie: niedożywienie rozpoznaje się na podstawie BMI <21 kg/m², utraty >10% masy ciała w ciągu ostatnich 6 mies. lub >5% w ciągu 1 mies. Leczenie żywieniowe obejmuje m.in. podaż wystarczającej ilości kalorii, np. poprzez częste małe posiłki w ciągu dnia. Jeżeli to konieczne, dietę można uzupełnić odżywkami. Należy zwrócić uwagę na czynniki, które mogą utrudniać jedzenie (np. duszność, zły stan uzębienia lub problemy z przygotowaniem posiłków). U chorych otyłych należy zastosować metody redukcji masy ciała.
6. Szczepienie przeciwko grypie (wszystkich chorych) i szczepienie przeciwko zakażeniom pneumokokowym (chorych w wieku ≥65 lat [szczepionki PCV13 i PPSV23] i młodszych z poważnymi chorobami współistniejącymi, np. chorobą serca [szczepionka PPSV23]).
7. Leczenie chorych ze współistniejącymi rozstrzeniami oskrzeli nie różni się od postępowania u pozostałych chorych na POChP, ale podczas zaostrzenia mogą oni wymagać intensywniejszej i dłuższej antybiotykoterapii.
8. U chorych na bardzo ciężką POChP w stadium terminalnym należy wdrożyć opiekę paliatywną, ukierunkowaną na poprawę jakości życia i codziennego funkcjonowania.²

Leczenie farmakologiczne

Początkowy wybór leków zależy od nasilenia objawów podmiotowych i ryzyka zaostrzeń. Przy wyborze leku należy uwzględnić preferencje chorego. Dalsze leczenie powinno opierać się na okresowej ocenie objawów i ryzyka zaostrzeń, przestrzegania zaleceń lekarskich oraz techniki inhalacji. W razie braku poprawy konieczne jest upewnienie się, że chory stosuje się do zaleceń i prawidłowo używa inhalatora. Jeżeli tak jest, to dalsze modyfikacje leczenia nie zależą już od grupy POChP (A-D), lecz od tego, czy u chorego występują objawy i zaostrzenia POChP. Jeżeli u chorego występują zarówno objawy, jak i zaostrzenia, należy postępować tak jak u chorych z zaostrzeniami. Jeżeli intensyfikacja leczenia nie zmniejsza nasilenia objawów lub częstości zaostrzeń konieczne jest rozważenie zmniejszenia intensywności leczenia.²

Leki rozkurczające oskrzela: są podstawowymi lekami w leczeniu objawowym POChP, zmniejszają duszność, poprawiają tolerancję wysiłku i zmniejszają ryzyko zaostrzeń. Stosuje się je doraźnie lub regularnie. Wybór leku zależy m.in. od indywidualnej reakcji chorego

oraz od współistnienia innych chorób, szczególnie układu krążenia (przewlekłe stosowanie LAMA [długo działający antagonist receptoru muskarynowego] nie zwiększa ryzyka ciężkich sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych). Stosowanie leków wziewnych o długim czasie działania jest skuteczniejsze i wygodniejsze dla chorego (z wyjątkiem chorych ze sporadycznymi objawami nie należy stosować leków krótko działających w leczeniu przewlekłym). Leczenie skojarzone LABA (długo działający agonista receptora β) i LAMA jest skuteczniejsze w porównaniu ze stosowaniem tych leków w monoterapii. U chorych z umiarkowaną lub ciężką obturacją, u których w ciągu ostatnich 12 mies. wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie, LAMA skuteczniej od LABA zapobiegają kolejnym zaostrzeniom. Terapia złożona (lekami z jednego inhalatora) LABA/LAMA jest pod tym względem skuteczniejsza od LABA z glikokortykosteroidami wziewnymi (ICS).² Poniżej wymieniono grupy leków rozkurczających oskrzela:

1. β_2 -mimetyki wziewne:
 - a) długo działające (LABA) - formoterol i salmeterol (czas działania ~12 h), indakaterol (czas działania 24 h), wilanterol (czas działania ~24 h, dostępny w postaci preparatu złożonego z furoinianem flutykazonu oraz z umeklidynium),
 - b) krótko działające (SABA) - fenoterol i salbutamol - czas działania 4-6 h;
2. leki przeciwcholinergiczne wziewne:
 - a) długo działające (LAMA) - tiotropium - czas działania ~24 h, glikopironium - czas działania 24 h, umeklidynium - czas działania 24 h, akolidynium - czas działania ~12 h),
 - b) krótko działające (SAMA) - bromek ipratropium - czas działania 6-8 h, preparaty złożone (SABA/SAMA): fenoterol/bromek ipratropium, salbutamol/bromek ipratropium, preparaty złożone (LABA/LAMA): indakaterol/glikopironium, wilanterol/umeklidynium, olodaterol/tiotropium, beklometazon/formoterol/glikopironium (Trimbow®), budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere®);
3. teofilina w postaci o przedłużonym uwalnianiu - lek drugiego wyboru ze względu na działanie słabsze od ww. leków oraz skutki niepożądane (przy dawkach ≥ 10 mg/kg/d): nudności i wymioty, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, drgawki; zapobieganie - monitorowanie stężenia teofiliny w surowicy tak, by wynosiło 5-15 $\mu\text{g/ml}$. Metabolizm teofiliny przyspieszają (trzeba zwiększyć dawkę): gorączka, ciąża, palenie tytoniu, ryfampicyna, leki przeciwpadaczkowe; hamują (trzeba zmniejszyć dawkę): choroby wątroby, niewydolność serca, chinolony, makrolidy i cymetydyna.²

Glikokortykosteroidy wziewne (ICS; w średniej lub dużej dawce): należy stosować u chorych z nakładaniem POChP i astmy oraz w celu zapobiegania zaostrzeniom POChP u chorych z liczbą eozynofiliów we krwi obwodowej $\geq 300/\mu\text{l}$ albo $\geq 100/\mu\text{l}$ i zaostrzeniami. Przebycie ≥ 2 zaostrzeń lub ≥ 1 hospitalizacji z powodu zaostrzenia w ostatnim roku zwiększa ryzyko kolejnych zaostrzeń i prawdopodobieństwo korzyści ze stosowania GKS wziewnych. GKS wziewne należy również zastosować u chorych ze współistniejącą astmą. Stosowanie tych leków zwiększa jednak ryzyko zapalenia płuc, szczególnie u chorych w wieku ≥ 55 lat, palących papierosy, z nawracającym zapaleniem płuc w wywiadzie, BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ lub ciężką dusznością. Z tego powodu nie powinno się stosować GKS wziewnych u chorych z nawracającym zapaleniem płuc. GKS wziewne należy stosować zawsze łącznie z LAMA i/lub

LABA. Stosowanie 3 leków wziewnych (GKS, LABA, LAMA) skuteczniej poprawia czynność płuc oraz zmniejsza objawy i częstość zaostrzeń w porównaniu ze stosowaniem 2 leków.²

Nie należy stosować przewlekłej kortykoterapii ogólnoustrojowej (np. doustnej), ponieważ nie jest skuteczna i powoduje poważne powikłania.²

Roflumilast (Daxas): inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE4), można rozważyć dołączenie (250 mg 1 × dz. przez 28 dni, potem 500 mg 1 × dz.) do 1 lub 2 leków wziewnych rozkurczających oskrzela u chorych z umiarkowaną, ciężką lub bardzo ciężką obturacją z objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli i częstymi zaostrzeniami pomimo stosowania LABA i GKS wziewnych (grupy C i D). Skutki uboczne (nudności, zmniejszenie łaknienia, utrata masy ciała, ból brzucha, biegunka, zaburzenia snu) są częstsze niż podczas stosowania leków wziewnych. Nie należy stosować roflumilastu u chorych z niedowagą lub leczonych teofiliną.²

Inne leki:

1. u młodych chorych z potwierdzonym niedoborem α 1-antytrypsyny można rozważyć leczenie suplementacyjne;
2. przewlekłe (1 rok) stosowanie azytromycyny (250 mg 1 × dz. albo 500 mg 3 × tydz.) albo erytromycyny (500 mg 2 × dz.) można rozważyć u chorych, u których zaostrzenia występują pomimo leczenia 3 lekami wziewnymi;
3. morfina u leczonych paliatywnie, w celu opanowania duszności;
4. leki mukolityczne - nie należy stosować rutynowo, u chorych na POChP nieleczonych GKS wziewnymi stosowanie dużych dawek N-acetylocysteiny (600 mg 2 × dz.) lub karbocysteiny może zmniejszać częstość zaostrzeń (szczególnie u byłych palaczy tytoniu);
5. leki przeciwkaszlowe są przeciwwskazane;
6. suplementacja witaminy D u chorych z potwierdzonym niedoborem tej witaminy (stężenie we krwi <50 nmol/l).²

Przewlekłe leczenie tlenem

Zwykle konieczne u chorych z:

1. PaO₂ ≤55 mm Hg lub SpO₂ ≤88% albo
2. PaO₂ 56-60 mm Hg lub SpO₂ ~88%, jeśli występują objawy nadciśnienia płucnego, obrzęki obwodowe wskazujące na zastoinową niewydolność serca lub hematokryt >55%. Celem jest utrzymanie PaO₂ ≥60 mm Hg. Decyzję o zastosowaniu domowego leczenia tlenem (DLT) powinno się podejmować na podstawie wartości PaO₂ w stanie czuwania, stwierdzonych 2-krotnie w ciągu 3 tyg. u chorego w stabilnym stanie klinicznym. Nie należy stosować DLT u chorych z dusznością wysiłkową, którzy nie spełniają powyższych kryteriów. Po 2-3 mies. należy ocenić skuteczność DLT i wskazania do jej kontynuowania.²

Wspomaganie wentylacji

U chorych z bardzo ciężką obturacją i nasiloną hiperkapnią w ciągu dnia pomimo optymalnej farmakoterapii, należy rozważyć nieinwazyjne wspomaganie wentylacji (NIV, ang. *non-invasive ventilation*) łącznie z DLT. Parametry wentylacji należy dostosować tak, aby obniżyć PaCO₂ o $\geq 20\%$. U chorych ze współistniejącym zespołem bezdechu sennego zalecane jest zastosowanie wspomaganie wentylacji stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (CPAP, ang. *continuous positive airway pressure*).²

Leczenie inwazyjne

1. Wycięcie pęcherzy rozedmowych (bullektomia): do rozważenia, gdy pęcherz rozedmowy zajmuje $\geq 50\%$ objętości płuca i wyraźnie uciska otaczający miąższ płucny.
2. Zabiegi zmniejszające objętość płuc: operacyjne do rozważenia u chorych z FEV₁ >20% wartości należnej i rozedmą obejmującą głównie górne płaty płuc lub rozedmą jednorodnie rozłożoną u chorych z ograniczoną wydolnością fizyczną po przedoperacyjnej rehabilitacji; podczas bronchofiberoskopii - z użyciem zastawek lub sprężyn umieszczanych w oskrzelach bądź metodą termoablacji parą wodną (u właściwie dobranych chorych metody te poprawiają wydolność wysiłkową i czynność płuc, ale są obciążone dużym ryzykiem powikłań).
3. Przeszczepienie płuc: kryteria umieszczenia chorego na liście oczekujących (wg GOLD) - wskaźnik BODE 7-10 i ≥ 1 z następujących:
 - a. przebyte zaostrzenie z ostrą hiperkapnią (PaCO₂ >50 mm Hg),
 - b. nadciśnienie płucne i/lub serce płucne pomimo tlenoterapii,
 - c. FEV₁ <20% wartości należnej i TLCO <20% wartości należnej lub jednorodnie rozmieszczenie rozedmy.²

Leczenie zaostrzeń

Wywiad w celu oceny zaostrzeń POChP powinien obejmować: czas trwania nasilenia lub występowania nowych objawów, stopień upośledzenia czynności płuc (na podstawie wcześniej wykonanej spirometrii, nie należy zlecać tego badania podczas zaostrzenia), informacje o przebytych zaostrzeniach, choroby współistniejące, dotychczas stosowane leczenie przewlekłe i jego ew. zmiany w ostatnim czasie.²

Podział zaostrzeń w zależności od wymaganego leczenia:

1. lekkie - wystarczy stosowanie krótko działających leków rozkurczających oskrzela;
2. umiarkowane - konieczne zastosowanie również antybiotyku i/lub GKS p.o.;
3. ciężkie - konieczna hospitalizacja chorego lub wizyta na oddziale pomocy doraźnej.

Podział zaostrzeń u chorych hospitalizowanych:

1. bez niewydolności oddechowej - częstotliwość oddechów 20-30/min, bez udziału dodatkowych mięśni oddechowych, bez zaburzeń świadomości, hipoksemia ustępuje po podaniu tlenu (28-35%), bez zwiększenia PaCO₂,
2. z ostrą niewydolnością oddechową niezagrażającą życiu - częstotliwość oddechów >30/min, użycie dodatkowych mięśni oddechowych, bez zaburzeń świadomości,

hipokseミア ustępuje po podaniu tlenu (25-30%) przez maskę Venturiego, PaCO₂ zwiększone w porównaniu z wartością wyjściową lub wynosi >50 mm Hg,

3. z ostrą niewydolnością oddechową zagrażającą życiu - częstotliwość oddechów >30/min, użycie dodatkowych mięśni oddechowych, zaburzenia świadomości, hipokseミア nie ustępuje pomimo podawania tlenu przez maskę Venturiego lub wymaga FiO₂ >40%, PaCO₂ zwiększone w porównaniu z wartością wyjściową lub >60 mm Hg lub kwasica (pH <7,25).²

Leczenie farmakologiczne

Krótko działający B2-mimetyk: dawki i częstość podawania leków zależą od odpowiedzi chorego na leczenie. Dodatkowo można zastosować bromek ipratropium. B2-mimetyk i lek przeciwcholinergiczny można zastosować w postaci preparatu złożonego (fenoterol/bromek ipratropium). Nie należy stosować teofiliny (mała skuteczność, większe ryzyko działań niepożądanych).

GKS: prednizon doustnie (jeśli chory nie może przyjmować leku doustnie to dożylnie hydrokortyzon lub metyloprednizolon) przez 5 dni. Alternatywa: budezonid.

Antybiotyki: zwykle przez 5-10 dni, wskazane w razie podejrzenia zakażenia bakteryjnego, tzn. gdy się stwierdzi bardziej ropny charakter płwociny w połączeniu ze zwiększeniem objętości odkrztuszanej płwociny i/lub nasileniem duszności, oraz u chorych poddawanych mechanicznej wentylacji (inwazyjnej lub nieinwazyjnej). Decyzję o zastosowaniu antybiotykoterapii ułatwia oznaczenie prokalcytoniny - niezastosowanie antybiotyku jest bezpieczne przy stężeniu prokalcytoniny <0,25 ng/l (ale oznaczenie należy powtórzyć po 6-24 h) lub białka C reaktywnego (ang. *C Reactive Protein*, CRP; należy rozważyć niestosowanie antybiotyku w razie stężenia CRP <20 mg/l). Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi są: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Moraxella catarrhalis*.²

Tlenoterapia i interwencje dodatkowe

Chorzy z niewydolnością oddechową powinni otrzymywać tlen. U chorych z hipoksemiczną niewydolnością oddechową należy rozważyć tlenoterapię z użyciem cewnika donosowego z bardzo dużym przepływem gazów. Jeśli pomimo optymalnego leczenia i tlenoterapii rozwija się kwasica (pH ≤7,35) i/lub hiperkapnia (PaCO₂ >45 mm Hg) bądź utrzymuje się duszność (zwłaszcza ciężka, z pracą dodatkowych mięśni oddechowych i paradoksalnymi ruchami oddechowymi ściany brzucha lub tachypnoe >35/min), należy zastosować wentylację mechaniczną, o ile wcześniej nie podjęto decyzji o odstąpieniu od niej ze względu na krańcowe zaawansowanie choroby. Jeśli to możliwe, należy stosować nieinwazyjne wspomaganie wentylacji, w przeciwnym razie należy zaintubować chorego i podłączyć do respiratora.

Interwencje dodatkowe u chorych leczonych w szpitalu:

1. dbałość o odpowiednie nawodnienie ustroju (pod ścisłą kontrolą bilansu płynów),
2. odpowiednie żywienie (suplementacyjne, jeśli silna duszność nie pozwala choremu jeść),
3. profilaktyka przeciwzakrzepowa,
4. zabiegi ułatwiające usuwanie wydzieliny z dróg oddechowych (przez wywoływanie kaszlu i natężone wydechy o małej objętości). U chorych odkrztuszających duże ilości

plwociny lub z niedodmą płatową korzystne bywa ręczne lub mechaniczne oklepywanie klatki piersiowej i drenaż ułożeniowy. W przypadku niedodmy - bronchofiberoskopia lecznicza.²

2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc przeprowadzono wyszukiwanie literatury.

Odnaleziono następujące wytyczne dotyczące leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc:

- *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* z 2022 roku;
- *American Throacic Society* z 2020 roku;
- *Canadian Thoracic Society* z 2019 roku;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* z 2018 roku (częściowo zaktualizowane w 2019 roku),
- Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) z 2014 roku.

Światowym standardem rozpoznawania i leczenia POChP są międzynarodowe wytyczne GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*). Wytyczne te aktualizowane są co roku i stanowią podstawę wielu zaleceń lokalnych, w tym polskich, w przypadku których ostatnia aktualizacja miała miejsce w 2014 roku. Według GOLD 2022, cele leczenia POChP to zmniejszenie nasilenia aktualnych objawów i poprawa jakości życia chorych, a długofalowo - zapobieganie zaostrzeniom choroby, ich profilaktyka i redukcja ryzyka wczesnego zgonu.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi GOLD z 2022 roku w przypadku pacjentów z uporczywą dusznością lub ograniczeniem wysiłkowym podczas leczenia LABA i ICS **można rozpocząć terapię potrójną LABA, LAMA i ICS** (alternatywnie, należy rozważyć **zamianę LABA i ICS na LABA i LAMA**), natomiast u pacjentów, u których wystąpią dalsze zaostrzenia podczas terapii LABA i LAMA, zaleca się dwie alternatywne ścieżki:

- **rozszerzenie terapii do LABA, LAMA i ICS** (jeśli liczba eozynofili we krwi ≥ 100 komórek/ μl);
- **dobanie roflumilastu lub azytromycyny** (jeśli liczba eozynofili we krwi < 100 komórek/ μl).³

Zgodnie ze ścieżką leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc przedstawioną w wytycznych GOLD 2022, terapia potrójna wskazana jest u pacjentów leczonych LABA i LAMA lub LABA i ICS, jeśli występują zaostrzenia oraz w przypadku pacjentów stosujących LABA i ICS z utrzymującą się dusznością lub ograniczeniem wysiłkowym.

W poniższej tabeli przedstawiono odnalezione wytyczne dotyczące leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w tym w szczególności terapii wziewnej.

Tab. 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wytyczne zagraniczne	
GOLD 2022 ³	<p>Wszystkim pacjentom należy przepisać doraźne krótko działające leki rozszerzające oskrzela w celu natychmiastowego złagodzenia objawów.</p> <p><u>Początkowe leczenie farmakologiczne:</u></p> <p><u>Grupa A:</u> Wszystkim pacjentom z grupy A należy zaproponować leczenie rozszerzające oskrzela w zależności od jego wpływu na duszność. Może to być krótko- lub długo działający lek rozszerzający oskrzela. Należy kontynuować leczenie w przypadku występowania korzyści.</p> <p><u>Grupa B:</u> Leczenie początkowe powinno polegać na zastosowaniu długo działającego leku rozszerzającego oskrzela. Długodziałające wziewne leki rozszerzające oskrzela są bardziej skuteczne niż krótko działające leki rozszerzające oskrzela przyjmowane doraźnie. Nie ma dowodów na to, by zalecać jedną klasę długo działających leków rozszerzających oskrzela zamiast innej w celu wstępnego złagodzenia objawów w tej grupie pacjentów. Wybór powinien zależeć od postrzegania złagodzenia objawów przez chorego. W przypadku pacjentów z ciężką dusznością można rozważyć leczenie początkowe dwoma lekami rozszerzającymi oskrzela. U pacjentów z grupy B często występują choroby współistniejące, które mogą zwiększyć objawy i wpłynąć na rokowanie.</p> <p><u>Grupa C:</u> Leczenie początkowe powinno obejmować jeden długo działający lek rozszerzający oskrzela. W dwóch bezpośrednich porównaniach badany LAMA był bardziej skuteczny od LABA w zakresie zapobiegania zaostrzeniom, dlatego zaleca się rozpoczęcie terapii od LAMA w tej grupie chorych.</p> <p><u>Grupa D:</u> Terapię można rozpocząć od LAMA, ponieważ leki z tej grupy mają wpływ zarówno na duszność, jak i zaostrzenia. W przypadku pacjentów z cięższymi objawami (CAT\geq 20 pkt.), szczególnie powodowanych przez większą duszność i/lub ograniczenia wysiłkowe, LABA/LAMA można wybrać jako leczenie początkowe na podstawie badań, w których pierwszorzędnym punktem końcowym są wyniki zgłaszane przez pacjentów. Stosowanie połączenia LABA/LAMA wykazało większą skuteczność w porównaniu z pojedynczymi substancjami. Przewaga LABA/LAMA nad LAMA w zapobieganiu zaostrzeniom nie została jednoznacznie udowodniona, dlatego przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu LABA/LAMA jako leczenia początkowego należy kierować się nasileniem objawów. U niektórych pacjentów LABA/ICS może stanowić terapię pierwszego wyboru. Terapia ta związana jest z największym prawdopodobieństwem zmniejszenia zaostrzeń u pacjentów z liczbą eozynofili we krwi \geq300 komórek/μl. LABA/ICS może stanowić terapię pierwszego wyboru u chorych na POChP z astmą w wywiadzie. Stosowanie ICS może być związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, takich jak zapalenie płuc, dlatego powinny być stosowane jako terapia początkowa tylko po rozważeniu możliwych korzyści klinicznych w stosunku do ryzyka.</p> <p><u>Kontynuacja leczenia farmakologicznego:</u> Algorytm dotyczący kontynuacji leczenia farmakologicznego można zastosować do każdego pacjenta, który już przyjmuje leczenie podtrzymujące, niezależnie od grupy GOLD przydzielonej na początku leczenia. Należy dodatkowo ocenić potrzebę leczenia przede wszystkim duszności/ograniczeń wysiłkowych lub</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>zapobiegania zaostrzeniom. Jeśli uważa się, że konieczna jest zmiana leczenia, należy wybrać odpowiedni algorytm dla duszności lub zaostrzeń. Algorytm dotyczący zaostrzeń należy również stosować u pacjentów, którzy wymagają zmiany leczenia z powodu zarówno duszności, jak i zaostrzeń.</p> <p>Duszność:</p> <p>W przypadku pacjentów z utrzymującą się dusznością lub ograniczeniami wysiłkowymi otrzymującymi długo działający lek rozszerzający oskrzela w monoterapii, zaleca się zastosowanie dwóch leków rozszerzających oskrzela. Jeśli dodanie drugiego, długo działającego leku rozszerzającego oskrzela nie powoduje zmniejszenia objawów, zaleca się ponowne ograniczenie leczenia do monoterapii. Można również rozważyć zmianę inhalatora lub substancji czynnej.</p> <p>W przypadku pacjentów z uporczywą dusznością lub ograniczeniem wysiłkowym podczas leczenia LABA i ICS można rozpocząć terapię potrójną LABA, LAMA i ICS.</p> <p>Alternatywnie, należy rozważyć zamianę LABA i ICS na LABA i LAMA, jeśli pierwotne wskazanie do ICS było nieodpowiednie (np. ICS był stosowany w celu łagodzenia objawów przy braku zaostrzeń choroby w wywiadzie), w przypadku braku odpowiedzi na leczenie ICS lub jeśli działania niepożądane ICS uzasadniają przerwanie leczenia.</p> <p>Na każdym etapie należy ocenić i odpowiednio leczyć duszność z innych przyczyn (poza POChP). Jako przyczyny niewystarczającej odpowiedzi na leczenie należy brać pod uwagę technikę inhalacji i przestrzeganie zaleceń.</p> <p>Zaostrzenia:</p> <p>W przypadku pacjentów z utrzymującymi się zaostrzeniami podczas monoterapii długo działającym lekiem rozszerzającym oskrzela, zaleca się przejście na terapię LABA/LAMA lub LABA/ICS. LABA/ICS może być preferowane u pacjentów z astmą w wywiadzie lub objawami sugerującymi tę chorobę. Liczba eozynofili we krwi może zidentyfikować pacjentów z większym prawdopodobieństwem korzystnej odpowiedzi na ICS. W przypadku pacjentów z jednym zaostrzeniem na rok, stężenie we krwi obwodowej ≥ 300 eozynofili/μl wskazuje na pacjentów z większym prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie LABA/ICS. Dla pacjentów z ≥ 2 umiarkowanymi zaostrzeniami na rok lub co najmniej jednym ciężkim zaostrzeniem wymagającym hospitalizacji w poprzednim roku leczenie LABA/ICS można rozważyć przy liczbie eozynofili we krwi ≥ 100 komórek/μl, ponieważ korzyści ze stosowania ICS są większe u pacjentów z większą częstością zaostrzeń i/lub ciężkością choroby.</p> <p>U pacjentów, u których wystąpią dalsze zaostrzenia podczas terapii LABA i LAMA, zaleca się dwie alternatywne ścieżki (liczba eozynofili we krwi < 100 komórek/μl może być wykorzystana do przewidywania niskiego prawdopodobieństwa korzystnej odpowiedzi na leczenie ICS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozszerzenie terapii do LABA, LAMA i ICS - korzystną odpowiedź po dodaniu ICS można zaobserwować przy liczbie eozynofili we krwi ≥ 100 komórek/μl, przy czym większa odpowiedź na leczenie jest bardziej prawdopodobna przy większej liczbie eozynofilii; • Dodanie roflumilastu lub azytromycyny, jeśli liczba eozynofilii we krwi < 100 komórek/μl.
American Throat Society 2020 ³³	<p>U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) z dusznością lub nietolerancją wysiłku rekomendowane jest leczenie skojarzone długo działającymi agonistami receptora beta2 (LABA)/długo działającymi antagonistami receptora muskarynowego (LAMA) zamiast monoterapią LABA lub LAMA (rekomendacja silne, umiarkowana jakość dowodów).</p> <p>U pacjentów z POChP z dusznością lub nietolerancją wysiłku pomimo podwójnej terapii LABA/LAMA, rekomendowane jest zastosowanie terapii potrójnej z wziewnymi kortykosteroidami ICS, LABA i LAMA w porównaniu z podwójną terapią LABA/LAMA u pacjentów, u których w ostatnim roku wystąpiło jedno lub</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>więcej zaostrzeń wymagających antybiotykoterapii, podania doustnych steroidów lub hospitalizacji (rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów).</p> <p>U chorych z POChP leczonych terapią potrójną (ICS/LABA/LAMA) rekomenduje się wycofanie ICS, jeśli pacjent nie miał zaostrzeń w ciągu ostatniego roku (rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów).</p> <p>Nie przedstawiono rekomendacji za lub przeciw stosowaniu ICS jako terapii dodanej w przypadku stosowania długo działających leków rozszerzających oskrzela u pacjentów z POChP i eozynofilią we krwi, z wyjątkiem pacjentów, u których w wywiadzie wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń w okresie ostatniego roku, wymagających podania antybiotyków, doustnych steroidów lub hospitalizacji, u których rekomenduje się stosowanie ICS jako terapię dodaną (rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów).</p> <p>U chorych z historią ciężkich i częstych zaostrzeń pomimo stosowania optymalnej terapii, nie rekomenduje się stosowania podtrzymującej terapii doustnymi kortykosteroidami (rekomendacja słaba, niska jakość dowodów).</p> <p>U chorych z POChP, u których występuje zaawansowana oporna na leczenie duszność pomimo optymalnego leczenia, rekomenduje się rozważenie terapii opioidami (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów).</p>
<p>Canadian Thoracic Society 2019³⁴</p>	<p>Rekomendacje dotyczące poprawy objawów choroby i tolerancji wysiłku:</p> <p>Zaleca się wziewny długo działający lek rozszerzający oskrzela w monoterapii, LAMA lub LABA, w celu zmniejszenia duszności, poprawy tolerancji wysiłku i poprawy stanu zdrowia.</p> <p>Wziewna terapia podwójna LAMA/LABA rekomendowana jest u pacjentów z utrzymującą się dusznością, nietolerancją wysiłku i/lub złym stanem zdrowia pomimo stosowania monoterapii LAMA lub LABA.</p> <p>W celu zwiększenia aktywności fizycznej proponowane jest zastosowanie wziewnego długo działającego leku rozszerzającego oskrzela, czyli terapię LAMA lub LABA lub podwójną terapię LAMA i LABA.</p> <p>Preferowana jest podwójna terapia LAMA/LABA zamiast podwójnej terapii ICS/LABA u pacjentów z POChP ze złym stanem zdrowia pomimo stosowania LABA.</p> <p>Potrójna terapia LAMA, LABA i ICS rekomendowana jest u chorych na POChP z uporczywą dusznością i złym stanem zdrowia w ostatnim roku pomimo zastosowania podwójnej terapii wziewnej LAMA i LABA.</p> <p>U stabilnych chorych na POChP bez poprawy duszności, tolerancji wysiłku lub stanu zdrowia, pomimo zastosowania potrójnej terapii LAMA/LABA/ICS lub podwójnej terapii LAMA/LABA, można rozważyć „cofnięcie” leczenia. Nie ma wystarczających dowodów, aby określić, czy „cofnięcie” (potrójnej terapii LAMA/LABA/ICS do podwójnej terapii LAMA/LABA lub podwójnej terapii LAMA/LABA do monoterapii LAMA lub LABA) jest bezpieczne i/lub zmniejsza korzyści dla pacjenta.</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów, aby ustalić, czy dodanie terapii doustnej, takiej jak teofiliny, inhibitory fosfodiesterazy-4, leki mukolityczne, statyny, sterydy anaboliczne, doustne chińskie leki ziołowe lub inhibitory fosfodiesterazy-5, przynosi dodatkowe korzyści dla monoterapii LAMA lub LABA lub terapii podwójnej LAMA/LABA w zmniejszaniu duszności, poprawie tolerancji wysiłku i poziomu aktywności i/lub poprawie stanu zdrowia.</p> <p>Leczenie monoterapią ICS u stabilnych chorych z POChP nie jest zalecane.</p> <p>Prewencja ostrych zaostrzeń w stabilnej POChP:</p> <p>Zalecana jest monoterapia LAMA lub LABA zamiast doraźnego stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela.</p> <p>Preferowana jest monoterapia LAMA zamiast monoterapii LABA.</p> <p>Preferowana jest monoterapia LAMA zamiast SAMA i monoterapia LABA zamiast SAMA.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Terapia podwójna LAMA i LABA jest rekomendowana u pacjentów z ostrym zaostrzeniem POChP pomimo stosowania monoterapii LAMA lub LABA.</p> <p>Terapia podwójna ICS i LABA jest rekomendowana zamiast doraźnego stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela, aby zapobiec ostrym zaostrzeniom POChP u pacjentów z wysokim ryzykiem zaostrzeń.</p> <p>Terapia podwójna ICS/LABA jest rekomendowana zamiast monoterapii LABA w celu zapobiegania ostrym zaostrzeniom POChP u pacjentów z wysokim ryzykiem zaostrzeń.</p> <p>Zalecana jest terapia podwójna LAMA/LABA lub ICS/LABA pacjentów z wysokim ryzykiem ostrych zaostrzeń POChP.</p> <p>Terapia potrójna LAMA, LABA i ICS jest rekomendowana u pacjentów z wysokim ryzykiem ostrych zaostrzeń POChP pomimo stosowania LAMA w monoterapii lub terapii podwójnej (ICS i LABA lub LAMA i LABA).</p> <p>Roflumilast jest rekomendowany u pacjentów z przewlekłym zapaleniem oskrzeli i wysokim ryzykiem ostrych zaostrzeń POChP pomimo optymalnej terapii wziewnej długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela.</p> <p>N-acetylocysteina jest rekomendowana u pacjentów z przewlekłym zapaleniem oskrzeli i wysokim ryzykiem ostrych zaostrzeń POChP pomimo optymalnej terapii wziewnej długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela.</p> <p>U pacjentów z wysokim ryzykiem ostrych zaostrzeń POChP pomimo optymalnej terapii wziewnej długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela sugeruje się zaproponowanie terapii podtrzymującej makrolidami.</p> <p>Zaleca się, aby nie stosować doustnej teofiliny o dowolnym uwalnianiu, ponieważ nie zapobiega ona ostrym zaostrzeniom POChP u chorych na optymalnej terapii wziewnej długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela.</p>
NICE 2018/2019 ³⁵	<p><u>Terapia wziewna</u></p> <p><u>Krótko działające leki rozszerzające oskrzela</u></p> <p>Należy stosować krótko działające leki rozszerzające oskrzela, jeśli to konieczne, jako wstępne leczenie w celu złagodzenia duszności i poprawy tolerancji wysiłku.</p> <p><u>Wziewne kortykosteroidy (ICS)</u></p> <p>Nie należy stosować testów dla kortykosteroidów doustnych w celu określenia, którym chorym należy przepisać kortykosteroidy wziewne, ponieważ nie przewidują one odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami wziewnymi.</p> <p>Należy omówić z pacjentem ryzyko działań niepożądanych (w tym zapalenia płuc) u osób przyjmujących wziewne kortykosteroidy z powodu POChP.</p> <p><u>Wziewna terapia skojarzona</u></p> <p>Wziewna terapia skojarzona dotyczy kombinacji długo działających antagonistów receptora muskarynowego (LAMA), długo działających agonistów receptora beta2 (LABA) i wziewnych kortykosteroidów (ICS).</p> <p>Nie należy oceniać skuteczności leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela wyłącznie z wykorzystaniem czynności płuc. Zaleca się uwzględnienie szeregu innych czynników, takich jak złagodzenie objawów, codzienne czynności, wydolność wysiłkowa i szybkość ustąpienia objawów.</p> <p>Należy zaoferować terapię podwójną LAMA i LABA chorym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ze spirometrycznie potwierdzoną POChP oraz • bez cech astmy/cech sugerujących reakcję na steroidy oraz • z dusznością lub zaostrzeniami pomimo: <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenia uzależnienia od tytoniu, w przypadku palaczy oraz ○ zoptymalizowanego postępowania nefarmakologicznego i odpowiednich szczepień oraz ○ za pomocą krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Należy rozważyć terapię podwójną LABA i ICS u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ze spirometrycznie potwierdzoną POChP oraz • bez cech astmy/cech sugerujących reakcję na steroidy oraz • z dusznością lub zaostrzeniami pomimo: <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenia uzależnienia od tytoniu, w przypadku palaczy oraz ○ zoptymalizowanego postępowania niefarmakologicznego i odpowiednich szczepień oraz ○ za pomocą krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. <p>W przypadku chorych stosujących długo działające leki rozszerzające oskrzela poza powyższymi zaleceniami, których objawy są pod kontrolą, można stosować dotychczasowe leczenie.</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii potrójnej LAMA, LABA i ICS należy przeprowadzić wywiad kliniczny w celu upewnienia się, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niefarmakologiczne postępowanie w POChP jest zoptymalizowane, a osobie palącej zostało zaoferowane leczenie uzależnienia, • ostre epizody nasilenia objawów są spowodowane zaostrzeniami POChP, a nie innymi schorzeniami, • codzienne objawy, które niekorzystnie wpływają na jakość życia, są spowodowane POChP, a nie przez inny stan zdrowia. <p>U chorych z POChP przyjmujących terapię podwójną LABA i ICS, należy zaproponować LAMA, LABA i ICS, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawy nadal niekorzystnie wpływają na jakość życia lub • występują ciężkie zaostrzenie (wymagające hospitalizacji) lub • wystąpiły 2 umiarkowane zaostrzenia w ciągu roku. <p>U chorych z POChP przyjmujących terapię podwójną LAMA i LABA, należy rozważyć LAMA, LABA i ICS w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkiego zaostrzenia (wymagającego hospitalizacji) lub • 2 umiarkowanych zaostrzeń w ciągu roku. <p>U chorych z POChP przyjmujących LAMA i LABA, których objawy niekorzystnie wpływają na jakość życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć terapię LAMA, LABA i ICS, trwającą 3 miesiące, a następnie ocenić czy zastosowane leczenie złagodziło objawy, <ul style="list-style-type: none"> ○ jeśli objawy nie ustąpiły, należy wrócić do leczenia LAMA i LABA ○ jeśli objawy uległy poprawie należy kontynuować terapię LAMA, LABA i ICS. <p>Należy dokumentować powody dalszego stosowania ICS i dokonywać oceny co najmniej raz w roku.</p> <p>Należy dostosować wybór leków i inhalatorów na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwowanej poprawy objawów choroby, • preferencji chorego i umiejętności korzystania z inhalatorów, • potencjału leków do zmniejszania zaostrzeń, • zdarzeń niepożądanych, • kosztów stosowania. <p>W miarę możliwości należy zminimalizować zarówno liczbę inhalatorów, jak i liczbę różnych typów inhalatorów stosowanych przez chorych.</p> <p>Przepisując leki długo działające, należy upewnić się, że chorzy zostali przeszkoleni w zakresie stosowania inhalatorów.</p>

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Tab. 12. Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 13. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

██████████	████	████
██████████████	████	████
██████████████	████	████
██████████████	████	████
████	████	████
████	████	████
████	████	████
████	████	████

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium, AstraZeneca AB) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium). Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).³⁹

Tab. 14. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Trixeo Aerosphere®, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego/7,2 mikrograma glikopironium/160 mikrogramów budezonidu, aerozol inhalacyjny, zawiesina: <ul style="list-style-type: none"> • 1 inhalator, 120 dawek, • 3 inhalatory, 3x120 dawek (opakowanie zbiorcze). Opakowania zawierające 1 pojemnik ze 120 dawkami. Opakowania zbiorcze zawierające 360 dawek (3 pojemniki po 120 dawek).
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z kortykosteroidami, kod ATC: R03AL11
Substancja czynna	budezonid/formoterol/glikopironium
Wskazanie rejestracyjne	Produkt leczniczy Trixeo Aerosphere® jest wskazany w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ISC/LABA lub LABA/LAMA.
Dawkowanie	Zalecana i maksymalna dawka to dwie inhalacje dwa razy na dobę (dwie inhalacje rano i dwie inhalacje wieczorem). Jeżeli dawka została pominięta, należy przyjąć ją jak najszybciej, a kolejną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Szczegółowe dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Sposób podawania	Podanie wziewne.

<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Trixeo Aerosphere® zawiera budezonid, glikokortykosteroid oraz dwa leki rozszerzające oskrzela: glikopironium, długo działającego antagonistę receptorów muskarynowych (lek przeciwwcholinergiczny) i formoterol, długo działającego agonistę receptorów B2-adrenergicznych.</p> <p>Budezonid jest glikokortykosteroidem, który po podaniu wziewnym wykazuje szybkie (występujące w ciągu kilku godzin) i zależne od dawki działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych.</p> <p>Glikopironium jest długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych, często nazywanym także lekiem przeciwwcholinergicznym. Głównym celem działania leków przeciwwcholinergicznymi są receptory muskarynowe znajdujące się w układzie oddechowym. W drogach oddechowych glikopironium wykazuje działanie farmakologiczne przez zahamowanie receptora M3 w mięśniach gładkich, co powoduje rozszerzenie oskrzeli. Działanie antagonistyczne jest kompetycyjne i odwracalne. Zapobieganie zwężeniu oskrzeli wywołanemu przez metylocholinę i acetylocholinę było zależne od dawki i utrzymywało się przez ponad 12 godzin.</p> <p>Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów B2-adrenergicznych, który po podaniu wziewnym powoduje szybkie i długotrwałe rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela jest zależne od dawki, a jego początek następuje w ciągu 1-3 minut po inhalacji. Działanie utrzymuje się co najmniej 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.</p>
---	--

3.1.1 Status rejestracyjny technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 15. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<p>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 grudnia 2020 r.</p>
<p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>EU/1/20/1498/002 120 dawek EU/1/20/1498/003 360 dawek (3 opakowania po 120 dawek)</p>
<p>Zarejestrowane wskazania do stosowania</p>	<p>Produkt leczniczy Trixeo Aerosphere® jest wskazany w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego</p>
<p>Status leku sierocego</p>	<p>Nie</p>
<p>Warunki dopuszczenia do obrotu</p>	<p><u>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports, PSURs</i>)</u> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego 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</p>

	<p>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.</p>
--	---

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.3 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do nasilonych objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych ze stosowaniem leków przeciwcholinergicznymi i (lub) B₂-mimetyków, wśród których najczęściej występują: niewyraźne widzenie, suchość w jamie ustnej, nudności, skurcze mięśni, drżenie, ból głowy, kołatanie serca i skurczowe nadciśnienie tętnicze. W przypadku przewlekłego stosowania zbyt dużych dawek mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe glikokortykosteroidu.

Nie ma specyficznego leczenia przedawkowania tego produktu leczniczego. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie wspomagające wraz z właściwym monitorowaniem stanu pacjenta, w razie konieczności.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa charakteryzuje się efektem klasy kortykosteroidów, leków przeciwcholinergicznymi i B₂-mimetyków, związanym z poszczególnymi składnikami skojarzenia.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących ten produkt leczniczy były: zapalenie płuc (4,6%), ból głowy (2,7%) i zakażenie układu moczowego (2,7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych opiera się na doświadczeniu ze stosowaniem tego produktu leczniczego w badaniach klinicznych oraz na doświadczeniu ze stosowaniem jego poszczególnych składników oddzielnie.

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 16. Działania niepożądane według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów.

Układy i narządy	Preferowany termin	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej Zapalenie płuc	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Objawy przedmiotowe i podmiotowe ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów, np. niedoczynność nadnerczy	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	Często
Zaburzenia psychiczne	Niepokój Bezsenna	Często
	Depresja Pobudzenie Niepokój, zwłaszcza ruchowy Nerwowość	Niezbyt często
	Nietypowe zachowanie	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy Drżenie	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie Zaćma Jaskra	Częstość nieznana
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Często
	Dławica piersiowa Tachykardia Zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy i skurcze dodatkowe)	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia Kaszel	Często
	Podrażnienie gardła Skurcz oskrzeli	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
	Suchość w jamie ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Powstawanie wybroczyn (siniaków)	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zakażenie układu moczowego	Często
	Zatrzymanie moczu	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Badanie KRONOS było 24-tygodniowym badaniem, w którym łącznie uczestniczyło 1 896 pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (średnia wartość FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela na wizycie przesiewowej wyniosła 50% wartości należnej, odchylenie standardowe [SD] 14%), z których u 26% wystąpiło zaostrzenie POChP w roku poprzedzającym przystąpienie do badania. Częstość występowania potwierdzonych zdarzeń zapalenia płuc zgłaszanych do 24. tygodnia wyniosła 1,9% (12 pacjentów) w grupie stosującej produkt leczniczy Trixeo Aerosphere® (n=639), 1,6% (10 pacjentów) w grupie stosującej FOR/GLI MDI (formoterol/glikopironium w inhalatorze ciśnieniowym) w dawce 5/7,2 mikrogramów (n=625), 1,9% (6 pacjentów) w grupie stosującej BUD/FOR MDI (budezonid/formoterol w inhalatorze ciśnieniowym) w dawce 5/160 mikrogramów (n=314) i 1,3% (4 pacjentów) w grupie otwartego leczenia BUD/FOR DPI (budezonid/formoterol w inhalatorze proszkowym) w dawce 6/200 mikrogramów (n=318). W badaniu KRONOS nie odnotowano zakończonych zgonem przypadków zapalenia płuc po zastosowaniu produktu Trixeo Aerosphere®.

Badanie ETHOS było 52-tygodniowym badaniem, w którym łącznie uczestniczyło 8 529 pacjentów (w populacji do oceny bezpieczeństwa) z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego oraz z umiarkowanymi lub ciężkimi zaostrzeniami w wywiadzie, występującymi w ciągu ostatnich 12 miesięcy (średnia wartość FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela na wizycie przesiewowej wyniosła 43% wartości należnej, SD 10%). Częstość występowania potwierdzonego zapalenia płuc wyniosła 4,2% (90 pacjentów) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Trixeo Aerosphere® (n=2144), 3,5% (75 pacjentów) w grupie otrzymującej FOR/GLI/BUD MDI (formoterol/glikopironium/budezonid w inhalatorze ciśnieniowym) w dawce 5/7,2/80 mikrogramów (n=2124), 2,3% (48 pacjentów) w grupie otrzymującej FOR/GLI MDI w dawce 5/7,2 mikrogramów (n=2125) oraz 4,5% (96 pacjentów) w grupie otrzymującej BUD/FOR MDI w dawce 5/160 mikrogramów (n=2136). W badaniu ETHOS w fazie leczenia odnotowano pięć zakończonych zgonem przypadków zapalenia płuc (dwa w grupie otrzymującej FOR/GLI/BUD MDI 5/7,2/80, trzy w grupie otrzymującej FOR/GLI MDI i żadnego w grupie otrzymującej produkt leczniczy Trixeo Aerosphere®).

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium) nie jest refundowany w Polsce.⁴⁰

3.2.1 Warunki refundacji

Wnioskowane warunki finansowania Trixeo Aerosphere® obejmują włączenie produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej „199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi”.

Tab. 17. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	████████████████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę
Poziom odpłatności	███
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa (199.4)

Tab. 18. Wnioskowane wskazanie.

Wnioskowane wskazanie	Leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.
-----------------------	--

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Aktualnie produkt Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium) nie jest refundowany w Polsce.⁴⁰

Preparaty złożone zawierające w swoim składzie ICS, LABA i LAMA wskazane w leczeniu POChP obecnie refundowane są w ramach grupy limitowej 199.4, gdzie podstawę limitu stanowi lek Trimbow®.⁴⁰

Proponowane warunki finansowania Trixeo Aerosphere® obejmują włączenie produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej „199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi” (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym: leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Produkt Trixeo Aerosphere® nie był wcześniej oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w analizowanym wskazaniu.

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc przedstawiono poniżej.

Tab. 20. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2018 z dnia 29 października 2018 roku</p> <p>Rekomendacja nr 104/2018 z dnia 31 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trelegy Ellipta (fluticasoni furoas/umeclidinium/vilanterolum), proszek do inhalacji, podzielony, (92 mcg/52 mcg/22 mcg)/dawkę inh., kod EAN:5909991350635, we wskazaniu: leczenie podtrzymujące przewlekłej obturacyjnej choroby płuc stopnia umiarkowanego lub ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym B2-agonistą, w ramach grupy limitowej wspólnej dla trzyskładnikowych leków stosowanych w inhalacji u pacjentów z POChP, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem, że cena preparatu złożonego będzie niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników, zarówno z perspektywy NFZ, jak i pacjenta.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wyniki badania Bremner 2018 wskazały na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej fluticason + umeclidyna + vilanterol z zastosowaniem jednego inhalatora w porównaniu z terapią tymi samymi substancjami czynnymi podawanymi z dwóch inhalatorów. Terapia fluticason + umeclidyna + vilanterol nie różniła się statystycznie znamienne od terapii tymi samymi substancjami stosowanymi z użyciem dwóch inhalatorów pod względem poprawy jakości życia oraz zmniejszenie obturacji dróg oddechowych.</p> <p>Mając na względzie, iż istnieje alternatywna możliwość stosowania dwóch inhalatorów LABA+ICS oraz LAMA, z których pierwszy dostępny jest w cenie ryczałtowej plus ewentualna dopłata do leku o cenie wyższej niż</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trelegy Ellipta (fluticasoni furoas/umeclidinium/vilanterolum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>podstawa limitu), a drugi za odpłatnością 30% (Incruse), a także wobec możliwości objęcia refundacją innego aerozolu trójskładnikowego Rada stoi na stanowisku, iż oba wnioskowane leki powinny zostać objęte wspólną grupą limitową i powinny być dostępne za 30% odpłatnością, przy czym cena z perspektywy pacjenta i NFZ powinna być niższa od sumy cen minimalnych składników.</p> <p>Składowe wnioskowanego leku są dostępne w postaci dwóch inhalatorów. Wprowadzenie jednego inhalatora, zawierającego trzy działające substancje czynne, zwiększy komfort pacjenta, a być może poprawi również stosowanie się do zaleceń lekarza leczącego.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2018 z dnia 1 października 2018 roku Rekomendacja nr 89/2018 z dnia 4 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow® (beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras/glycopyrronii bromidum), 87 mcg + 5 mcg + 9 mcg, aerozol inhalacyjny, roztwór, kod EAN:8025153008156, we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanego za odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem obniżenia ceny leku i pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), gwarantującego koszty leczenia na poziomie niższym od najniższych kosztów terapii trójlekowej najtańszymi dostępnymi produktami leczniczymi, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta. Rozważyć należy również zawężenie populacji do grup chorych, dla których w największym stopniu potwierdzono skuteczność terapeutyczną wnioskowanej technologii, tj. zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego. <u>Uzasadnienie:</u></p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie 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). <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii. Do analizy klinicznej włączono 2 badania, w których komparatorem dla omawianej interwencji była terapia trójlekowa: badanie TRINITY -komparator beklometazon/formoterol+tiotropium; badanie TRISTAR -komparator flutykazon/wilanterol+tiotropium. W badaniu TRINITY nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupą leczonych lekiem Trimbow® a grupą leczonych terapią BDP/FF + TIO pod względem: odsetka pacjentów osiągających ≥ 100 ml wzrost FEV₁ przed podaniem leczenia w 52. tygodniu terapii w stosunku do wartości wyjściowych, odsetka pacjentów z redukcją ≥ 4 jednostki wyniku kwestionariusza SGRQ w 52. tygodniu terapii w stosunku do wartości wyjściowej oraz ocenianych zmiennych ciągłych</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Dowody wysokiej jakości wskazują na porównywalną (z refundowanymi komparatorami) skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii, a jej stosowanie jest zgodne z wytycznymi klinicznymi. Połączenie w jednym inhalatorze trzech stosowanych dotychczas substancji leczniczych istotnie zwiększa komfort terapii z perspektywy pacjenta. Należy jednak dążyć do obniżenia kosztów związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii, [...]</p>	<p>(m.in. współczynnika zaostrzeń choroby). Natomiast w badaniu TRISTAR odnotowano statystycznie istotną różnicę na niekorzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbrow® w porównaniu z grupą leczonych FLF/VIL + TIO w zakresie: odsetka pacjentów osiągających ≥ 100 ml wzrost FEV₁ przed podaniem leczenia w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu, zmiany wyniku FEV₁ przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu, zmiany wyniku FVC przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu. Natomiast w zakresie oceny jakości życia, nasilenia objawów oraz częstości zaostrzeń choroby nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.</p> <p>Profil bezpieczeństwa leku Trimbrow® oraz terapii trójlekowych był zbliżony. Jedynie pod względem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (w tym suchości w jamie ustnej związanej z leczeniem) wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbrow® w porównaniu z beklometazonem/formoterolem+ tiotropium.</p> <p>W przypadku porównania z terapią dwulekową, w grupie leczonych lekiem Trimbrow® statystycznie istotnie częściej odnotowywano kandydozę jamy ustnej, natomiast statystycznie istotnie rzadziej odnotowywano chorobę niedokrwienną serca, a także ostry zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków i kaszel.</p> <p>Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną -Zorginstituut Nederland z 2017 roku. Dokument ten pozytywnie odnosił się do refundacji wnioskowanej technologii. W rekomendacji zwrócono głównie uwagę na niższą cenę produktu leczniczego Trimbrow® w porównaniu z kosztami terapii trójlekowej osobnymi preparatami zawierającymi substancje czynne z leku Trimbrow®. Nie wskazano rekomendowanych warunków objęcia refundacją.</p> <p>Mając na względzie powyższe, Prezes Agencji przychyliając się do Stanowiska Rady uważa za zasadne finansowanie</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		wnioskowanej technologii jednakże pod warunkiem, że stosowanie jej nie będzie wiązać się z dodatkowymi kosztami, w porównaniu ze zidentyfikowanymi komparatorami, zarówno po stronie płatnika jak i pacjenta. Rozważyć należy również zawężenie populacji do grupy chorych, dla których w największym stopniu potwierdzono skuteczność terapeutyczną wnioskowanej technologii, tj. zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego.
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2018 z dnia 1 października 2018 roku</p> <p>Rekomendacja nr 90/2018 z dnia 4 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Symbicort (budesonidum + formoteroli fumaras dihydricus), aerozol inhalacyjny, zawiesina, 160 µg + 4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 120 dawek, kod EAN: 5000456011648, w wskazaniu: przewlekła obturacyjna choroba płuc, w ramach istniejącej grupy limitowej 199.2 i wydawanie go za odpłatnością 30%, w ramach listy A Obwieszczenia Ministra Zdrowia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wnioskowana technologia wykazuje porównywalną z refundowanym komparatorem skuteczność i profil bezpieczeństwa, [...]</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Symbicort (budesonidum + formoteroli fumaras dihydricus) we wskazaniu: przewlekła obturacyjna choroba płuc.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii.</p> <p>Analizę skuteczności oparto między innymi o 2 randomizowane badania kliniczne Morice 2007 oraz Morice 2008. Badania te dotyczyły oceny równoważności terapeutycznej formoterolu i budesonidu stosowanych w jednym inhalatorze ciśnieniowym z odmierzoną dawką do tych samych substancji stosowanych w jednym inhalatorze suchego proszku.</p> <p>Zgodnie z wynikami badań Morice 2008 oraz Morice 2007 wykazano różnice istotne statystycznie w zakresie odsetka dni bez objawów choroby (28,0% vs 34,2%) oraz odsetka dni z kontrolą astmy (26,5% vs 33,1%) Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie (m.in.: dopasowana różnica średnich w ocenie porannego PEF; zmiana FEV₁ po podaniu leku; wieczorny PEF). Natomiast analiza bezpieczeństwa wykazała, że w ramach randomizowanych badań różnice istotne statystycznie odnotowano w zakresie wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzące do przerwania udziału w badaniu. Chorzy leczeni wnioskowaną interwencją przerywali</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>badanie z powodu zdarzeń niepożądanych prawie 3 razy częściej (wynik metaanalizy RR = 2,92 (95% CI: 1,18; 7,20)).</p> <p>Analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów, w 1-rocznym horyzoncie czasu, w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej. Wnioskodawca założył podobną biodostępność, równoważność terapeutyczną, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Symbicort (BUD/FM pMDI), co komparatorów (BUD, FM, BUD/FM podawanych w DPI lub pMDI). Porównano wyłącznie koszty stosowania interwencji i komparatora. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BUD/FM pMDI w miejsce BUD/FM PDI jest mniej kosztowne zarówno z perspektywy płatnika jak i wspólnej.</p> <p>Mając na uwadze powyższe Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii jednakże pod warunkiem, że stosowanie jej nie będzie wiązać się z dodatkowymi kosztami, w porównaniu ze zidentyfikowanymi komparatorami, zarówno po stronie płatnika jak i pacjenta.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2016 z dnia 6 czerwca 2016 roku</p> <p>Rekomendacja nr 32/2016 z dnia 10 czerwca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Spiolto Respimat (olodaterolum + tiotropium), roztwór do inhalacji; 2,5 mikrograma + 2,5 mikrograma; 1 wkład + 1 inhalator Respimat; kod EAN: 5909991257439, we wskazaniu: lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w ramach osobnej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę za odpłatnością w wysokości 30%. Rada Przejrzystości akceptuje instrument dzielenia ryzyka jednak uważa, że powinien być bardziej korzystny dla pacjenta.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wyniki dotyczące bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa TIO/OLO względem TIO oparto o 4 randomizowanych badaniach klinicznych</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Spiolto Respimat, olodaterolum+tiotropium, roztwór do inhalacji, 2,5 mikrograma +2,5 mikrograma, 1 wkład + 1 inhalator Respimat, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30% w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne. Wyniki porównania pośredniego wskazały istotną</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>wysokiej jakości: TONADO1, TONADO2, OTEMT02 oraz OTEMT02. Przeprowadzone metaanalizy wyników dla ww. badań wskazały na wyższą skuteczność TIO/OLO w porównaniu z leczeniem TIO w zakresie zmiany wartości parametrów czynności płuc, w tym: <i>trough</i> FEV₁, FEV₁ AUC_{0-3h}, <i>trough</i> FVC oraz FVC AUC_{0-3h}, po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia. Lepsze rezultaty po leczeniu wnioskowaną terapią uzyskano także dla oceny jakości życia wg SGRQ oraz oceny nasilenia duszności wg TDI.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona zarówno dla 12 jak i 52 tygodni wykazała, iż TIO/OLO wykazuje zbliżony profil bezpieczeństwa do monoterapii TIO. Między porównywanymi grupami nie wykazano istotnych różnic w liczbie odnotowanych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem większej częstości występowania w grupie TIO/OLO zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem [wskaźnik OR=1,40 (95% CI: 1,08; 1,81)] oraz bólu pleców [OR=1,99 (95% CI: 1,14; 3,48)]. W przypadku utraty pacjentów z badania ogółem podczas 52-tygodniowego okresu leczenia terapia TIO/OLO wykazała znamienne statystycznie lepsze wyniki względem TIO.</p> <p>Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z pozostałymi komparatorami (TIO+formoterol, TIO+salbutamol, TIO+indakaterol, flutikazon/salbutamol, indakaterol/glikopironium, umeklidinium/wilanterol przeprowadzono porównanie pośrednie-metaanalizę sieciową. Wykazano w niej istotną statystycznie przewagę TIO/OLO nad flutykazonem z salbutamolem w zakresie wartości FEV₁ <i>trough</i> po 12 oraz 24-26 tygodniach leczenia. W zakresie wartości FVC <i>trough</i> wykazano istotną statystyczną przewagę TIO/OLO nad flutykazonem z salbutamolem po 12 i 24-26 tygodniach leczenia. Dla pozostałych porównań (z TIO + formoterol, TIO + salbutamol, TIO + indakaterol) nie wykazano istotnych</p>	<p>statystycznie przewagę TIO/OLO nad FLU/SAL w zakresie zmiany wartości parametrów czynności płuc (FEV₁ <i>trough</i> i FVC <i>trough</i> po 12 oraz 24-26 tygodniach leczenia). Dla pozostałych porównań z terapiami dwuskładnikowymi LAMA + LABA (z TIO + FOR, TIO + SAL, TIO + IND) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie ocenianych terapii (wyjątek stanowiła utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, a także utrata pacjentów z badania ogółem, która istotnie statystycznie częściej występowała wśród pacjentów stosujących TIO + FOR niż u pacjentów stosujących TIO/OLO). Wnioskodawca przedstawił także porównanie z monoterapią tiotropium, jednak w świetle wytycznych klinicznych podstawowym komparatorem we wszystkich analizach powinna być terapia złożona. Podkreślić należy, że w większości wykorzystanych do analizy klinicznej badań czas obserwacji zastosowanej terapii był krótki (roczny). Ogranicza to możliwość wnioskowania o skuteczności długookresowej i bezpieczeństwie w horyzoncie trwania choroby przewlekłej jaką jest POChP, z którą wiąże się możliwość wieloletniego stosowania leku przez pacjenta. W odniesieniu do aspektu ekonomicznego, wyniki analizy kosztów użyteczności wskazują, że wnioskowana terapia jest kosztowo efektywna w porównaniu z terapią złożoną FLU/SAL, a wyniki analizy minimalizacji kosztów, w wariancie z RSS, wykazały, że koszt stosowania TIO/OLO jest niższy od kosztu stosowania terapii skojarzonych LAMA+LABA, tj. TIO+FOR, TIO+IND, TIO+SAL z perspektywy wspólnej. Należy mieć jednak na uwadze, że wnioskowanie jest ograniczone głównie z uwagi na znaczną ekstrapolację efektów z obserwacji krótkookresowych na horyzont dożywności. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że objęcie refundacją leku Spiolto Respimat oraz utworzenie nowej grupy limitowej, może się wiązać z oszczędnościami po stronie płatnika publicznego (NFZ). Oszczędności te wynikają z częściowego przejęcia udziałów innych leków stosowanych w POChP. Z uwagi stopień refundacji tych</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie ocenianych terapii (wyjątek stanowiła utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, a także utrata pacjentów z badania ogółem, która istotnie statystycznie częściej występowała wśród pacjentów stosujących TIO + formoterol niż u pacjentów stosujących TIO/OLO).</p> <p>Z przeprowadzonych oszacowań wynika, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych TIO/OLO w ramach wykazu leków refundowanych, koszty ponoszone w perspektywie płatnika publicznego będą niższe, ale koszty ponoszone w perspektywie pacjenta będą wyższe.</p> <p>W związku z dostępnością w Polsce wielu leków stosowanych w POChP, dających możliwość indywidualnego doboru leków, uwzględniającego zaawansowanie choroby i preferencje chorego, w tym możliwości łącznego podania leku z grupy LAMA i LABA z oddzielnych inhalatorów, koszt leczenia preparatem Spiolto Respimat z perspektywy pacjenta, nie powinien znacząco odbiegać od kosztu alternatywnych terapii, zwłaszcza, że terapie skojarzone z grup LAMA/LABA porównywane między sobą cechują się zbliżoną skutecznością i podobnym profilem bezpieczeństwa. Dlatego też producent powinien rozważyć działania mające na celu obniżenie kosztu dla pacjenta.</p>	<p>leków - odpłatność ryczałtowa oraz wnioskowaną odpłatność pacjenta w przypadku leku Spiolto Respimat - 30%, zmiana ta wpłynie jednak na wzrost kosztów po stronie pacjenta. Oszacowano, że dopłata pacjenta przy zakupie wnioskowanego produktu leczniczego wyniesie Głównym ograniczeniem przeprowadzonych oszacowań jest sposób określenia liczebności populacji (dane sprzedażowe), mogący skutkować jej niedoszacowaniem. Z drugiej strony, z uwagi na wygodę stosowania możliwe jest, że lek będzie zastępował inne terapie stosowane w POChP, dozowane dwa razy dziennie (np. flutykazon/salmeterol, (FLU/SAL), tiotropium+formoterol (TIO+FOR), a nawet tych zawierających wziewne glikokortykosteroidy (ICS), i stosowane w oddzielnych inhalatorach, powodując wzrost liczebności populacji docelowej, zwłaszcza w przypadku obniżenia ceny leku w stosunku do obecnie proponowanej. Jednocześnie Prezes uważa, że z klinicznego punktu widzenia istotne jest zapewnienie lekarzom możliwości doboru leczenia indywidualnie dla pacjenta, wobec czego należałoby rozważyć refundację leku Spiolto Respimat w celu rozszerzenia panelu opcji terapeutycznych, ale pod warunkiem, że koszty ponoszone zarówno przez pacjenta jak i przez NFZ na zakup leku nie byłyby wyższe od alternatywnych terapii -zarówno dla pacjenta, jak i płatnika.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2016 z dnia 14 marca 2016 roku Rekomendacja nr 12/2016 z dnia 15 marca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Incruise (umeklidyniowy bromek), proszek do inhalacji, podzielony, 55 µg, 30 dawek, EAN 5909991108953, we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Incruise (umeklidyniowy bromek), proszek do inhalacji, 55 µg, 30 dawek, EAN 5909991108953, we wskazaniu do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W ramach analizy skuteczności klinicznej UMEC vs TIO i GLY wnioskodawca przedstawił wyniki porównań pośrednich. W uzyskanych wynikach w odniesieniu do klinicznych punktów końcowych dla porównania UMEC vs GLY i TIO nie stwierdzono istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby zgonów, [...]</p> <p>Natomiast w analizie wyników porównania profilu bezpieczeństwa UMEC vs TIO [...].</p> <p>Natomiast wyniki porównania UMEC z GLY wskazywały na 3,26x wyższą szansę utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie UMEC niż GLY.</p> <p>W modelu wnioskodawcy wpływu refundacji Incruse na budżet uwzględniono scenariusz istniejący oraz nowy w 3 wariantach - minimalnym, podstawowym i maksymalnym. W analizie podstawowej brano pod uwagę koszty związane ze stosowaniem refundowanych długo działających leków należących do grupy limitowej, których wskazania obejmują leczenie podtrzymujące u pacjentów z POChP. Zużycie tych technologii określone zostało w postaci liczby rocznych pacjentoterapii. Do oszacowania wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych produktów leczniczych w latach 2012-2015, które następnie ekstrapolowano czasowo. W tym wariancie podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Incruse spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 46,7 tys. zł, 168,4 tys. zł, 214,3 tys. zł dla kolejnych trzech lat przyjętego horyzontu czasowego. Z perspektywy pacjenta podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej wiązać się będzie ze wzrostem wydatków świadczeniobiorcy o ok. 2,7 tys. zł, 16,8 tys. zł oraz 26 tys. zł kolejno dla lat 2016-2018.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych, uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Incruse (umeklidyniowy bromek) na proponowanych we wniosku o refundację warunkach. Umeklidynium charakteryzuje się zbliżoną skutecznością do innych leków z grupy długodziałających antagonistów muskarynowych (LAMA), które refundowane są w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Wyniki porównania pośredniego z glikopironium wskazują na gorszy profil bezpieczeństwa ocenianej terapii: ponad 3-krotnie większą utratę pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych. Ponadto zaobserwowano 2,5-krotnie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, choć wynik ten znajduje się na granicy istotności statystycznej [OR (95% CI) = 2,54 (1,00; 6,40)]. W porównaniu pośrednim względem tiotropium nie stwierdzono występowania pomiędzy technologiami różnic istotnych statystycznie. Ograniczeniem wyżej wymienionych porównań jest sposób ich przeprowadzenia, tj. w formie porównania pośredniego, które zawsze wiąże się z występowaniem pewnego błędu systematycznego i wpływa na możliwość wnioskowania na tej podstawie. W przypadku porównania ocenianego leku względem glikopironium i tiotropium, brak jest opublikowanych badań umożliwiających porównanie bezpośrednie ww. technologii. Aczkolwiek na wartość dodaną w kontekście skuteczności terapii umeklidynium w odniesieniu do tiotropium wskazuje wynik nieopublikowanego badania, gdzie wykazano [...]Warto mieć przy tym na uwadze fakt, że powyższe wyniki pochodzą z nieopublikowanego badania, co w pewnym stopniu ogranicza ich wiarygodność.</p> <p>Ponadto należy wskazać, że wszystkie przedstawione dowody naukowe charakteryzują się krótkim okresem obserwacji, co uniemożliwia wnioskowanie na temat długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii względem komparatorów, co przy podejmowaniu decyzji o</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>finansowaniu leku ze środków publicznych wydaje się istotne, biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej wskazują na większe koszty stosowania umeklidynium niż glikopironium i takie same jak tiotropium (lek bez Handihalera). Wyniki dodatkowej analizy użyteczności kosztów, wskazujące na opłacalność stosowania umeklidynium, są wątpliwe z uwagi na ograniczenia związane z jakością dowodów klinicznych (nieopublikowane badanie) jak i sposobem ich zaimplementowania. Niepewne jest założenie, że [...] efekt zdrowotny w wysokości 0,1 QALY.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje, że refundacja leku Incruse wiązałaby się ze zwiększonym obciążeniem finansowym płatnika, przy czym zwiększają się także wydatki z perspektywy pacjenta związane z zakupem leku, co opinii Prezesa nie jest zasadne z uwagi na brak istotnego klinicznie dodatkowego efektu zdrowotnego leku w danym wskazaniu. Jednocześnie Prezes uważa, że z klinicznego punktu widzenia istotne jest zapewnienie lekarzom możliwości doboru leczenia indywidualnie dla pacjenta, wobec czego należałoby rozważyć refundację leku Incruse w celu rozszerzenia panelu opcji terapeutycznych, ale pod warunkiem, że koszty ponoszone zarówno przez pacjenta jak i przez NFZ na zakup leku nie byłyby wyższe od alternatywnych terapii -zarówno dla pacjenta, jak i płatnika.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 145/2015 z dnia 16 listopada 2015 roku Rekomendacja nr 90/2015 z dnia 19 listopada 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za nie zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Striverdi Respimat (olodaterol), roztwór do inhalacji, 2,5mikrogramów/dawkę dostarczaną, kod EAN: 5909991099640, we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). <u>Uzasadnienie:</u></p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Striverdi Respimat (olodaterol) we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) na proponowanych warunkach. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że przedstawione wyniki badań i dowody naukowe nie stanowią wystarczających przesłanek</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Badania kliniczne chorych na POChP nie wskazują jednoznacznie na różnice skuteczności olodaterolu w porównaniu z lekami zawierającymi substancję czynną formoterol, stosowaną w tym samym wskazaniu. Nie stwierdzono bowiem istotnych różnic w zakresie poprawy jakości życia, częstości zdarzeń niepożądanych, wyników badań spirometrycznych oraz ryzyka zgonu w okresie leczenia i po zakończeniu badania. Lek ten jest słabo przebadany i jako niewnoszący wartości dodanych, nie zasługuje na refundację. Striverdi Respimat (olodaterol) uzyskał pozytywne rekomendacje finansowania ze środków publicznych w 2014 i 2015 roku od instytucji: szkockiej (SMC), walijskiej (AWMSG), kanadyjskiej (HC), francuskiej (HAS), niemieckiej (G-BA), holenderskiej (ZiN), natomiast australijska (PBAC) odnosiła się negatywnie (w2014r.) do włączenia tego produktu leczniczego do listy leków refundowanych. Striverdi Respimat jest finansowany w 14 (spośród 30) krajach UE i EFTA, przy najczęstszym poziomie refundacji wynoszącym 100%. Lek jest finansowany w 3 krajach (Portugalia, Słowacja i Węgry) o zbliżonym do Polski PKB per capita. W Polsce, w obrębie istniejącej grupy limitowej - „198.0, Wziewnelekibeta-2- adrenergiczneodługimdziałaniu- produktyjednoskładnikowe”, refundowane są inne, długo działające leki rozszerzające oskrzela: salmeterol, formoterol i indakaterol. Koszt leczenia olodaterolem w porównaniu z formoterolem z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) jest wyższy, natomiast z perspektywy płatnika publicznego niższy. Refundacja leku Striverdi Respimat we wnioskowanym wymiarze 30%, ze względu na częściowe przejęcie udziałów leków refundowanych z odpłatnością ryczałtową, wiązałoby się z oszczędnościami po stronie płatnika publicznego. Zmiana ta wpłynęłaby jednak na znaczny wzrost kosztów ponoszonych przez pacjentów.</p>	<p>za wydaniem pozytywnej rekomendacji dla objęcia refundacją produktu leczniczego Striverdi Respimat (olodaterol) we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p>W przedstawionych dowodach naukowych nie wykazano wyższej skuteczności wnioskowanej terapii nad obecnie refundowanymi komparatorami. Wobec powyższego wnioskować należy o niskiej sile interwencji względem komparatorów. Analiza bezpieczeństwa, pomimo niższej szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych, wskazała na wyższe ryzyko infekcji i zakażeń ogółem oraz infekcji dróg moczowych, które mogą być poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi. Na niepewność względem profilu bezpieczeństwa składa się również fakt, że nie przedstawiono długoterminowych danych odnośnie bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Oznaczenie symbolem czarnego, odwróconego trójkąta wskazuje na konieczność dalszego, ścisłego monitorowania jej bezpieczeństwa.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazuje, że terapia może przynieść oszczędności (wykazywane przy jednodniowej, 30-dniowej i dożywotnej terapii) w perspektywie płatnika, ale jednocześnie wskazuje na wysokie koszty pacjenta.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazała, że stosowanie preparatu Striverdi Respimat przy odpłatności refundacyjnej 30% może spowodować zmniejszenie wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia przy jednoczesnym obciążeniu budżetu pacjenta. Wynik ten osiągnięto przy założeniu, że olodaterol zastępuje jedynie formoterol. W przypadku zastąpienia pozostałych leków z grupy, wpływ na budżet płatnika jest również ujemny. Zwrócić jednak należy uwagę na fakt, że wielkość dopłaty pacjenta do leków w grupie to średnio kilkanaście złotych, a możliwość zastąpienia aktualnie refundowanych leków olodaterolem (i uzyskania z tego tytułu oszczędności</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2015 z dnia 23 marca 2015 roku</p> <p>Rekomendacja nr 20/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Anoro (umeclidyniowy bromek + wilanterol), proszek do inhalacji, podzielony, 55 mikrogramów + 22 mikrogramy, kod EAN: 5909991108984, we wskazaniu: „W podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%. Z uwagi na to, że lek zwiększa wydatki pacjenta, konieczna jest redukcja jego ceny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Skuteczność leku w omawianym wskazaniu jest dobrze udokumentowana. Jest ona taka sama jak komparatorów. Bezpieczeństwo i cena są porównywalne do nich. Wprowadzenie leku może zmniejszyć wydatki płatnika publicznego. Lek został zarejestrowany w czerwcu 2014 i do tej pory decyzję o jego refundacji podjęto w 7 krajach UE/EFTA.</p>	<p>płatnika publicznego) jest uzależnione od możliwości finansowych pacjentów.</p> <p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Anoro, proszek do inhalacji, podzielony, 55 mikrogramów + 22 mikrogramy, EAN 5909991108984, w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także obciążone niepewnością wnioskowanie w odniesieniu możliwych do uzyskania korzyści zdrowotnych (i porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa) z objęcia refundacją wnioskowanej technologii, nie rekomenduje finansowania jej ze środków publicznych.</p> <p>Możliwość wystąpienia infekcji dolnych dróg oddechowych w wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji jest ponad trzy i półkrotnie większa niż obecnie refundowanego komparatora z grupy LAMA. Przeprowadzona ocena ekonomiczna będąca oszacowaniem i zestawieniem kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem wnioskowanej technologii, wskazała na potencjalnie minimalny efekt zdrowotny, dodatkowo uzyskiwany w populacji obejmującej także pacjentów z łagodną postacią POChP, który należy zestawić z całym realnymi kosztami refundacji leku, w trudnej do oszacowania, a także kontrolowania populacji docelowej. Prognozowane oszczędności dla budżetu płatnika publicznego wydają się być znikome wobec niepewnego dla pacjenta profilu bezpieczeństwa i możliwych kosztów leczenia infekcji dolnych dróg oddechowych (leki, porady ambulatoryjne, hospitalizacje). Prezes rekomenduje ewentualne objęcie refundacją wnioskowanej terapii pod warunkiem zapewnienia monitorowania bezpieczeństwa</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</p> <p>Rekomendacja nr 1/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Berodual N (fenoteroli hydrobromidum + ipratropii bromidum), aerozol inhalacyjny, roztwór; kod EAN 5909990917815, w wskazaniu: u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli - z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w ramach istniejącej grupy limitowej 201.1 i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W analizie skuteczności klinicznej stwierdzono istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Berodual N (fenoteroli hydrobromidum + ipratropii bromidum) nad bromkiem ipratropium zarówno w populacji osób z astmą oskrzelową jak i POChP.</p> <p>W analizie skuteczności praktycznej uwzględniono jedno badanie (Morton 1984), w którym porównywano stosowanie przez pacjentów dotychczasowej terapii MDI (salbutamol, ICS, teofilina doustnie lub kromoglikan sodu) z Berodual N. W badaniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść produktu leczniczego Berodual N w porównaniu z dotychczas stosowaną terapią MDI. Odnaleziono rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Berodual N w leczeniu i zapobieganiu astmie (u dorosłych i dzieci > 5 lat).</p>	<p>terapii oraz kontroli całkowitych wydatków z budżetu w ocenianym wskazaniu.</p> <p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Berodual N, (fenoteroli hydrobromidum + ipratropii bromidum), aerozol inhalacyjny, roztwór, u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat, jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli - z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w ramach istniejącej grupy limitowej 201.1, z kategorią dostępności „Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń”, z poziomem odpłatności 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Berodual N (fenoteroli hydrobromidum + ipratropii bromidum), aerozol inhalacyjny, roztwór; kod EAN 5909990917815, we wskazaniu: u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli - z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w ramach istniejącej grupy limitowej 201.1 i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%.</p> <p>Wyniki analizy skuteczności klinicznej wskazują na istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Berodual N (fenoteroli hydrobromidum + ipratropii bromidum) nad bromkiem ipratropium zarówno w populacji osób z astmą oskrzelową, jak i POChP. W analizie skuteczności praktycznej uwzględniono jedno badanie (Morton 1984), w</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>którym porównywano stosowanie przez pacjentów dotychczasowej terapii z zastosowaniem inhalatora ciśnieniowego (MDI) (salbutamol, wziewne glikokortykosteroidy, teofilina doustnie lub kromoglikan sodu) z Berodual N. W badaniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść produktu leczniczego Berodual N w porównaniu z dotychczas stosowaną terapią MDI.</p> <p>Do analizy klinicznej włączone zostały badania o niskiej jakości metodologicznej. Jednak praktyka kliniczna oraz zidentyfikowane rekomendacje kliniczne krajowe i zagraniczne pozostają w zgodzie z wynikami uzyskanymi w przeprowadzonej analizie skuteczności.</p> <p>Rekomendacje kliniczne nie wymieniają nazwy handlowej wnioskowanego produktu, ale wskazują na zasadność stosowania kombinacji leków z grupy, do której należą substancje czynne wchodzące w skład produktu Berodual N. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że oceniana technologia medyczna, zarówno w przypadku populacji chorych na astmę, jak i POChP, była kosztowo-efektywna, niezależnie od przyjętej perspektywy.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 369/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 370/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 263/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r.</p> <p>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Stanowisko nr 369:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Relvar Eliпта (furoinian flutykazonu, wilanterol) 184 µg + 22 µg, 30dawk, kod EAN: 5909991088033, we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Relvar Eliпта jest wskazany do systematycznego leczenia astmy u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego beta2-mimetyku i wziewnego kortykosteroidu: u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego beta2-mimetyku, stosowanego doraźnie, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością ryczałtową. Zważywszy na prognozowany wzrost 	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <p>-Relvar Eliпта, 92 µg + 22 µg, 30 dawek, kod EAN: 5909991088002, we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> -systematyczne leczenie astmy u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego beta2-mimetyku i wziewnego kortykosteroidu: u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego beta2-mimetyku, stosowanego doraźnie; -objawowe leczenie dorosłych z POChP z FEV₁ <70% wartości należytnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>wydatków płatnika publicznego oraz wyniki analizy ekonomicznej, Rada uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Furoinian flutykazonu i wilanterol należą do dwóch grup leków. Furoinian flutykazonu jest syntetycznym kortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym, którego dokładny mechanizm działania na objawy astmy i POChP nie jest znany. Trifenylloctan wilanterolu jest selektywnym, długo działającym agonistą receptora beta2 (LABA). Ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Relvar Elipta, przeznaczonego do stosowania w astmie oskrzelowej, biorąc pod uwagę zarówno wyniki porównań bezpośrednich, jak i pośrednich, wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic, pomiędzy ocenianymi interwencjami, w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych.</p> <p>Ocena opłacalności leczenia skojarzonego furoinianem flutykazonu z wilanterolem (Relvar Elipta) w populacji pacjentów (≥12 r.ż.) z astmą, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA, przeprowadzona została w formie analizy minimalizacji kosztów, z której wynika, że z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta - z uwzględnieniem RSS - terapia technologią wnioskowaną jest droższa od terapii komparatorami.</p> <p><u>Stanowisko nr 370:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Relvar Elipta (furoinian flutykazonu, wilanterol), 92 µg + 22 µg, 30 dawek, kod EAN: 5909991088002, w wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relvar Elipta jest wskazany do systematycznego leczenia astmy u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego beta2-mimetyku i wziewnego kortykosteroidu: u pacjentów z niewystarczającą 	<p>zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela;</p> <p>-Relvar Elipta, 184 µg + 22 µg, 30 dawek, kod EAN: 5909991088033, we wskazaniu: systematyczne leczenie astmy u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego beta2-mimetyku i wziewnego kortykosteroidu: u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego beta2-mimetyku, stosowanego doraźnie;</p> <p>Z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach istniejących grup limitowych zgodnie z wysokością dawki: 199.2, do której należą leki złożone ICS + LABA z kortykosteroidami w średnich dawkach i 199.3, do której należą leki złożone ICS + LABA z kortykosteroidami w wysokich dawkach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) oraz z astmą oskrzelową mogą odnieść korzyść z leczenia preparatem złożonym z furoinianu flutykazonu i wilanterolu. Wyniki porównań bezpośrednich, jak i pośrednich, przeprowadzonych w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Relvar Elipta, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianym lekiem a komparatorami. Jedynie analiza post hoc przeprowadzona dla wybranych punktów końcowych wskazuje na istotną statystycznie przewagę wnioskowanego leku nad złożonym preparatem FP/SAL (1000/100) w poprawie parametrów czynności płuc u pacjentów z POChP, a także w zakresie odsetka pacjentów z astmą oskrzelową uzyskujących istotną klinicznie poprawę jakości życia w porównaniu z FP/SAL (500/100). Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne były pozytywne dla wnioskowanej technologii w obu wskazaniach; także</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>kontrolą astmy mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego beta2-mimetyku, stosowanego doraźnie;</p> <p>•Relvar Ellipta jest wskazany w objawowym leczeniu dorosłych z POChP z FEV₁ <70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością ryczałtową. Zważywszy na prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego oraz wyniki analizy ekonomicznej, Rada uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Furoinian flutykazonu i wilanterol należą do dwóch grup leków. Furoinian flutykazonu jest syntetycznym kortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym, którego dokładny mechanizm działania na objawy astmy i POChP nie jest znany. Trifenylooctan wilanterolu jest selektywnym, długo działającym agonistą receptora beta2 (LABA). Ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Relvar Ellipta, przeznaczonego do stosowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, (POChP) oraz w astmie oskrzelowej, biorąc pod uwagę zarówno wyniki porównań bezpośrednich, jak i pośrednich, wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic, pomiędzy ocenianymi interwencjami, w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych. Na podstawie przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności wykazano efektywność-kosztową zastępowania komparatorów wnioskowaną terapią w populacji chorych na POChP z FEV₁ <70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie, pomimo regularnego</p>	<p>rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania furoinianu flutykazonu w połączeniu z wilanterolem pozytywnie odnoszą się do finansowania leku ze środków publicznych. Dodatkowo, wykazano efektywność-kosztową zastępowania komparatorów wnioskowaną terapią w populacji chorych na POChP z FEV₁ <70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.</p> <p>Mając na uwadze powyższe, Prezes Agencji uważa finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych za zasadne.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Relvar Eliпта nie jest możliwa do wyznaczenia z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), tzn. jest wyższa od ceny zbytu netto leku zaproponowanej przez wnioskodawcę. Ocena opłacalności leczenia skojarzonego furoinianem flutykazonu z wilanterolem (Relvar Eliпта) w populacji pacjentów (≥ 12 r.ż.) z astmą, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA, przeprowadzona została w formie analizy minimalizacji kosztów, z której wynika, że z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta - z uwzględnieniem RSS - terapia technologią wnioskowaną jest droższa od terapii komparatorami.</p> <p>Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów pozytywna decyzja refundacyjna spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów w populacji docelowej, również w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka.</p> <p>Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania wnioskowanych technologii medycznych w POChP i 5 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania wnioskowanych technologii medycznych w astmie. Wszystkie rekomendacje były pozytywne i zgodne ze wskazaniem leków opisanym w ChPL.</p> <p>Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania furoinianu flutykazonu w połączeniu z wilanterolem, spośród których dwie pozytywne rekomendacje zostały wydane przez SMC w 2014 i dotyczą obu wnioskowanych wskazań.</p> <p>Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Relvar Eliпта jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Rozpatrywany lek jest nie jest finansowany ze środków publicznych w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita.</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 324/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 239/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Spiriva Respimat (tiotropium bromide), roztwór do inhalacji, 150 mcg, kod EAN: 5909990735839, w wskazaniu: leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w ramach istniejącej grupy limitowej, z odpłatnością 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Wynik i badań wskazują na podobną skuteczność kliniczną wnioskowanego produktu w porównaniu z bromkiem tiotropium w postaci proszku do inhalacji (Spiriva) u dorosłych pacjentów z POChP ocenianą pod względem oceny zaostrzeń POChP oraz oceny funkcji płuc (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa), którego stosowanie jest uzasadnione wynikami badań i opiniami grup ekspertów. Ryzyko zdarzeń niepożądanych obu postaci wykazuje stosunkowo nieduże różnice. Ich cena się nie różni, a postać roztworu do inhalacji jest wygodniejsza do stosowania, zwłaszcza przez osoby z problemami manualnymi. Lek jest refundowanych w 23 krajach UE i EFTA, w tym w 7 o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Spiriva Respimat (tiotropium bromide) roztwór do inhalacji, 150 mcg. we wskazaniu leczeniu podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w ramach istniejącej grupy limitowej 201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu --- produkty jednoskładnikowe, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę; we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność oraz bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w odniesieniu do obecnie refundowanego produktu leczniczego Spiriva, zawierającego bromek tiotropium w postaci proszku do inhalacji.</p> <p>Wszystkie odnalezione rekomendacje wymieniają bromek tiotropium jako terapię rozszerzającą oskrzela w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, przy czym żadne z nich nie różnicują jego wartości terapeutycznej w zależności od postaci farmaceutycznej.</p> <p>Także wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne zalecają finansowanie produktu leczniczego Spiriva Respimat w populacji chorych na POChP.</p> <p>Eksperti praktyki klinicznej zwracają uwagę na łatwiejszą formę podania i lepszą farmakokinetykę preparatu Spiriva Respimat w stosunku do preparatu Spiriva, zawierającego bromek tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, co w ich opinii stanowi przeszkodę do finansowania produktu leczniczego ze środków publicznych.</p> <p>Prezes Agencji podziela przedstawioną powyżej opinię i uważa, że roztwór do inhalacji redukuje trudności związane z przyjęciem dawki terapeutycznej leku, co ma duże</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>znaczenie zwłaszcza u chorych w późnych stadiach POChP. Dodatkowo, populacja pacjentów z POChP to w znacznym odsetku ludzie starsi i stosowanie roztworu do inhalacji mogłoby poprawić stosowanie się do zaleceń lekarskich (<i>compliance</i>) w tej grupie pacjentów.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 190/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. Rekomendacja nr 154/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ultibro Breezhaler (indakaterol + glikopironium), proszek do inhalacji w kaps. twardej, 85 µg + 43 µg; 30 szt. + inhal.; kod EAN: 5909991080921, we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (PoChP). <u>Uzasadnienie:</u> Ultibro Breezhaler (indakaterol + glikopironium), to połączenie dwóch substancji czynnych z grupy LAMA (glikopironium) i LAB A (indakaterol) stosowanych w zależności od zaawansowania PoChP w monoterapii lub w połączeniu z lekami takim jak SABA, SAMA, wGKS, PDE4-inh. W Polsce obecnie refundowane są następujące długodziałające leki rozszerzające oskrzela: tiotropium i indakaterol oraz salmeterol i formoterol. Glikopironium otrzymał negatywną rekomendację Prezesa AOTM w tym wskazaniu w dniu 18.11.2013r. Wg wytycznych międzynarodowych GOLD 2014 i polskich PTCHP 2012 wnioskowana technologia jest opcjonalna w II linii leczenia pacjentów w grupie C i Da także jest możliwa w II linii leczenia u pacjentów w grupie B. Przedstawiono do analizy 3 badania kliniczne [...] Które nie wykazały wpływu Ultibro Breezhaler na przeżycie chorych a także nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywalnymi interwencjami w częstości występowania zaostrzeń POChP.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ultibro Breezhaler, Indakaterol + Glikopironium, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 85 µg + 43 µg ; 30 szt. + inhal.; we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że Ultibro Breezhaler, łączący dwie substancje czynne z grupy LAMA (glikopironium) i LABA (indakaterol) nie powinien podlegać refundacji wobec dostępności alternatywnych technologii finansowanych ze środków publicznych, takich jak długodziałające leki rozszerzające oskrzela: tiotropium i indakaterol, salmeterol i formoterol, a także braku badań, które oceniałyby wpływ Ultibro Breezhaler na przeżycie czy liczbę zgonów. Dostępne badania nie wykazują istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywalnymi interwencjami w częstości występowania zaostrzeń POChP. Brak jest także długofalowych badań jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo stosowania tego leku. Natomiast przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla okresu obserwacji 24-26 tygodni, jak i 52-64 tygodni, wykazała zbliżony profil bezpieczeństwa Ultibro Breezhaler do aktywnych komparatorów z wyjątkiem wystąpienia istotnie większej częstości nieprawidłowości w zakresie EKG (zwiększenie odstępu QTc) i podwyższonego stężenia glukozy we krwi.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Brak jest długofalowych badań jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo stosowania tego leku. Tym bardziej, iż przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla 24-26 jak i 52-64 tyg. wykazała zbliżony profil bezpieczeństwa Ultibro Breezhaler do aktywnych komparatorów z wyjątkiem wystąpienia istotnie większej częstości nieprawidłowości w zakresie EKG (zwiększenie odstępu QTc), [...].</p> <p>Finansowanie Ultibro Breezhaler wiązałoby się z istotnym wzrostem wydatków płatnika publicznego, co nie znajduje uzasadnienia w efektywności klinicznej i bezpieczeństwie tego leku. Ultibro Breezhaler jest refundowany w 4 krajach z 31 wnioskowanych, w tym rekomendacja refundacyjna HAS z roku 2014 dopuszcza stosowanie tego preparatu przez szpitale jedynie wtedy kiedy objawy PoChP u pacjentów poddawały się kontroli w trakcie osobnego podawania indakaterolu i glikopironium.</p>	<p>Według wytycznych międzynarodowych GOLD 2014 i polskich PTChP 2012 wnioskowana technologia jest wymieniona jako opcjonalna w II linii leczenia pacjentów w grupie C i D, a także jest możliwa w II linii leczenia u pacjentów w grupie B chorujących na POChP.</p> <p>Odnaleziono jedynie dwie rekomendacje refundacyjne dla wnioskowanej technologii, przy czym jedna (HAS 2014) zawiera restrykcyjne ograniczenie dla stosowania terapii indakaterol+glikopironium w jednym inhalatorze, dopuszczając stosowanie tego preparatu przez szpitale jedynie wtedy, kiedy objawy POChP u pacjentów poddawały się kontroli w trakcie osobnego podawania indakaterolu i glikopironium.</p> <p>Dodatkowo, finansowanie Ultibro Breezhaler wiązałoby się z istotnym wzrostem wydatków płatnika publicznego, co nie znajduje uzasadnienia w efektywności klinicznej tego produktu leczniczego.</p> <p>Decyzja ta jest podtrzymaniem negatywnej rekomendacji Prezesa Agencji wydanej dla substancji czynnej glikopironium w tym wskazaniu w dniu 18.11.2013r.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2014 z dnia 31 marca 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2014 z dnia 31 marca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 98/2014 z dnia 31 marca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 99/2014 z dnia 31 marca 2014 r.</p>	<p>Stanowisko nr 113:</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Bretaris Genuair, proszek do inhalacji, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi; kod EAN: 5909991001575, we wskazaniu: [...]</p> <p>Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Bretaris Genuair, proszek do inhalacji, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi; kod EAN: 5909991001575, we wskazaniu: [...] z poziomem odpłatności 30%. Lek powinien zostać włączony do istniejącej grupy limitowej: „wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe.” Warunkiem finansowania leku jest zapewnienie instrumentu dzielenia ryzyka gwarantującego, że wydatki ponoszone na leczenie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i</p>	<p>Rekomendacja nr 98:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bretaris Genuair, bromek aktydiny, 400 µg, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi, we wskazaniu: ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV₁ < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową, z kategorią dostępności: lek dostępny w aptece na receptę, i poziomem odpłatności: ryczałt. Lek powinien zostać umieszczony w istniejącej grupie limitowej „201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe”.</p> <p>Rekomendacja nr 99:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bretaris Genuair, bromek aktydiny, 400 µg, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi, we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>chorego będą nie wyższe od obecnie ponoszonych w przypadku innych leków należących do tej samej grupy limitowej.</p> <p><u>Stanowisko nr 114:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Bretaris Genuair, proszek do inhalacji, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi; kod EAN: 5909991001575, we wskazaniu: [...], z poziomem odpłatności 30%. Lek powinien zostać włączony do istniejącej grupy limitowej: „wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe.” Warunkiem finansowania leku jest zapewnienie instrumentu dzielenia ryzyka gwarantującego, że wydatki ponoszone na leczenie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i chorego będą nie wyższe od obecnie ponoszonych w przypadku innych leków należących do tej samej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki badań klinicznych porównujących bromek aktydiny z placebo potwierdziły istotną kliniczną poprawę jakości życia chorych, nie ustalono jednak wpływu bromku aktydiny na zaostrzenia POChP, częstość hospitalizacji, czy śmiertelność. W badaniach krótkoterminowych z zastępczymi punktami końcowymi bromek aktydiny okazał się nie gorszy od bromku tiotropium. Również porównania pośrednie wskazały na podobną skuteczność obu leków. Brak przewagi bromku aktydiny w odniesieniu do alternatywnych metod leczenia nie została jednak dostatecznie oceniona w bezpośrednich długoterminowych badaniach klinicznych. W szczególności brak jest długoterminowych badań porównujących bezpośrednio bromek aktydiny we wnioskowanym wskazaniu z bromkiem tiotropium. Bromek aktydiny podawany jest 2 razy na dobę a</p>	<p>złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), z kategorią dostępności: lek dostępny w aptece na receptę i poziomem odpłatności 30%. Lek powinien zostać umieszczony w istniejącej grupie limitowej „201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że przedstawione dowody naukowe potwierdziły istotną kliniczną poprawę jakości życia chorych stosujących bromek aktydiny w porównaniu z placebo, chociaż nie oceniono jego wpływu na zaostrzenia POChP, częstość hospitalizacji, czy śmiertelność. W badaniach krótkoterminowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy bromkiem aktydiny a komparatorem - bromkiem tiotropium. Również porównania pośrednie sugerują na podobną skuteczność obu leków. Zdaniem ekspertów klinicznych finansowanie leku ze środków publicznych w wymienionym wskazaniu zwiększy możliwość indywidualizacji leczenia, co jest związane między innymi z tym, że bromek aktydiny podawany 2 razy na dobę może być potencjalnie bardziej korzystną opcją u części chorych, u których objawy choroby ulegają nasileniu w godzinach nocnych, choć wymaga to dalszego udokumentowania w badaniach klinicznych.</p> <p>Bromek aktydiny jest zalecany w rekomendacjach klinicznych towarzystw naukowych jako jeden z możliwych do zastosowania długodziałających leków antycholinergicznych. Prezes Agencji przychylił się również do sugestii Rady, iż warunkiem finansowania leku jest zapewnienie instrumentu dzielenia ryzyka gwarantującego, że wydatki ponoszone na leczenie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i chorego będą nie wyższe od obecnie ponoszonych w przypadku innych leków należących do tej samej grupy limitowej.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>bromek tiotropium raz na dobę, co zwiększa stopień przestrzegania zaleceń. Z kolei dwukrotne podawanie bromku aklidyny może być potencjalnie korzystne u części chorych, u których objawy choroby ulegają nasileniu w godzinach nocnych, choć wymaga to dalszego udokumentowania w badaniach klinicznych. Zdaniem ekspertów klinicznych finansowanie leku ze środków publicznych w wymienionych wskazaniach zwiększy możliwość indywidualizacji leczenia. Bromek aklidyny jest zalecany w rekomendacjach klinicznych towarzystw naukowych jako jeden z możliwych do zastosowania długodziałających leków antycholinergicznym. Rekomendacje dotyczące finansowania bromku aklidyny w poszczególnych krajach nie są jednoznaczne. Dodatkowo, zdaniem Rady poziom odpłatności w obu wnioskowanych wskazaniach [...]powinien być jednakowy, gdyż rozróżnienie kliniczne obu grup chorych może budzić wątpliwości.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. Rekomendacja nr 1/2014 z dnia 7 stycznia 2014r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian), 150 mcg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsulek + 1 inhalator; kod EAN: 5909990738397 w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian), 300 mcg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsulek + 1 inhalator; kod EAN: 5909990738472 w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onbrez Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 150mcg, 30kaps.+ inhalator, Onbrez Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułce twardej,300mcg, 30kaps.+ inhalator, w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian), 150 mcg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsulek + 1 inhalator; kod EAN: 5909990738397 w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Zaproponowany mechanizm instrumentu podziału ryzyka jest akceptowalny. Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Onbrez Breezhaler dotyczą refundacji w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę za odpłatnością 30%. Wnioskodawca postuluje we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o finansowanie ocenianego produktu leczniczego w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej, z limitem równym cenie (detalicznej) mniejszej dawki Onbrez Breezhaler (150mcg).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Polskie oraz międzynarodowe wytyczne zalecają stosowanie indakaterolu w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Wytyczne wskazują, że indakaterol jest podawanym raz dziennie B2-agonistą z czasem działania utrzymującym się powyżej 24 godz. Ponadto zawierają one stwierdzenie, że efekt rozszerzenia oskrzeli utrzymuje się znacząco dłużej u chorych przyjmujących indakaterol w porównaniu do formoterolu, czy salmeterolu oraz jest podobny do tego uzyskiwanego przy podaniu tiotropium. Wykazano istotny wpływ indakaterolu na nasilenie duszności, status zdrowotny oraz wskaźnik zaostrzeń choroby. Profil bezpieczeństwa indakaterolu jest podobny do placebo. Opinie klinicystów mówią o dobrej tolerancji leku przez pacjentów.</p>	<p>oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p>Polskie oraz międzynarodowe wytyczne GOLD 2013zalecają stosowanie indakaterolu w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Wytyczne wskazują, że indakaterol jest podawanym raz dziennie B2-agonistą z czasem działania utrzymującym się powyżej 24 godz. Wytyczne wskazują, że efekt rozszerzenia oskrzeli utrzymuje się znacząco dłużej u chorych przyjmujących indakaterol w porównaniu do formoterolu, czy salmeterolu oraz jest podobny do tego uzyskiwanego przy podaniu tiotropium. Wykazano istotny wpływ indakaterolu na nasilenie duszności, status zdrowotny oraz wskaźnik zaostrzeń choroby. Profil bezpieczeństwa indakaterolu jest podobny do placebo, jednakże w badaniach klinicznych obserwowano istotnie większą częstość występowania kaszlu po inhalacji</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2012 z dnia 12 marca 2012 r.	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie leku Hirobriz Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 150 i 300 µg, opakowania 30 kapsulek + inhalator, we wskazaniu: „ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc</p>	-

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>udokumentowana badaniem spirometrycznym zawartością wskaźnika FEV₁ <50% oraz ujemną próbą rozkurczową” jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Aktualne rekomendacje GOLD 2011 nie preferują żadnego pojedynczego sposobu leczenia u chorych na ciężką postać POChP, bowiem wykazują one podobną skuteczność kliniczną. Brak badań dokumentujących wpływ indakaterolu na zmniejszenie liczby zaostrzeń POChP i śmiertelności w tej grupie pacjentów w porównaniu z obecnymi komparatorami. Nie ma również uzasadnienia do ograniczenia wskazań leczenia indakaterolem do ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci POChP, gdyż podobną skuteczność wykazuje w postaci umiarkowanej. Brak również długofalowych badań jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo przyjmowania indakaterolu łącznie z wziewnymi glikosterydami, zgodnie z rekomendacjami GOLD 2011. Objawy niepożądane po stosowaniu indakaterolu są porównywalne do komparatorów a niektóre, w tym kaszel, statystycznie częstsze. Na odnotowanie zasługuje fakt, iż brak danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z randomizowanych badań klinicznych stosowania indakaterolu dla okresu obserwacji dłuższego niż 52 tyg. Pomimo wczesnej /po 12 tyg./opisywanej przewagi nad innymi preparatami z grupy LABA w zakresie poprawy wskaźników czynnościowych płuc, po 26 tyg. nie odnotowano różnic znamienych statystycznie przy ocenie jakości życia wg kwestionariusza SGRQ czy do redukcji duszności ocenianej wg skali TDI.</p>	

[...] - dane zaczerpnięte.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla Trixeo Aerosphere® w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 16.08.2022 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <https://pharmac.govt.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/>.

Tab. 21. Rekomendacje refundacyjne dla Trixeo Aerosphere® w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SMC 2021 ⁴²	W leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.	Produkt Trixeo Aerosphere® został zaakceptowany do ograniczonego stosowania w ramach <i>NHS Scotland</i> u pacjentów z ciężką postacią POChP (natężona objętość wydechu w ciągu jednej sekundy [FEV ₁] mniejsza niż 50% wartości należnej). Produkt leczniczy Trixeo Aerosphere® oferuje dodatkowy wybór leczenia skojarzonego długo działającym beta2-agonistą (LABA), długo działającym antagonistą muskarynowym (LAMA) i wziewnym kortykosteroidem (ICS) w jednym inhalatorze.
AWMSG	-	Odstąpiono od oceny na podstawie kryterium 6 - produkt jest połączeniem istniejących leków, a jego koszt jest taki sam lub niższy od istniejących leków.
NCPE 2021 ⁴³	W leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą	Refundacja zatwierdzona przez HSE od września 2021 r. na podstawie szybkiego przeglądu (ang. <i>rapid review</i>) z 30.04.2021

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.	r. - pełny raport HTA nie był zalecany przez NCPE.
HAS 2021 ⁴⁴	W leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.	HAS rekomenduje finansowanie produktu Trixeo Aerosphere® u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu ciężkim , którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego. HAS nie rekomenduje finansowania produktu Trixeo Aerosphere® u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym.
Zorginstituut Nederland 2021 ⁴⁵	W leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.	Zorginstituut Nederland rekomenduje finansowanie produktu Trixeo Aerosphere® w analizowanym wskazaniu z uwagi na brak dodatkowych kosztów względem terapii skojarzonej produktem dwuskładnikowym Bevespi® i budezonidem.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Department of Health and Aged Care	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBS ⁴⁶	≥1 ciężkie zaostrzenie POChP wymagające hospitalizacji lub ≥2 umiarkowane zaostrzenia POChP w ciągu ostatnich 12 mies. z istotnymi objawami pomimo regularnego stosowania LAMA/LABA lub ICS/LABA; pacjent stabilny na LABA, LAMA i ICS.	Dostępny Breztri Aerosphere®.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH ⁴⁷	Długotrwałe leczenie podtrzymujące w celu zmniejszenia zaostrzeń POChP i łagodzenia objawów u pacjentów z POChP, w tym przewlekłego zapalenia oskrzeli i/lub rozedmy płuc.	Pozytywna rekomendacja dla refundacji Breztri Aerosphere® na zasadach podobnych do połączenia flutykazon/umeclidynium/wilanterol. Lek nie powinien być droższy niż najtańsze połączenie ICS/LABA/LAMA w 1 inhalatorze.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Aktualnie produkt Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium) nie jest refundowany w Polsce.⁴⁰

Podstawowymi lekami w leczeniu objawowym POChP są leki rozkurczające oskrzela: B2-mimetyki wziewne (długo działające [LABA] i krótko działające [SABA]), leki przeciwcholinergiczne wziewne (długo działające [LAMA], krótko działające [SAMA]), teofilina. Można stosować także glikokortykosteroidy wziewne oraz roflumilast.²

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych⁴⁰ obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc są następujące substancje czynne:

- 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe (poziom odpłatności - ryczałt):
 - formoterol,
 - salmeterol,
- 199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach (poziom odpłatności - ryczałt):
 - budezonid/formoterol,
 - flutykazon/salmeterol,
- 199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach (poziom odpłatności - ryczałt lub 30%):
 - beklometazon/formoterol,
 - budezonid/formoterol,
 - flutykazon/salmeterol,
- 199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach (poziom odpłatności - ryczałt):
 - beklometazon/formoterol,
 - budezonid/formoterol,

- flutykazon/salmeterol,
- 199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi (poziom odpłatności - 30%):
 - beklometazon/formoterol/glikopironium,
 - flutykazon/wilanterol/umeklidynium,
- 200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole (poziom odpłatności - ryczałt):
 - budezonid,
 - cyklezonid,
 - flutykazon,
 - mometazon,
- 200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w niskich dawkach (poziom odpłatności - ryczałt):
 - budezonid,
- 200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach (poziom odpłatności - ryczałt):
 - budezonid,
 - flutykazon,
- 200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach (poziom odpłatności - ryczałt):
 - budezonid,
 - flutykazon,
- 201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe (poziom odpłatności - ryczałt lub 30%):
 - glikopironium,
 - tiotropium,
 - umeklidynium,
- 201.3, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu (poziom odpłatności - 30%):
 - indakaterol/glikopironium,
 - olodaterol/tiotropium,
 - umeklidynium/wilanterol,
- 203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu (poziom odpłatności - ryczałt):
 - teofilina,

- 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych (poziom odpłatności - 30%):
 - montelukastum.

Dodatkowo, w leczeniu obturacyjnych chorób płuc w ramach wskazania pozarejestacyjnego refundowany jest także prednizon (82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison, poziom odpłatności - ryczałt).

Ze względu na znaczną liczbę refundowanych leków w wymienionych powyżej grupach limitowych (198.0, 199.1, 199.2, 199.3, 199.4, 200.1, 200.2, 200.3, 200.4, 201.2, 201.3, 203.0, 204.0), w niniejszej analizie przedstawiono informacje dotyczące leków stanowiących podstawę limitu w powyższych grupach limitowych (patrz rozdz. 7). Dodatkowo przedstawiono warunki refundacji dla prednizonu stosowanego w ramach grupy limitowej 82.5.

Wykaz pozostałych technologii medycznych stosowanych w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc wraz z poziomem finansowania przedstawiono w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia oraz w dołączonym do Analizy ekonomicznej i Analizy wpływu na budżet pliku Excel (arkusz „Koszty leków”).

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.⁴⁸

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”⁴⁹

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Ocenianą interwencję stanowi produkt Trixeo Aerosphere®, który zawiera budezonid (ICS), formoterol (LABA) oraz glikopironium (LAMA). Produkt ten jest wskazany w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS+LABA lub skojarzeniem LABA+LAMA.³⁹

Zgodnie ze ścieżką leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc przedstawioną w najnowszych wytycznych GOLD z 2022 roku w przypadku pacjentów z uporczywą dusznością lub ograniczeniem wysiłkowym podczas leczenia LABA/ICS **można rozpocząć terapię potrójną LABA, LAMA i ICS** (alternatywnie, należy rozważyć **zamianę LABA i ICS na LABA i LAMA**), natomiast u pacjentów, u których wystąpią dalsze zaostrzenia podczas terapii LABA/LAMA, zaleca się dwie alternatywne ścieżki:

- **rozszerzenie terapii do LABA, LAMA i ICS** (jeśli liczba eozynofili we krwi ≥ 100 komórek/ μl);
- **dobudowanie roflumilastu lub azytromycyny** (jeśli liczba eozynofili we krwi < 100 komórek/ μl).³

W Polsce refundowane są poszczególne składowe produktu Trixeo Aerosphere® (budezonid, formoterol, glikopironium), produkty dwuskładnikowe zawierające w jednym inhalatorze zarówno ICS/LABA (budezonid/formoterol, beklometazon/formoterol, flutykazon/salmeterol), jak i LABA/LAMA (indakaterol/glikopironium, olodaterol/tiotropium, wilanterol/umeklidynium), a także produkty trójskładnikowe ICS/LABA/LAMA (Trimbow® - beklometazon/formoterol/glikopironium oraz Trelegy Ellipta® - flutykazon/wilanterol/umeklidynium) (patrz rozdz. 3.2.5).⁴⁰

W związku z powyższym, lek Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium) wybiorą głównie chorzy dotychczas nieskutecznie leczeni połączeniem budezonid i formoterol (ICS i LABA) oraz formoterol i glikopironium (LABA i LAMA). Mając na uwadze obecnie refundowane leki, u chorych nieskutecznie leczonych za pomocą połączenia budezonid i formoterol (ICS i LABA) możliwe jest dołączenie glikopironium, tiotropium, umeklidynium, przy czym najczęściej wybierane jest tiotropium i glikopironium, a w przypadku chorych nieskutecznie leczonych połączeniem formoterol i glikopironium (LABA i LAMA) możliwe jest dołączenie budezonidu, beklometazonu, cyklezonidu, flutykazonu, mometazonu, przy czym najczęściej stosowany jest budezonid i beklometazon (Tab. 22).⁵⁰

Liczba sprzedanych PDD wskazuje, że to cyklezonid jest najczęściej stosowanym kortykosteroidem wziewnym, jednak mając na uwadze wskazanie rejestracyjne produktu Alvesco (astma, bez POChP) oraz przyjętą PDD dla astmy (brak danych dla POChP, zazwyczaj PDD w POChP jest wyższa niż w astmie),⁵¹ zdecydowano wykluczyć terapię z udziałem cyklezonidu z grona najczęściej stosowanych terapii trójlekowych, stanowiących potencjalne komparatory dla Trixeo Aerosphere®.

W związku z powyższym uznano, że najbardziej odpowiednim komparatorem dla Trixeo Aerosphere® będzie dowolne¹ połączenie:

- **budezonidu, formoterolu i glikopironium;**
- **budezonidu, formoterolu i tiotropium;**
- **beklometazonu, formoterolu i glikopironium.**

W ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet dodatkowo uwzględniono ICS/LABA/LAMA (1 inhalator), ICS/LABA+LAMA (2 inhalatory), LABA/LAMA+ICS (2 inhalatory), ICS+LABA+LAMA (3 inhalatory; jedyny preparat połączony ICS/LABA/LAMA w 1 inhalatorze zaadresowano już wyżej), w skład których wchodzi wszystkie leki dostępne w ramach wykazu leków refundowanych⁴⁰ wskazane w leczeniu POChP (bez postaci płynnych do nebulizacji), jak również ICS, LABA i LAMA (wszystkie możliwe połączenia, tj. 1, 2 lub 3 inhalatory), przy założeniu struktury rynku oszacowanej na podstawie [REDACTED]

Tab. 22. Wartość refundacji, liczba sprzedanych opakowań i PDD w okresie styczeń-czerwiec 2022 roku leków stosowanych dodatkowo w przypadku nieskuteczności budezonidu w skojarzeniu z formoterolem oraz formoterolu w skojarzeniu z glikopironium.

Nieskuteczne	Rozszerzenie terapii	Liczba opakowań	Liczba opakowań, %	Wartość refundacji, PLN	Wartość refundacji, %	Liczba sprzedanych PDD	Liczba sprzedanych PDD, %
FOR+BUD	glikopironium	52 527	7%	4 873 570	13%	1 575 810	13%
	tiotropium	638 822	90%	30 959 063	83%	10 070 730	83%
	umeklidinium	16 344	2%	1 502 874	4%	490 320	4%
FOR+GLI	budezonid ^{*,**} , w tym BUD/FOR	962 831	49%	70 244 449	36%	28 320 490	31%
	beklometazon, w tym BEK/FOR, BEK/FOR/GLI	457 130	23%	76 695 099	39%	20 570 850	23%
	cyklezonid	327 132	17%	40 876 014	21%	36 606 450	40%
	flutykazon ^{**}	223 468	11%	9 549 639	5%	5 510 337	6%
	mometazon	2 337	0,1%	160 463	0,1%	140 220	0,2%

* tylko opakowania ze wskazaniem refundacyjnym w leczeniu POChP; ** bez postaci płynnych do nebulizacji.

5 Efekty zdrowotne

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

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

Zgodnie z wytycznymi *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* dotyczącym oceny terapii w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc pierwszorzędowy punkt końcowy powinien uwzględniać FEV₁ jako miarę czynności płuc i mierzyć korzyść w zakresie objawów choroby. Należy wykazać istotną korzyść w odniesieniu do obu punktów końcowych, FEV₁ i objawów choroby.⁵²

Biorąc pod uwagę powyższe, a także po uwzględnieniu punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych, w ramach analizy klinicznej wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- ocena skuteczności:
 - zaostrzenia POChP (częstość zaostrzeń, czas do pierwszego zaostrzenia, odsetek pacjentów z zaostrzeniem),
 - zmiana wartości FEV₁,
 - zmiana zużycia leków doraźnych,
 - ocena objawów choroby,
 - jakość życia;
- ocena bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane,
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
 - poważne zdarzenia niepożądane,
 - poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,

- zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pozwalające na ocenę efektywności praktycznej Trixeo Aerosphere®, bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również badania bez grupy kontrolnej).

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.

W niniejszej analizie jako komparatory dla produktu leczniczego Trixeo Aerosphere® w analizowanym wskazaniu wybrano dowolne połączenie¹ budezonidu, formoterolu i glikopironium, budezonidu, formoterolu i tiotropium oraz beklometazonu, formoterolu i glikopironium (patrz rozdz. 4.1).

W ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet dodatkowo uwzględniono ICS/LABA/LAMA (1 inhalator), ICS/LABA+LAMA (2 inhalatory), LABA/LAMA+ICS (2 inhalatory), ICS+LABA+LAMA (3 inhalatory), w skład których wchodzi wszystkie leki dostępne w ramach wykazu leków refundowanych⁴⁰ wskazane w leczeniu POChP (bez postaci płynnych do nebulizacji), jak również ICS, LABA i LAMA (wszystkie możliwe połączenia, tj. 1, 2 lub 3 inhalatory), przy założeniu struktury rynku oszacowanej na podstawie [REDACTED]

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.
Interwencja (I)	Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium, AstraZeneca AB).
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • Budezonid, formoterol i glikopironium - dowolne połączenie¹, • budezonid, formoterol i tiotropium - dowolne połączenie¹, • beklometazon, formoterol i glikopironium - dowolne połączenie¹.
Komparator (C ₁)	<ul style="list-style-type: none"> • ICS/LABA/LAMA (1 inhalator), • ICS/LABA+LAMA (2 inhalatory), • LABA/LAMA+ICS (2 inhalatory), • ICS+LABA+LAMA (3 inhalatory), • ICS, LABA i LAMA (wszystkie możliwe połączenia, tj. 1, 2, 3 inhalatory).*
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaostrzenia POChP (częstość zaostrzeń, czas do pierwszego zaostrzenia, odsetek pacjentów z zaostrzeniem), • zmiana wartości FEV₁, • zmiana zużycia leków doraźnych, • ocena objawów choroby, • jakość życia.

Kryterium	Charakterystyka
	Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane,• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,• poważne zdarzenia niepożądane,• poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,• zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• Efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną,• opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA,• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

* przy uwzględnieniu struktury rynku zgodnie z [REDACTED]

7 Aneks

7.1 Refundowane technologie medyczne


Tab. 24. Leki stosowane w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, stanowiące podstawę limitu w grupach limitowych 198.0, 199.1, 199.2, 199.3, 199.4, 200.1, 200.2, 200.3, 200.4, 201.2, 201.3, 203.0, 204.0 oraz warunki refundacji dla prednizonu stosowanego w ramach grupy limitowej 82.5 (leku refundowanego w leczeniu obturacyjnych chorób płuc jako wskazaniu pozarejestacyjnym).⁴⁰

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Grupa limitowa: 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe									
Formoteroli fumaras	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 kaps.	05909990937981	96,11	100,92	114,47	114,47	ryczałt	6,40
Grupa limitowa: 199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach									
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Fluticomb, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę odmierzoną	1 inhalator 120 dawek	05909991403898	57,12	59,98	70,48	70,48	ryczałt	3,20
Grupa limitowa: 199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach									
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	05906720534670	71,28	74,84	86,82	86,82	ryczałt	3,20
Grupa limitowa: 199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach									
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	05906720534687	85,86	90,15	103,16	103,16	ryczałt	3,20
Grupa limitowa: 199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi									
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras + Glycopyrronii bromidum	Trimbow, aerozol inh., roztwór, 87+5+11 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. a 180 daw.	08025153008156	270,81	284,35	303,96	303,96	30%	91,19
Grupa limitowa: 200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole									



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclesonidum	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj. 120 daw.	05909990212064	123,12	129,28	144,24	144,24	ryczałt	12,80
Grupa limitowa: 200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach									
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909990445615	52,22	54,83	64,81	64,81	ryczałt	3,20
Grupa limitowa: 200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach									
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909990445714	45,25	47,51	56,76	56,76	ryczałt	3,20
Grupa limitowa: 200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach									
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	05909990445813	65,39	68,66	80,03	80,03	ryczałt	3,20
Grupa limitowa: 201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe									
Tiotropii bromidum	Bratus, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 10 µg/dawkę dostarczaną	30 szt. + 1 inhalator	05909991299545	85,31	89,58	102,56	102,56	ryczałt*	3,20
Tiotropii bromidum	Bratus, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 10 µg/dawkę dostarczaną	30 szt. + 1 inhalator	05909991299545	85,31	89,58	102,56	102,56	30%**	30,77
Grupa limitowa: 201.3, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu									
Indacaterolum + Glycopyrronii bromidum	Ultibro Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 85+43 µg	30 szt. + inhal.	05909991080921	149,69	157,17	173,53	173,53	30%	52,06
Grupa limitowa: 203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu									
Theophyllinum	Theospirex retard 300 mg, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990261215	8,41	8,83	11,98	11,98	ryczałt	4,00
Grupa limitowa: 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych									
Montelukastum	Asmenol, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990670758	16,52	17,35	22,31	22,31	30%	6,69
Grupa limitowa: 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison									
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60	29,60	ryczałt	5,33

* zakres wskazań objętych refundacją: Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV₁ < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową; ** zakres wskazań objętych refundacją: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Spis rysunków

Rys. 1. Test CAT. ⁷	14
Rys. 2. Klasyfikacja przewlekłej obturacyjnej choroby płuc na podstawie nasilenia objawów i ryzyka zaostrzeń według GOLD. ⁶	16
Rys. 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa przeżycia chorych z POChP w zależności od płci. ¹⁴	20
Rys. 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa przeżycia chorych z POChP w zależności od wieku. ¹⁴	20
Rys. 5. 1-letnie, 3-letnie i 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia chorych z POChP w zależności od płci. ¹⁴	21
Rys. 6. Rozkład wieku pacjentów z POChP w Polsce zgodnie z danymi NFZ z 2018 roku. ¹⁴ .	27
	42

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja ciężkości obturacji u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (u chorych z $FEV_1/FVC < 0,70$). ³	5
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	8
Tab. 3. Klasyfikacja ciężkości obturacji u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (u chorych z $FEV_1/FVC < 0,70$). ³	13
Tab. 4. Kwestionariusz <i>Modified British Medical Research Council</i> (mMRC). ³	13
Tab. 5. Główne czynniki ryzyka przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. ¹⁰	16
Tab. 6. Liczba wszystkich rozpoznań J43.9, J44, J44.0, J44.8, J44.9 w latach 2010-2015. .	25
Tab. 7. Liczby pacjentów z POChP (chorobowość, zapadalność, liczba zgonów) w kolejnych latach w Polsce. ¹⁴	26
Tab. 8. Współczynniki chorobowości, zapadalności i umieralności na POChP zgodnie z danymi NFZ. ¹⁴	27
Tab. 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	36
	41
	42
Tab. 12. Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku	43
Tab. 13. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją. ...	44
Tab. 14. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	45
Tab. 15. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	46
Tab. 16. Działania niepożądane według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów.	48
Tab. 17. Wnioskowany sposób finansowania.	50
Tab. 18. Wnioskowane wskazanie.....	50
Tab. 19. Wnioskowana cena Trixeo Aerosphere® (dane Wnioskodawcy).....	51
Tab. 20. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.	53
Tab. 21. Rekomendacje refundacyjne dla Trixeo Aerosphere® w analizowanym wskazaniu.	76
Tab. 22. Wartość refundacji, liczba sprzedanych opakowań i PDD w okresie styczeń-czerwiec 2022 roku leków stosowanych dodatkowo w przypadku nieskuteczności budezonidu w skojarzeniu z formoterolem oraz formoterolu w skojarzeniu z glikopironium.....	83
Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	86
Tab. 24. Leki stosowane w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, stanowiące podstawę limitu w grupach limitowych 198.0, 199.1, 199.2, 199.3, 199.4, 200.1, 200.2, 200.3, 200.4, 201.2, 201.3, 203.0, 204.0 oraz warunki refundacji dla prednizonu stosowanego w ramach grupy limitowej 82.5 (leku refundowanego w leczeniu obturacyjnych chorób płuc jako wskazaniu pozarejestracyjnym). ⁴⁰	88

Bibliografia

- ¹ Program Polityki Zdrowotnej. Ogólnopolski program edukacyjny dotyczący przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Warszawa, czerwiec 2017.
- ² Pierzchała W, Niżankowska-Mogilnicka E, Gajewski P, Mejza F. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP). Data aktualizacji: 13 sierpnia 2021. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.6>. [dostęp 16.08.2022 r.].
- ³ GOLD 2022. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2022 Report. file:///C:/Users/eslomska/Downloads/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf [dostęp 16.08.2022 r.].
- ⁴ Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
- ⁵ ICD-10. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych. <http://lista.icd10.pl/> [dostęp 16.08.2022 r.].
- ⁶ Mejza F, Śliwiński P. Postępowanie w POChP. Omówienie raportu GOLD 2022. Cz. 2. Objawy, rozpoznawanie i klasyfikacja. Na podstawie: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2022 Report. 09.08.2022. Med. Prakt., 2022; 3: 28-38. <https://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/pochp/303561,postepowanie-w-pochp-omowienie-raportu-gold-2022-cz-2-objawy-rozpoznawanie-i-klasyfikacja> [dostęp 16.08.2022 r.].
- ⁷ Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J. 2009 Sep;34(3):648-54.
- ⁸ Test oceniający POChP (COPD Assessment Test™, CAT) online. <https://www.catestonline.org/patient-site-polish.html> [dostęp 16.08.2022 r.].
- ⁹ Kałucka S. Najnowsze wytyczne postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc na rok 2019/2020 - GOLD 2019/2020. Część I. Epidemiologia, etiologia, rozpoznanie. Geriatria 2020; 14: 5-15.
- ¹⁰ Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Pneumonologia i Alergologia Polska. https://journals.viamedica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/viewFile/PiAP.2014.0030/26838 [dostęp 16.08.2022 r.].
- ¹¹ CEESTAHC. Przewlekła obturacyjna choroba płuc. Raport. Kraków 2018.
- ¹² Mapy Potrzeb Zdrowotnych. Wnioski i rekomendacje. Ministerstwo Zdrowia. https://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4_old_0212/2018/05/uklad_oddechowy_20180531.pdf [dostęp 09.09.2022 r.].
- ¹³ Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, Hartley BF, Martinez FJ, Newby DE, Pragman AA, Vestbo J, Yates JC, Niewoehner DE; SUMMIT Investigators. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Jul 1;198(1):51-57.
- ¹⁴ Analizy Problemów Zdrowotnych. Przewlekła obturacyjna choroba płuc. https://analizy.mz.gov.pl/app_direct/pochp/#tab-5709-1 [dostęp 16.08.2022 r.].
- ¹⁵ Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, Nair H, Gasevic D, Sridhar D, Campbell H, Chan KY, Sheikh A, Rudan I; Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 2015 Dec;5(2):020415. doi: 10.7189/jogh.05-020415.

- ¹⁶ GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1736-1788.
- ¹⁷ World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Key facts. 20 May 2022. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) [dostęp 16.08.2022 r.].
- ¹⁸ World Health Organization. The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [dostęp 13.09.2022 r.].
- ¹⁹ Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006 Sep;28(3):523-32.
- ²⁰ European Lung Foundation. POChP. <https://europeanlung.org/pl/information-hub/lung-conditions/pochp/> [dostęp 16.08.2022 r.].
- ²¹ Górecka D, Jassem E, Pierzchała W, Śliwiński P. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 3: 220-254.
- ²² Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005 Nov 26;366(9500):1875-81.
- ²³ Jassem E. Chory na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) w opiece lekarza rodzinnego. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82, supl. 2: 11-2.
- ²⁴ Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, Kuca P, Zielinski J. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax*. 2008 May;63(5):402-7.
- ²⁵ Niepsuj G, Kozielski J, Niepsuj K, et al. Przewlekła obturacyjna choroba płuc wśród mieszkańców Zabrze. *Wiad Lek.* 2002;55(supl. 1):354-9.
- ²⁶ Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Buist AS, et al. Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region--results from the BOLD study in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2007;117(9):402-10.
- ²⁷ Siatkowska H., Kozielski J., Ziara D. Chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 2: 112-120
- ²⁸ Jassem E., Górecka D., Krakowiak P., Kozielski J., Słomiński M., Krajnik M., Fal A.M. Zintegrowana opieka medyczna u chorych na zaawansowaną przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. *Pneumonol Alergol Pol* 2010; 78, 2: 126-132.
- ²⁹ Nowicka A. Stopień zaawansowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuca aktywność procesu apoptozy w układzie oddechowym. Rozprawa doktorska. Poznań 2012. <http://www.wbc.poznan.pl/Content/242823/PDF/index.pdf> [dostęp 16.08.2022 r.].
- ³⁰ Mejza F., Niżankowska-Mogilnicka E., Kurzawa R., Górski P., Wirkijowski B., Jaeschke R. Outpatients specialist care of chronic obstructive pulmonary disease patients In Poland--results of the KOMPAS study. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 507-516.
- ³¹ Kantar Public dla Głównego Inspektoratu Sanitarnego. Raport z ogólnopolskiego badania ankietowego na temat postaw wobec palenia tytoniu. Październik 2017.
- ³² Analizy problemów zdrowotnych. Przewlekła obturacyjna choroba płuc. Charakterystyka choroby. https://analizy.mz.gov.pl/app_direct/pochp/#tab-5709-1 [dostęp 16.08.2022 r.].
- ³³ Nici L, Mammen MJ, Charbek E, Alexander PE, Au DH, Boyd CM, Criner GJ, Donaldson GC, Dreher M, Fan VS, Gershon AS, Han MK, Krishnan JA, Martinez FJ, Meek PM, Morgan M, Polkey MI, Puhon MA, Sadatsafavi M, Sin DD, Washko GR, Wedzicha JA, Aaron SD. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 1;201(9):e56-369.
- ³⁴ Jean Bourbeau, Mohit Bhutani, Paul Hernandez, Shawn D. Aaron, Meyer Balter, Marie-France Beaulac, Anthony D'Urzo, Roger Goldstein, Alan Kaplan, François Maltais, Don D. Sin & Darcy D.

Marciniuk (2019): Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline on pharmacotherapy in patients with COPD - 2019 update of evidence, Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine, DOI: 10.1080/24745332.2019.1668652.

³⁵ NICE. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline [NG115]. Published date: 05 December 2018. Last updated: 26 July 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/Recommendations#managing-stable-copd> [dostęp 16.08.2022 r.].

³⁶ Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 2014; 82,3: 227-263.

³⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Trelegy Elipta (fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące przewlekłej obturacyjnej choroby płuc stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym B2-agonistą. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4330.11.2018. Data ukończenia: 18 października 2018 r.

³⁸ Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności Centrali. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za 2019 rok, styczeń-sierpień 2020, 2020 rok oraz styczeń-sierpień 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/4,strona.html> [dostęp 16.08.2022 r.].

³⁹ Trixeo Aerosphere. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trixeo-aerosphere-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 16.08.2022 r.].

⁴⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.

⁴¹ Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2021 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2022 r. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210001690> [dostęp 16.08.2022 r.].

⁴² Scottish Medicines Consortium (SMC). Trixeo Aerosphere. 2021. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/formoterol-fumarate-dihydrateglycopyrroniumbudesonide-trixeo-aerosphere-abb-smc2321/> [dostęp 16.08.2022 r.].

⁴³ National Centre for Pharmacoeconomics NCPE Ireland. <https://www.ncpe.ie/drugs/formoterol-fumarate-dihydrate-glycopyrronium-budesonide-trixeo-aerosphere-hta-id-21015/> [dostęp 16.08.2022 r.].

⁴⁴ Haute Autorité de Santé (HAS). Trixeo Aerosphere. 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/trixeo_aerosphere_100321_summary_ct18988.pdf; https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19541_TRIXEO_PIS_INS_AVIS%20def_CT19541.pdf [dostęp 16.08.2022 r.].

⁴⁵ Zorginstituut Nederland. Trixeo Aerosphere. 2021. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/02/22/gvs-advies-trixeo-aerosphere> [dostęp 16.08.2022 r.].

⁴⁶ The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/12672Y> [dostęp 16.08.2022 r.].

⁴⁷ Canadian Journal of Health Technologies. September 2021;1 (9). CADTH Reimbursement Recommendation: Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Dihydrate (Breztri Aerosphere). <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0675%20Breztri%20Aerosphere%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf> [16.08.2022 r.].

⁴⁸ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. 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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

⁴⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, 2016.

⁵⁰ Narodowy Fundusz Zdrowia. Raport refundacyjny. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń - czerwiec 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8256.html> [dostęp: 13.09.2022 r.].

⁵¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego. Alvesco.
http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Alvesco_are_inha_roz_160.pdf,
http://leki.urpl.gov.pl/files/Alvesco80_aerolin_80mcg.pdf [dostęp 16.08.2022 r.].

⁵² The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. London, 19 May 1999. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the chronic treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-clinical-investigation-medicinal-products-chronic-treatment-patients-chronic_en.pdf [dostęp 16.08.2022 r.].