Trimbow® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, wrzesień 2024 (aktualizacja marzec 2025)

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Konsultacje

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Zamawiający

[redacted]

Informacje dodatkowe

Dokument poprawiony i zaktualizowany w związku z pismem AOTMiT OT.423.0.2.2025.4.PB z dnia 7 marca 2025 r.

HealthQuest

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **4**

Streszczenie **6**

1 Cel analizy **8**

2 Problem zdrowotny **9**

2.1 Definicja problemu zdrowotnego 9

2.2 Etiologia i patogeneza 9

2.2.1 Patogeneza 9

2.2.2 Czynniki ryzyka 10

2.2.3 Fenotypy astmy 10

2.3 Rozpoznawanie 11

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 14

2.4.1 Obraz kliniczny 14

2.4.2 Przebieg naturalny 18

2.4.3 Powikłania 19

2.4.4 Rokowanie 19

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą 19

2.6 Aktualne postępowanie medyczne 20

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne 27

3 Interwencja **32**

3.1 Charakterystyka interwencji 32

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii 32

3.1.2 Zarejestrowane wskazania 33

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania 33

3.1.4 Mechanizm działania 33

3.1.5 Przeciwwskazania 34

3.1.6 Przedawkowanie 34

3.1.7 Działania niepożądane 34

3.1.8 Kompetencje personelu medycznego 37

3.2 Status refundacyjny w Polsce 38

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla Trimbow® 38

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla Trimbow® 40

3.5 Rekomendacje refundacyjne 40

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT 40

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych 41

4 Technologie opcjonalne **44**

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania 44

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce 45
4.3 Tiotropium 49
4.3.1 Zarejestrowane wskazania 49
4.3.2 Dawkowanie i sposób podania 50
4.3.3 Mechanizm działania 50
4.3.4 Przeciwwskazania 50
4.3.5 Przedawkowanie 50
4.3.6 Działania niepożądane 51
4.3.7 Kompetencje personelu medycznego 52
4.4 Beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny 52
4.4.1 Zarejestrowane wskazania 54
4.4.2 Dawkowanie i sposób podania 54
4.4.3 Mechanizm działania 55
4.4.4 Przeciwwskazania 55
4.4.5 Przedawkowanie 55
4.4.6 Działania niepożądane 56
4.4.7 Kompetencje personelu medycznego 58
4.5 Indakaterol + Glikopironium bromek + Mometazonu furoinian 58
4.5.1 Zarejestrowane wskazania 60
4.5.2 Dawkowanie i sposób podania 60
4.5.3 Mechanizm działania 60
4.5.4 Przeciwwskazania 61
4.5.5 Przedawkowanie 61
4.5.6 Działania niepożądane 61
4.5.7 Kompetencje personelu medycznego 62
5 Efekty zdrowotne 64
6 Rodzaj i jakość dowodów 66
7 Podsumowanie 67
Spis rysunków 69
Spis tabel 70
Bibliografia 72

Wykaz skrótów i akronimów

ANN	alergiczny nieżyt nosa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	Walijska agencja HTA – All Wales Medicines Strategy Group
BD	Lek rozszerzający oskrzela (ang. *Bronchodilator*)
BDP	beklometazonu dipropionian
DPI	Inhalator suchego proszku (ang. *dry-powder inhaler*)
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DALY	Wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. *disability adjusted life-years*)
FEV_1	Natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second)*
FF	formoterol
FVC	Natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*)
G	glikopironium
G-BA	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Globalna Inicjatywa na rzecz Astmy (ang. *Global Initiative for Asthma*)
GKS	Glikokortykosteroidy
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Francuska agencja HTA – Haute Authorite de Sante
HD	Wysoka dawka (ang. *High dose*)
HFA	Propelent hydrofluoroalkanowy (ang. *Hydrofluoroalkane propellant*)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
ICS	Kortykosteroidy wziewne (ang. *Inhaled Corticosteroids*)
IQWIG	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LABA	długo działające beta-mimetyki (ang. *long-acting beta-agonist*)
LAMA	długo działające leki antymuskarynowe (ang. *long-acting muscarinic antagonists*)
LTRA	antagonista receptora leukotrienowego (ang. *leukotriene receptor antagonist*)
MART	Terapia podtrzymująca i doraźna (ang. *Maintenance and reliever therapy*)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
NNO	nieswoistej nadreaktywności oskrzeli (ang. *bronchial hyperresponsiveness*)
OCS	Doustne kortykosteroidy (ang. *Oral corticosteroids)*

$PaCO_2$	ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla (ang. *partial pressure of carbon dioxide*)
PaO_2	ciśnienie parcjalne tlenu (ang. *partial pressure of oxygen*)
PBS	Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (ang. *Peak expiratory flow*)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. population, intervention, comparison, outcomes, study)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
pMDI	Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *pressurized metered-dose inhaler*)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*)
SABA	Krótko działający agoniści beta-2 (ang. *Short-acting Beta-2 Agonists*)
SaO_2	saturacja (stopień wysycenia tlenem hemoglobiny krwi tętniczej) (ang. *oxygen saturation*)
SIT	swoista immunoterapia alergenowa,
SMC	Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium
WN	wartość należna
YLL	Utracone lata życia (ang. *years of life lost*)
ZN	Niderlandzka agencja HTA – Zorginstituut Nederland

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowaniem w ramach środków publicznych Trimbow® pMDI (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 172 µg + 5 µg + 9 µg) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

Problem zdrowotny

Astma jest chorobą heterogenną, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Definiuje się ją na podstawie występujących w wywiadzie objawów ze strony układu oddechowego, takich jak świszczący oddech, duszność, ucisk w klatce piersiowej i kaszel, które zmieniają się w czasie i nasileniu, wraz ze zmiennym ograniczeniem przepływu powietrza wydechowego [GINA 2024].

Epidemiologia

Według szacunków GBD w Polsce na astmę chorowało w 2017 roku 4 917 osób na 100 tys. ludności, czyli 1,9 mln osób, a wskaźnik umieralności wynosił 12 osób na 1 mln ludności. Liczba osób chorych w Polsce w 2017 była niższa niż w 1990 roku —w przypadku kobiet różnica wyniosła 37,4 tys. (spadek o 3,5%), a w przypadku mężczyzn 151,6 tys. (spadek o 15%) [NFZ Astma].

Metody leczenia

Pacjentom przypisuje się jeden z 5 stopni leczenia, w zależności od oceny ciężkości choroby i aktualnego poziomu kontroli astmy. W trakcie systematycznych badań, terapia dostosowywana jest w do obecnego stanu chorego poprzez dodanie lub odejmowanie odpowiednich leków (zależnie od stopnia leczenia, do osiągnięcia kontroli astmy wybierany jest jeden lub więcej preparatów). Do podstawowych leków należą ICS – wziewne glikokortykosteroidy (ang. inhaled corticosteroid) oraz leki rozszerzające oskrzela – głównie LABA - długo działające beta-mimetyki (ang. long-acting beta-agonist). Dodanie leków z grupy antaganistów receptowór muskarynowych (w tym LAMA - długo działające leki antymuskarynowe (ang. long-acting muscarinic antagonists)), jest zalecane pacjentom z grupy 5 wg GINA.

Sytuacja refundacyjna

W chwili obecnej lek Trimbow® (172 µg + 5 µg + 9 µg) w postaci aerozolu inhalacyjnego nie jest refundowany.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorsli pacjenci z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi Trimbow® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 172 µg + 5 µg + 9 µg), aerozol inhalacyjny;
- (C) komparatory, do których należy:

- beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny w dawce 172 mikrogramy + 5 mikrogramów pMDI oraz tiotropium;
- mometazonu furoinian + indakaterol + glikopironium bromek w dawce 136 mikrogramów + 114 mikrogramów + 58 mikrogramów

- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
  - z zakresu skuteczności klinicznej:
    - zmiana FEV_1;
    - częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń;
    - zmiana PEF;
    - czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia;
  - działania niepożądane;
  - cięzkie działania niepożądane.
- (S) typ badań, tj.:
  - Opracowania pierwotne:
    - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku – badania obserwacyjne.
  - Opracowania wtórne:
    - przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.
  - Badania efektywności praktycznej:
    - jakiekolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowaniem w ramach środków publicznych Trimbow® pMDI (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 172 µg + 5 µg + 9 µg) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *Population, intervention, comparison, outcomes, study type*) w odniesieniu do zastosowania beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium w docelowej populacji chorych:

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

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

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *Practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *Health technology assessment*, HTA);
- prezentację 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;
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Astma jest chorobą heterogenną, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Definiuje się ją na podstawie występujących w wywiadzie objawów ze strony układu oddechowego, takich jak świszczący oddech, duszność, ucisk w klatce piersiowej i kaszel, które zmieniają się w czasie i nasileniu, wraz ze zmiennym ograniczeniem przepływu powietrza wydechowego [GINA 2024].

Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision; ICD-10) astma klasyfikowana jest pod kodem J45, a stan astmatyczny – J46 [ICD-10 2019].

Tab. 1. Klasyfikacja astmy oskrzelowej zgodnie z kryteriami ICD-10.

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

2.2 Etiologia i patogeneza

2.2.1 Patogeneza

W patogenezie astmy udział biorą komórki takie jak mastocyty, eozynofile, limfocyty T, komórki dendrytyczne, makrofagi i neutrofile, które uwalniają mediatory reakcji zapalnej. Do substancji tych należą art. chemokiny, leukotrieny cysteinylowe, IL-1, TNF-α, GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów, ang. *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) oraz interleukiny wytwarzane przez limfocyty Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, histamina, tlenek azotu, prostaglandyny). Przewlekły stan zapalny toczący się w obrębie oskrzeli powoduje uszkodzenie nabłonka dróg oddechowych, przerost gruczołów śluzowych zlokalizowanych w błonie podśluzowej, nadprodukcję śluzu, włóknienie podnabłonkowe i nasilenie angiogenezy. Zmiany te związane są z kolei z przerostem mięśni gładkich oskrzeli, jak również zmianami w macierzy pozakomórkowej, włączając modyfikacje składu i struktury białek i proteoglikanów wypełniających przestrzeń międzykomórkową. Skutkiem opisanych zmian jest zwiększenie grubości i usztywnienie ścian oskrzeli upośledzające zarówno zdolność do skurczu jak i rozkurczu. Proces ten, zachodzący często jeszcze przez zaobserwowaniem pierwszych objawów astmy, określany jest remodelingiem i jest zmianą nieodwracalną. Zależy on także od stopnia ciężkości choroby – zwykle im cięższa astma, tym bardziej intensywny remodeling [Balińska-Miśkiewicz 2009].

Istotnym aspektem patogenezy astmy oskrzelowej jest także, związana z aktywacją apoptozy i upośledzeniem procesów naprawczych, podatność nabłonka dróg oddechowych na uszkodzenia. Mogą one być spowodowane przez cytotoksyczne działanie mediatorów powstających w wyniku reakcji atopowej lub przez czynniki środowiskowe (art. zanieczyszczenia powietrza, palenie tytoniu, infekcje wirusowe). Wskutek działania wymienionych czynników nabłonek wytwarza nadmierną ilość cytokin o profilu Th2 (art. Il-4, Il-5, Il-13), czynniki wzrostu oraz białka szoku termicznego, powodujące rozwój stanu zapalnego i wystąpienie objawów astmy. Wspomniane upośledzenie procesów naprawczych powoduje z kolei, iż zapoczątkowany proces zapalny uzyskuje charakter przewlekły i stanowi źródło procesu remodelingu drzewa oskrzelowego [Balińska-Miśkiewicz 2009].

2.2.2 Czynniki ryzyka

Do rozwoju astmy oskrzelowej dochodzi w wyniku współdziałania czynników środowiskowych i obecności predyspozycji genetycznych. Do najważniejszych wrodzonych czynników ryzyka rozwoju tej choroby należy tzw. Atopia (genetycznie uwarunkowana predyspozycja do nadprodukcji immunoglobulin E skierowanych przeciwko alergenom środowiskowym), jak również obecność genów predysponujących do nadreaktywności oskrzeli. Do środowiskowych czynników ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej należą: alergeny zewnątrzpochodne (pyłki traw, drzew i zarodniki grzybów pleśniowych), alergeny wewnątrzpochodne (roztocze kurzu domowego, alergeny zwierząt domowych, zarodniki grzybów pleśniowych), dym tytoniowy, czynniki drażniące w miejscu pracy, zanieczyszczenie powietrza (zwłaszcza spalinami samochodowymi). Do czynników sprzyjających zaostrzeniom astmy zalicza się natomiast: nieodpowiednio dobrane ćwiczenia fizyczne, zimne powietrze, czynniki emocjonalne (śmiech, strach) oraz niektóre leki (art. aspiryna i inne niesterydowe leki przeciwzapalne oraz beta-blokery) [Balińska-Miśkiewicz 2009]. Niektóre schorzenia współistniejące takie jak: zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, choroba refluksowa przełyku (ang. *Gastro-oesophageal reflux disease*, GERD), zaburzenia psychiczne, przewlekłe infekcje i obturacyjny bezdech senny (ang. *Obstructive sleep apnoea*, OSA), otyłość, oraz palenie papierosów (uzależnienie od nikotyny) wiążą się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia oraz relatywnie cięższym przebiegiem astmy oskrzelowej [Boulet 2009].

2.2.3 Fenotypy astmy

Astma charakteryzuje się różnymi procesami chorobowymi. Rozpoznawalne zespoły cech demograficznych, klinicznych i/lub patofizjologicznych są często nazywane „fenotypami astmy". U pacjentów z cięższą astmą dostępne są pewne metody leczenia oparte na fenotypie [GINA 2024].

Zidentyfikowano wiele klinicznych fenotypów astmy. Do najczęstszych należą:

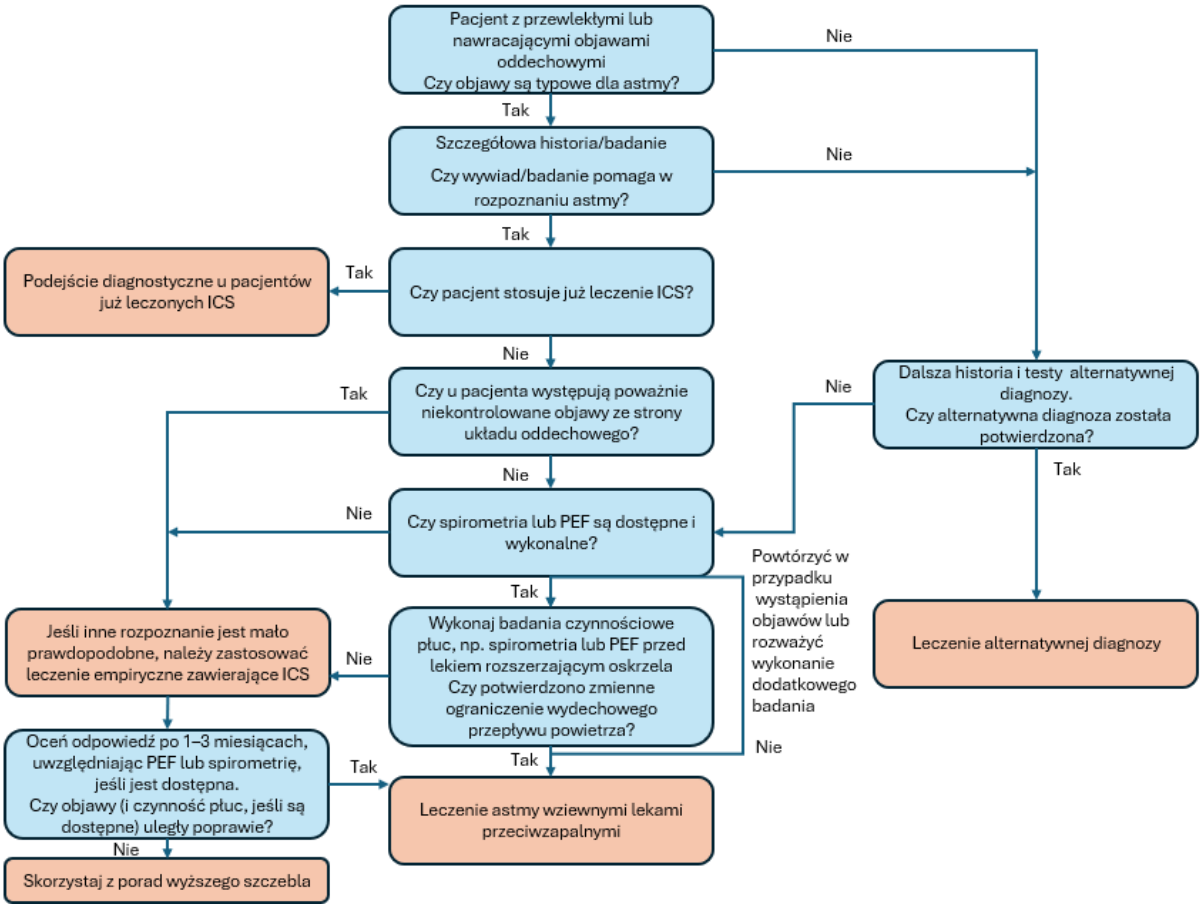
- **Astma alergiczna**: jest to najłatwiejszy do rozpoznania fenotyp astmy, który często zaczyna się w dzieciństwie i jest powiązany z chorobami alergicznymi występującymi w przeszłości i/lub w rodzinie, takimi jak egzema, alergiczny nieżyt nosa, alergia pokarmowa lub lekowa. Badanie indukowanej plwociny u tych pacjentów przed leczeniem często ujawnia eozynofilowe zapalenie dróg oddechowych. Pacjenci z tym fenotypem astmy zwykle dobrze reagują na leczenie ICS [GINA 2024].

- **Astma niealergiczna**: niektórzy pacjenci cierpią na astmę niezwiązaną z alergią. Profil komórkowy plwociny tych pacjentów może być neutrofilowy, eozynofilowy lub zawierać tylko kilka komórek zapalnych (paucygranulocytarnych). Pacjenci cierpiący na astmę niealergiczną często wykazują gorszą krótkoterminową odpowiedź na leczenie wziewnymi lekami [GINA 2024].
- **Astma kaszlowa i astma z przewagą kaszlu**: u niektórych dzieci i dorosłych kaszel może być jedynym objawem astmy, a objawy zmiennego ograniczenia przepływu powietrza mogą nie być widoczne poza badaniem prowokacyjnym oskrzeli. U niektórych pacjentów rozwija się następnie świszczący oddech i reakcja na leki rozszerzające oskrzela. Leczenie zawierające ICS jest skuteczne [GINA 2024].
- **Astma o początku w wieku dorosłym (w późnym wieku)**: u niektórych dorosłych, zwłaszcza kobiet, astma pojawia się po raz pierwszy w dorosłym życiu. Pacjenci ci na ogół nie mają alergii i często wymagają większych dawek wziewnych leków przeciwzapalnych lub są stosunkowo oporni na leczenie kortykosteroidami. U pacjentów z astmą o początku w wieku dorosłym należy wykluczyć astmę zawodową (tj. astmę spowodowaną narażeniem w pracy) [GINA 2024].
- **Astma z utrzymującym się ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe**: u niektórych pacjentów z długotrwałą astmą rozwija się ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych, które jest trwałe lub niecałkowicie odwracalne. Uważa się, że jest to spowodowane przebudową ścian dróg oddechowych [GINA 2024].
- **Astma z otyłością**: u niektórych otyłych pacjentów chorych na astmę występują wyraźne objawy ze strony układu oddechowego i zapalenie dróg oddechowych o innym charakterze, z niewielkim zapaleniem eozynofilowym [GINA 2024].

2.3 Rozpoznawanie

Rozpoznanie astmy przed rozpoczęciem leczenia, jak pokazano na Rys. 1 i Tab. 3 , opiera się na identyfikacji zarówno charakterystycznego wzorca objawów ze strony układu oddechowego, takich jak świszczący oddech, duszność, ucisk w klatce piersiowej lub kaszel oraz zmienne ograniczenie przepływu powietrza wydechowego. Ważny jest wzór objawów, ponieważ objawy ze strony układu oddechowego mogą wynikać z ostrych lub przewlekłych schorzeń innych niż astma (art. przewlekły zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych, wrodzona wada serca, dysplazja oskrzelowo-płucna, mukowiscydoza, hiperwentylacja, POChP, gruźlica, krztusiec). Jeśli to możliwe, dowody potwierdzające rozpoznanie astmy (Tab. 3) powinny zostać udokumentowane w momencie pierwszej wizyty pacjenta, ponieważ objawy charakterystyczne dla astmy mogą ustąpić samoistnie lub w trakcie leczenia. W rezultacie często trudniej jest potwierdzić rozpoznanie astmy po rozpoczęciu leczenia zawierającego wziewne leki przeciwzapalne, ponieważ zmniejsza to zmienność zarówno objawów, jak i czynności płuc (patrz Tab. 4). Na całym świecie wielu pracowników służby zdrowia nie ma dostępu (lub łatwego dostępu) do spirometrii, dlatego też przedstawiono porady dotyczące stosowania PEF w diagnostyce astmy [GINA 2024].

Rys. 1. Schemat diagnostyczny dla dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6-11 lat w praktyce klinicznej [GINA 2024].



Tab. 2. Kryteria wstępnego rozpoznania astmy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6-11 lat [GINA 2024].

HISTORIA TYPOWYCH ZMIENNYCH OBJAWÓW ODDECHOWYCH	
Cecha	**Objawy lub cechy wspierające rozpoznanie astmy**
Świszczący oddech, duszność, ucisk w klatce piersiowej i/lub kaszel (Deskryptory mogą się różnić w zależności od kultury i wieku)	Objawy pojawiają się zmiennie w czasie i mają różną intensywność Objawy często nasilają się w nocy lub po przebudzeniu Objawy są często wywoływane przez wysiłek fizyczny, śmiech, alergeny, zimne powietrze Objawy często pojawiają się lub nasilają w przypadku infekcji wirusowych
POTWIERDZONE ZMIENNE OGRANICZENIE WYDECHOWEGO PRZEPŁYWU POWIETRZA	
Cecha	**Rozważania, definicje, kryteria**
Nadmierna zmienność czynności płuc wydechowych (jeden lub więcej z poniższych):	Im większe różnice lub im częściej obserwuje się nadmierne różnice, tym pewniejsze jest rozpoznanie astmy. Jeśli początkowo wynik był negatywny, testy można powtórzyć w trakcie objawów lub wczesnym rankiem. Jeśli spirometria nie jest możliwa, można zastosować PEF†, ale jest ona mniej wiarygodna.
Dodatni wynik testu reaktywności (odwracalności) leku rozszerzającego oskrzela za pomocą spirometrii (lub PEF†)	**Dorośli:** wzrost FEV_1 lub FVC w stosunku do wartości wyjściowych o ≥12% I ≥200 ml, z większą pewnością, jeśli wzrost wynosi ≥15% I ≥400 ml; lub wzrost PEF† ≥20%, jeśli spirometria nie jest dostępna.

	Dzieci: wzrost FEV_1 o ≥12% wartości należnej w stosunku do wartości początkowej (lub PEF† o ≥15%). Zmierz zmianę po 10–15 minutach po podaniu 200–400 mcg salbutamolu (albuterolu) lub jego odpowiednika w porównaniu z odczytami sprzed podania leku rozszerzającego oskrzela. Dodatni wynik testu jest bardziej prawdopodobny, jeśli przed badaniem wstrzymano odczyty leku rozszerzającego oskrzela: SABA ≥ 4 godziny, długo działające leki rozszerzające oskrzela 24–48 godzin
Nadmierna zmienność PEF podawanego dwa razy dziennie przez 2 tygodnie*	**Dorośli:** średnia dzienna zmienność PEF >10%* **Dzieci:** średnia dzienna zmienność PEF >13%*
Poprawa czynności płuc po 4 tygodniach leczenia	**Dorośli:** wzrost FEV_1 w stosunku do wartości wyjściowych o ≥12% I ≥200 ml (lub PEF† o ≥20%) po 4 tygodniach codziennego leczenia zawierającego ICS **Dzieci:** wzrost FEV_1 o ≥12% wartości należnej w stosunku do wartości początkowej (lub PEF† o ≥15%)
Pozytywny test prowokacyjny oskrzeli	**Dorośli:** Spadek FEV_1 o ≥20% w stosunku do wartości wyjściowych po zastosowaniu standardowych dawek metacholiny lub ≥15% przy standaryzowanej hiperwentylacji, hipertonicznym roztworze soli fizjologicznej lub prowokacji mannitolem, lub >10% I >200 ml przy standaryzowanym wysiłku fizycznym. **Dzieci:** spadek FEV_1 w stosunku do wartości początkowej o >12% wartości należnej (lub spadek PEF† >15%) z standaryzowane wyzwanie ćwiczeń. Jeśli FEV_1 zmniejszy się podczas testu prowokacyjnego, sprawdź, czy stosunek FEV_1/FVC również się zmniejszył, ponieważ niepełna inhalacja, np. Z powodu indukowanej niedrożności krtani lub słabego wysiłku, może skutkować fałszywym zmniejszeniem FEV_1.
Nadmierne różnice w czynności płuc pomiędzy wizytami (dobra swoistość, ale słaba czułość)	**Dorośli:** różnice w FEV_1 ≥12% I ≥200 ml (lub PEF† ≥20%) pomiędzy wizytami. **Dzieci:** różnice w FEV^1 wynoszące ≥12% (lub ≥15% w PEF†) pomiędzy wizytami

†W przypadku każdego pomiaru PEF użyj najwyższego z 3 odczytów. Za każdym razem używaj tego samego miernika PEF, ponieważ PEF może różnić się nawet o 20% w przypadku różnych liczników.

*Dzienna dobowa zmienność PEF jest obliczana na podstawie PEF podawanego dwa razy dziennie jako (najwyższy dzień minus najniższy dzień)

Wzorce objawów ze strony układu oddechowego charakterystyczne dla astmy

Następujące objawy są typowe dla astmy i jeśli występują, zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia astmy u pacjenta. Objawy ze strony układu oddechowego obejmują świszczący oddech, duszność, kaszel i/lub ucisk w klatce piersiowe:

- Objawy często nasilają się w nocy lub wczesnym rankiem;
- Objawy zmieniają się w czasie i nasileniu;
- Objawy są wywoływane przez infekcję wirusową (przeziębienie), wysiłek fizyczny, ekspozycję na alergeny, zmiany pogody, śmiech lub czynniki drażniące, takie jak spaliny samochodowe, dym lub silne zapachy.

Następujące cechy zmniejszają prawdopodobieństwo, że objawy ze strony układu oddechowego są spowodowane astmą:

- Przewlekła produkcja plwociny;
- Duszność związana z zawrotami głowy, uczuciem pustki w głowie lub mrowieniem obwodowym (parestezje);
- Ból w klatce piersiowej;

- Duszność wywołana wysiłkiem fizycznym z głośnym wdechem [GINA 2024].

Tab. 3. Etapy potwierdzenia rozpoznania astmy u pacjenta już przyjmującego leczenie zawierające ICS [GINA 2024].

Aktualny stan	Kroki potwierdzające rozpoznanie astmy
Zmienne objawy ze strony układu oddechowego i zmienne ograniczenie przepływu powietrza	Potwierdzono rozpoznanie astmy. Ocenić poziom kontroli astmy i przejrzeć leczenie zawierające ICS.
Zmienne objawy ze strony układu oddechowego, ale bez zmiennego ograniczenia przepływu powietrza	Rozważ powtórzenie spirometrii (lub PEF*) po odstawieniu leku rozszerzającego oskrzela (4 godziny w przypadku SABA, 24–48 godzin w przypadku długo działających leków rozszerzających oskrzela lub w trakcie objawów. Sprawdź między wizytami zmienność FEV_1 i reaktywność na lek rozszerzający oskrzela. Jeśli nadal jest w normie, rozważ inne rozpoznania. Jeżeli FEV_1 (lub PEF*) jest > 70% wartości należnej: rozważyć zmniejszenie dawki leczenia zawierającego ICS i dokonać ponownej oceny za 2–4 tygodnie, a następnie rozważyć wykonanie testu prowokacyjnego oskrzeli lub powtórzenie testu reaktywności na leki rozszerzające oskrzela. Jeżeli wartość FEV_1 (lub PEF*) jest <70% wartości należnej: rozważyć rozpoczęcie lub intensyfikację leczenia podtrzymującego zawierającego ICS przez 3 miesiące, następnie ponownie ocenić objawy i czynność płuc. W przypadku braku odpowiedzi należy wznowić poprzednią dawkę ICS i skierować pacjenta na diagnostykę i badania.
Niewielkie objawy ze strony układu oddechowego, prawidłowa czynność płuc i brak zmiennego ograniczenia przepływu powietrza	**Rozważyć ponowne powtórzenie testu reaktywności BD** po odstawieniu leku rozszerzającego oskrzela jak powyżej lub w czasie objawów. Jeżeli stan jest prawidłowy, rozważ wykonanie alternatywnych diagnoz. **Rozważ zaprzestanie leczenia zawierającego ICS**: • Jeśli pojawią się objawy i pogorszy się czynność płuc: astma jest potwierdzona. Zwiększyć leczenie zawierające ICS do poprzedniej najniższej skutecznej dawki. • Jeśli na najniższym etapie kontrolnym nie ma zmian w objawach ani w funkcjonowaniu płuc: rozważyć zaprzestanie leczenia podtrzymującego zawierającego ICS lub przejście na ICS stosowany wyłącznie w razie potrzeby na formoterol wziewny i ściśle monitoruj pacjenta przez co najmniej 12 miesięcy.

*Jeśli spirometria nie jest możliwa, można zastosować PEF, ale jest ona mniej wiarygodna. Za każdym razem używaj tego samego miernika PEF, ponieważ PEF może różnić się nawet o 20% w przypadku różnych liczników. Do każdego pomiaru PEF należy zastosować najwyższy z 3 odczytów.

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

2.4.1 Obraz kliniczny

Astma jest przewlekłą, długotrwałą chorobą dróg oddechowych, czyli przewodów doprowadzających powietrze do płuc. Powoduje zapalenie i zwężenie oskrzeli, co prowadzi do ograniczenia przepływu powietrza. Drogi oddechowe naszych płuc są otoczone mięśniami i zawierają gruczoły śluzowe. Mięśnie te są zwykle rozluźnione, ale jeśli masz astmę, często są wrażliwe i mają stan zapalny [Astma 2024].

Kiedy osoby chore na astmę napotykają czynniki wyzwalające, mięśnie te reagują jeszcze większym napięciem, wyściółka dróg oddechowych puchnie, a drogi oddechowe mogą wypełnić się śluzem. Utrudnia to oddychanie i prowadzi do objawów astmy lub zaostrzenia astmy, znanego również jako atak astmy [Astma 2024].

U osób chorych na astmę objawy są spowodowane stanem zapalnym dróg oddechowych. Mogą wystąpić tylko wtedy, gdy napotkasz czynnik wyzwalający astmę. Typowe objawy, które mogą prowadzić do rozpoznania astmy, obejmują:

- uporczywy lub nawracający kaszel: który często pojawia się w nocy lub wcześnie rano, chociaż może wystąpić w dowolnym momencie. Kaszel jest główną cechą astmy, zwłaszcza u dzieci, i czasami może być jedyną oznaką astmy;
- świszczący oddech: to trudności w oddychaniu, któremu towarzyszy gwiżdżący dźwięk wydobywający się z dróg oddechowych;
- duszność: powoduje uczucie, że nie możesz nabrać wystarczającej ilości powietrza do płuc, a nawet możesz mieć trudności z jedzeniem, spaniem i mówieniem;
- ucisk w klatce piersiowej: nieprzyjemne uczucie ciężkości lub ucisku w klatce piersiowej, które może utrudniać oddychanie;
- zwiększona produkcja śluzu: charakteryzuje się wysokim poziomem gęstego płynu lub flegmy gromadzącej się w drogach oddechowych;
- trudności w oddychaniu podczas ćwiczeń: trudności w oddychaniu podczas wykonywania ćwiczeń fizycznych mogą być oznaką astmy;
- utrata snu: niemożność spania w nocy z powodu problemów z oddychaniem [Astma 2024].

W przebiegu astmy występować mogą także zaburzenia w wartościach tzw. Wskaźników wentylacji, do których należą art. FEV_1 oraz PEF. Należy jednak zwrócić uwagę, iż parametry te mogą także przyjmować wartości mieszczące się w zakresie normy, pomimo obecności innych objawów świadczących o występowaniu astmy. Szczególnie w takich przypadkach należy zwrócić uwagę na inny z symptomów omawianej choroby, jakim jest występowanie nieswoistej nadreaktywności oskrzeli (NNO). Jest to objaw polegający na zbyt silnej i gwałtownej odpowiedzi oskrzeli na czynniki indukujące ich zwężanie, która w astmie jest wynikiem przewlekłego zapalenia i remodelingu dróg oddechowych. NNO jest również objawem obserwowanym u 100% chorych na astmę, zaliczana jest więc do fundamentalnych cech tej choroby [Grzelewska-Rzymowska 2010].

Astma jest schorzeniem, w przebiegu którego występować mogą zaostrzenia objawów. Określa się w ten sposób epizody występowania duszności, kaszlu, świstów i ucisku w klatce piersiowej, przy czym objawy te charakteryzują się narastającym nasileniem. Ponadto, obserwowane jest także postępujące pogorszenie funkcji oddechowych. Zaostrzenia astmy klasyfikowane są głównie w oparciu o szybkość z jaką się rozwijają lub poziom ciężkości [Szczeklik 2023].

Podział ze względu na szybkość przebiegu zaostrzenia obejmuje:

- zaostrzenia rozwijające się powolnie – okres nasilania się objawów trwa kilka dni i dłużej; zaostrzenia tego typu dotyczyć mogą chorych niezależnie od stopnia ciężkości choroby, w stopniu szczególnym dotyczą jednak pacjentów ze zmniejszonym odczuwaniem duszności; ten typ zaostrzenia stanowić może zagrożenie życia (może zakończyć się ciężkim stanem astmatycznym) w przypadku osób z ciężkim przebiegiem choroby;
- zaostrzenia rozwijające się gwałtownie – są to tzw. Ataki (napady) astmy; dotyczyć mogą pacjentów niezależnie od stopnia ciężkości astmy, a nasilenie objawów zaostrzenia występuje w tym przypadku w sposób bardzo szybki [Szczeklik 2023].

Tab. 4. Podział zaostrzeń astmy ze względu na poziom ich ciężkości [Szczeklik 2023].

Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie	Ciężkie z zagrożeniem życia
- nieznaczna duszność (art. pojawiająca się w trakcie chodzenia), - okresowo występujący świszczący oddech, - tętno < 100uderzeń/minutę, - PEF po wstępnej inhalacji SABA >80% WN, - brak zaburzeń gazometrycznych.	- duszność odczuwalna w czasie mówienia (pacjent wypowiada się krótkimi zdaniami), - zwiększona czujność, - możliwe zwiększenie-częstości oddechów, - uruchomienie dodatkowych mięśni oddechowych, - świszczący oddech, - tętno ok. 100 uderzeń/minutę, - PEF po wstępnej inhalacji SABA 60-80% WN, - brak zaburzeń gazometrycznych.	-duszność spoczynkowa (trudności w wypowiadaniu krótkich zdań), - zwiększona czujność, - zwiększenie częstości oddechów (>30/min.), - uruchomienie dodatkowych mięśni oddechowych, - świszczący oddech (głośny, a w cięższych przypadkach nieobecny), - tętno ok. 120 uderzeń/minutę (tętno paradoksalne >25 mmHg*), - PEF po wstępnej inhalacji SABA <60% WN (lub <100 L/min), - PaO_2 <60 mmHg, - $PaCO_2$ >45 mmHg, - SaO_2 <90%.	- zmęczenie, wyczerpanie i senność, - dezorientacja, - spłycenie oddechu, - osłabienie szmerów pęcherzykowych lub cisza nad klatką piersiową, - bradykardia, - brak tętna paradoksalnego, - brak możliwości wykonania badania PEF, - pogłębiająca się hiperkapnia i hipoksemia, - SaO_2 <90%.

**tętno paradoksalne – cechuje się spadkiem skurczowego ciśnienia tętniczego w czasie wydechu o >25 mmHg.

Specyficznym, z punktu widzenia obrazu klinicznego, momentem związanym z przebiegiem astmy jest także tzw. Stan astmatyczny. W ten sposób określane są ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu zaostrzenia astmy, których objawy, na etapie początkowym, związane są z napadem opisywanej choroby i obejmują: duszność, kaszel, świszczący oddech oraz zmniejszenie tolerancji wysiłku fizycznego. Następnie, wraz z narastającym poziomem niewydolności oddechowej, dochodzi do upośledzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego manifestującego się splątaniem, sennością i wyczerpaniem. Dodatkowo, w przebiegu stanu astmatycznego występować mogą: spadek ciśnienia tętniczego krwi, zwolnienie czynności serca i zaburzenia oddychania [Grzywa-Celińska 2013].

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

- brak możliwości wypowiedzenia zdania na jednym wdechu,
- tachypnoe >25/minutę i tachykardia >120/minutę i tętno paradoksalne >10 mmHg,

- obniżenie PEF <50% w stosunku do najlepszego wyniku uzyskanego we wcześniejszych badaniach lub PEF<100-120 l/minutę,
- obniżenie FEV_1<1 l lub <25-40% wartości należnej [Chazan 1997].

Występowanie konkretnego zespołu objawów klinicznych uzależnione jest także od stopnia ciężkości astmy.

Tab. 5. Objawy kliniczne astmy w zależności od stopnia jej ciężkości [Grzywa-Celińska 2013].

Stopień ciężkości choroby	Objawy	Objawy nocne	Wskaźnik wentylacji
Stopień 1 – sporadyczna	- napady ≤ 1 raz w tygodniu, - napady krótkotrwałe o różnym nasileniu, - między napadami czynność płuc prawidłowa i brak objawów klinicznych.	≤ 2 razy w miesiącu, krótkotrwałe	- FEV_1 lub PEF ≥ 80%, - zmienność PEF <20%.
Stopień 2 – lekka przewlekła	- objawy > 1 raz w tygodniu, ale <1 raz dziennie, - zaostrzenia mogą zaburzać aktywności.	> 2 razy w tygodniu	- FEV_1 lub PEF ≥ 80%, - zmienność PEF 20%-30%.
Stopień 3 – umiarkowana	- objawy i inhalacje β2-mimetyku przyjmowane codzienne, - zaostrzenia występują ≥2 razy w tygodniu, a objawy mogą utrzymywać się przez kilka dni, - zaostrzenia zaburzające codzienną aktywność,	> 1 raz w tygodniu	- FEV_1 lub PEF <60%, - zmienność PEF >30%.
Stopień 4 – ciężka	- stale utrzymujące się objawy, - częste zaostrzenia, - istotne ograniczenie aktywności fizycznej.	Częste	FEV_1 lub PEF <60%, - zmienność PEF >30%.

Astmę ciężką definiuje się jako astmę, która pozostaje niekontrolowana pomimo zoptymalizowanego leczenia ICS-LABA w dużych dawkach lub która wymaga stosowania dużych dawek ICS-LABA, aby zapobiec utracie kontroli. Astmę ciężką należy odróżnić od astmy trudnej do leczenia z powodu nieodpowiedniego lub niewłaściwego leczenia, utrzymujących się problemów z przestrzeganiem zaleceń lub chorób współistniejących, takich jak przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok lub otyłość, ponieważ wymagają one zupełnie innego leczenia w porównaniu z astmą stosunkowo oporną na wysokie dawki leku ICS-LABA lub nawet doustne kortykosteroidy (OCS) [GINA 2024]. Należy także zwrócić uwagę, iż ciężka niekontrolowana astma jest związana z nasileniem zaostrzeń choroby, co wiąże się z pogorszeniem objawów i postępującym pogorszeniem czynności płuc, tj. stanowi zmianę w stosunku do zwykłego stanu pacjenta, wystarczającą do modyfikacji leczenia. Ciężkie zaostrzenia mogą zagrażać życiu, a ich leczenie wymaga dokładnej oceny i ścisłego monitorowania. Zaostrzenia astmy są także związane ze zwiększoną liczbą hospitalizacji i podwyższeniem kosztów związanych z chorobą [Lee 2017, Melero 2019].

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

- sinica,

- zwolnienie częstości tętna i oddechów,
- wyciszenie dodatkowych szmerów oddechowych,
- zaburzenia świadomość ciężkości [Grzywa-Celińska 2013].

Specyficznym obrazem klinicznym, szczególnie pod względem czynników indukujących zaostrzenia choroby, charakteryzuje się także tzw. Astma aspirynowa. Jest to forma omawianego schorzenia przebiegająca z nadwrażliwością na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Często jest ona ciężka i bywa glikokortykosterydozależna. W porównaniu do innych postaci choroby, w astmie aspirynowej obserwuje się szybszy remodeling dróg oddechowych oraz występujące w jego konsekwencji pogorszenie funkcji oddechowych. Do objawów charakterystycznych dla przebiegu tego schorzenia należą astma, nadwrażliwość na NLPZ oraz zapalenie błony śluzowej zatok z nawracającymi polipami i zapaleniem zatok obocznych nosa. Wspólnie są one określane tzw. Triadą aspirynową (triadą Widala) [Balińska-Miśkiewicz 2009].

Drugą z form astmy charakterystyczną ze względu na czynniki indukujące wystąpienie choroby, jak również jej zaostrzenia, jest astma zawodowa, przyczynowo związana z czynnikami specyficznymi dla miejsca pracy. Występuje ona w 2 typach: immunologicznym (wywoływany przez czynniki o małej i dużej masie cząsteczkowej) oraz nieimmunologicznym (wynikająca z działania substancji drażniących). Objawy nadreaktywności oskrzeli oraz przewlekłego zapalenia dróg oddechowych, analogiczne jak w postaciach omawianego schorzenia niewywołanych czynnikami zawodowymi, u większości chorych utrzymują się jednak wiele lat po zakończeniu ekspozycji na bodźce indukujące zaostrzenia choroby [Balińska-Miśkiewicz 2009].

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

- alergiczna – wywoływana przez alergeny, takie jak pyłki, kurz, artykuły spożywcze i zarodniki grzybów pleśniowych,
- niealergiczna – wywoływana przez czynniki drażniące, takie jak wirusy, cząsteczki powietrza z dymu, produkty czyszczące, perfumy i produkty aerozolowe,
- wysiłkowa – zaostrzenia powodowane są zwykle powodowana przez aktywność fizyczną,
- nocna – objawy nasilają się w nocy, przy czym możliwą przyczyną są roztocza, występowanie zgagi lub zjawiska związane z cyklem snu [Astma Australia 2024].

2.4.2 Przebieg naturalny

Astma oskrzelowa jest chorobą przewlekłą, przebiegającą z okresami charakteryzującymi się zróżnicowanym nasileniem objawów. Zaostrzenia choroby, indukowane czynnikami takimi jak art. wysiłek, alergeny lub czynniki drażniące, określane stanami astmatycznymi są najcięższą postacią kliniczną omawianego schorzenia i niekontrolowane stanowić mogą zagrożenie dla życia. Dodatkowo, przy utrzymujących się objawach stanu astmatycznego, chorzy wymagać mogą hospitalizacji, podania tlenu, lub nawet wentylacji mechanicznej. Należy także zwrócić uwagę, iż pacjenci, u których nie zostanie podjęte odpowiednie

leczenie narażeni są na częste infekcje dróg oddechowych art. przeziębienia, przechodzące zwykle ostatecznie w zapalenia oskrzeli [Balińska-Miśkiewicz 2009].

2.4.3 Powikłania

Niewłaściwa strategia terapeutyczna, jak również nieodpowiednie ustabilizowanie choroby podwyższać mogą ryzyko częstszych i trwających dłużej zaostrzeń, które doprowadzić mogą do konieczności wdrożenia wentylacji mechanicznej, a nawet stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia [Balińska-Miśkiewicz 2009]. Należy także zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia powikłań wywołanych zaburzeniami rytmu serca i zatrzymaniem krążenia w przebiegu hipoksemii związanej z wystąpieniem stanu astmatycznego. Szczególnie dotyczy ono chorych, którzy przebyli wcześniej epizod zagrażającego życiu napadu astmy, wymagali leczenia szpitalnego z koniecznością wentylacji mechanicznej lub tych, w przypadku których w ciągu ostatniego roku zaszła konieczność hospitalizacji, jak również chorych nieleczonych oraz leczonych wzrastającymi dawkami beta2-mimetyków lub nieadekwatnymi dawkami sterydów wziewnych. Osoby chore na astmę oskrzelową, zwłaszcza w przebiegu stanu astmatycznego, są także narażone na śmierć z powodu asfiksji, będącej całkowitym zamknięciem światła oskrzeli na skutek skurczu mięśniówki i nadmiernej produkcji śluzu [Grzywa-Celińska 2013]. Astma stanowi także jeden z najbardziej istotnych czynników sprzyjających rozwojowi przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Jest to problem ważny, szczególnie ze względu na wysoki wskaźnik umieralności związany z tym schorzeniem – w skali globalnej, stanowi ono bowiem czwartą najczęstszą przyczynę śmierci [NFZ Astma].

2.4.4 Rokowanie

Większość pacjentów z astmą łagodną, umiarkowaną czy umiarkowanie ciężką może żyć pełnią życia. Konwencjonalne leczenie (sterydy wziewne i leki rozszerzające oskrzela) jest skuteczne u 80 proc. Chorych. Natomiast u co 10. Pacjenta, mimo podawania wysokich dawek leków, stosowania działań profilaktycznych i immunoterapii, może rozwinąć się astma ciężka. Żeby ci pacjenci mogli normalnie żyć, potrzebne jest leczenie biologiczne – skrojone „na miarę” przez lekarzy specjalistów [Dąbrowiecki 2023].

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Astma charakteryzuje się względnie wysokim wskaźnikiem chorobowości. Szacuje się, że na całym świecie choruje na nią około 300 mln ludzi, a do 2025 roku ta liczba może powiększyć się o kolejne 100 mln chorych. Pomimo stosunkowo niskiej umieralności, szczególnie w krajach o wysokim dochodzie, astma pod względem liczby utraconych lat życia skorygowanych niepełnosprawnością plasuje się na 16. Miejscu wśród wszystkich chorób. Astma jest również istotnym czynnikiem rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP), która pod względem liczby zgonów, jest czwartą chorobą na świecie. Według oszacowań pochodzących z badania Globalnego Obciążenia Chorobami na astmę chorują częściej kobiety niż mężczyźni, w szczególności dotyczy to osób dorosłych. Co więcej, w przypadku kobiet obserwowane było wyższe tempo wzrostu zachorowań [NFZ Astma].

Według szacunków GBD w Polsce na astmę chorowało w 2017 roku 4 917 osób na 100 tys. Ludności, czyli 1,9 mln osób, a wskaźnik umieralności wynosił 12 osób na 1 mln ludności. Liczba osób chorych w Polsce w 2017 była niższa niż w 1990 roku —w przypadku kobiet różnica

wyniosła 37,4 tys. (spadek o 3,5%), a w przypadku mężczyzn 151,6 tys. (spadek o 15%) [NFZ Astma].

Jak pokazują badania, występuje duże niedorozpoznanie astmy w populacji Polski. Badanie prowadzone w ramach programu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) pokazało, że spośród wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do programu, u których lekarze w programie ECAP zdiagnozowali astmę, jedynie 30% pacjentów miało ją wcześniej stwierdzoną. Oznacza to, że skala niedorozpoznania może sięgać nawet 70% [Samoliński 2014.

Dane epidemiologiczne dla Polski oszacowano w oparciu o Mapy Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, które raportują dane za 2019 rok. [Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2019] Zgodnie z tymi danymi, zapadalność na astmę wyniosła 248 709 (647/100 000), natomiast rozpowszechnienie wynosiło 2 214 693 (5 762/100 000) i odnotowano 523 (1,4/100 000) zgonów związanych z tą chorobą (Tab. 7).

Co więcej, astma wiąże się z dużym obciążeniem, zarówno dla pacjenta, jak i jego opiekuna. Obciążenie chorobą wyrażone jako współczynnik DALY (ang. *Disability adjusted life-years*), określający lata życia skorygowane niesprawnością szacuje się w Polsce na 94 665 lata życia spędzone w stanie niepełnosprawności (YLD, ang. *Years lived with disability*) oszacowano na 85 210, natomiast utracone lata życia (YLL, ang. *Years of life lost*) na 9 454 (Tab. 7).

Tab. 6. Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ – dane za 2019 r.

	Wartości bezwzględne			Wartości na 100 000 os.		
	K	M	K + M	K	M	K + M
Epidemiologia						
zapadalność	145 425	103 284	248 709	733	555	647
chorobowość	1 409 936	804 757	2 214 693	7 111	4 324	5 762
zgony	298	224	523	1,5	1,2	1,4
Obciążenie chorobą						
DALY	59 064	35 600	94 665	297	191	246
YLD	53 944	31 265	85 210	272	168	221
YLL	5 119	4 334	9 454	25	23	24

DALY (ang. *Disability adjusted life-years*) – lata życia skorygowane niesprawnością; YLD (ang. *Years lived with disability*) – lata życia spędzone w stanie niepełnosprawności; YLL (ang. *Years of life lost*) – utracone lata życia; K – kobiety; M – mężczyźni.

Wnioskowaną populację docelową stanowią pacjenci z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku. W badaniu przeprowadzonym w Holandii oszacowano, że około 3,7% pacjentów z astmą ma ciężką astmę, w oparciu o liczbę pacjentów, którym przepisano duże dawki ICS-LABA lub średnie lub duże dawki ICS-LABA plus długotrwałe OCS, którzy mieli słabą kontrolę objawów (według Kwestionariusza Kontroli Astmy) i dobrze stosowali się do zaleceń i techniki inhalacji [GINA 2024].

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Cele leczenia astmy

- osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów, która pozwoli pacjentowi na utrzymanie normalnej aktywności życiowej (w tym zdolności do podejmowania wysiłku);
- zminimalizowanie ryzyka zaostrzeń, skutków ubocznych leczenia i progresji do trwałej obturacji oskrzeli [Konsultanci krajowi 2024].

Dobór strategii terapeutycznej powinien być oparty na ocenie stopnia kontroli astmy.

Tab. 7. Ocena objawów z ostatnich 4 tygodni [Konsultanci krajowi 2024].

Astma dobrze kontrolowana	• objawy w ciągu dnia ≤ 2 razy w tygodniu; • bez 21ródkomórko w nocy z powodów objawów astmy; • potrzeba leczenia doraźnego ≤2 razy na tydzień* (nie dotyczy przyjmowania leku przed wysiłkiem); • bez ograniczenia aktywności życiowej spowodowanego astmą
Astma częściowo kontrolowana	Spełnione 2 lub 3 wyżej wymienione kryteria
Astma niekontrolowana	Spełnione ≤ 1 wyżej wymienionych kryteriów

* dotyczy SABA, nie dotyczy stosowania preparatu łączonego ICS-formoterol jako leku doraźnego

Dodatkowo, proces doboru strategii terapeutycznej bazować powinien także na:

- określeniu czynników ryzyka zaostrzeń oraz utrwalonej obturacji oskrzeli,
- ocenie czynności płuc,
- czynnikach związanych ze stosowanym leczeniem (należą do nich art. technika inhalacji, poziom przestrzegania przez chorego zaleceń lekarskich, jak również występowanie ewentualnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- podejściu danego pacjenta do choroby i jego oczekiwaniach wobec zastosowanej terapii,
- obecności chorób współistniejących (art. nieżyt nosa, refluks żołądkowo-przełykowy, otyłość, obturacyjny bezdech senny, zaburzenia lękowe i depresyjne) [Szczeklik 2023].

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

- Leki podtrzymujące: w przeszłości termin ten odnosił się głównie do leków zawierających ICS, które stosowano w celu zmniejszenia stanu zapalnego dróg oddechowych, opanowania objawów i zmniejszenia ryzyka, takiego jak zaostrzenia i związane z nimi pogorszenie czynności płuc. W ścieżce 1 GINA leczenie kontrolujące jest podawany w postaci leku przeciwzapalnego, małej dawki ICS-formoterolu, przyjmowanego w momencie wystąpienia objawów oraz przed wysiłkiem fizycznym lub ekspozycją na alergen; w etapach 3–5 pacjent przyjmuje także leczenie podtrzymujące kontrolujące w postaci ICS-formoterolu codziennie lub dwa razy na dobę. Nazywa się to „terapią podtrzymującą i doraźną” (MART). Dawkę i schemat stosowania leków podtrzymujących należy zoptymalizować, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leków, w tym ryzyko konieczności zastosowania OCS;

- Leki doraźne: wszystkim pacjentom należy zapewnić inhalator doraźny w celu złagodzenia w razie potrzeby przełomowych objawów, w tym podczas zaostrzeń astmy. Zaleca się je także w krótkotrwałym zapobieganiu zwężeniu oskrzeli wywołanemu wysiłkiem fizycznym. Do leków łagodzących zaliczają się leki przeciwzapalne ICS-formoterol, ICS-SABA i SABA. Skojarzenia ICS-LABA z LABA niebędącymi formoterolem nie można stosować jako leku doraźnego ze względu na wolniejszy początek działania (art. ICS-salmeterol) lub ze względu na brak bezpieczeństwa i/lub skuteczności w przypadku stosowania częściej niż raz na dobę (art. , ICS-wilanterol, ICS-indakaterol). ICS-formoterolu nie należy stosować jako leku doraźnego u pacjentów przyjmujących podtrzymujący ICS-LABA z LABA niebędącym formoterolem. Nadużywanie SABA (art. używanie trzech lub więcej pojemników po 200 dawek w ciągu roku, co odpowiada średniemu zużyciu częściej niż codziennie) zwiększa ryzyko zaostrzeń astmy. Regularne stosowanie SABA zwiększa również ryzyko słabej kontroli objawów;
- Terapie dodatkowe, w tym u pacjentów z ciężką astmą [GINA 2024].

Tab. 8. Terminologia dotycząca leków na astmę [GINA 2024].

Termin	Definicja	Uwagi
Leczenie podtrzymujące	Leczenie astmy przepisane do codziennego stosowania (lub regularnie)	Leki przeznaczone do ciągłego stosowania, nawet jeśli dana osoba nie ma objawów astmy. Przykładami są leki zawierające ICS (ICS, ICS-LABA, ICS-LABA-LAMA), a także LTRA i terapia biologiczna. Termin „podtrzymanie" opisuje zalecaną częstotliwość podawania, a nie konkretną klasę leków na astmę.
Kontroler	Leki ukierunkowane na oba obszary kontroli astmy (kontrola objawów i przyszłe ryzyko)	W przeszłości termin „kontroler" był w dużej mierze używany w odniesieniu do leków zawierających ICS, przepisywanych na co dzień w ramach regularnego leczenia, zatem słowa „kontroler" i „podtrzymanie" stały się niemal synonimami. Jednakże stało się to niejasne po wprowadzeniu skojarzonych leków doraźnych zawierających ICS do stosowania w razie potrzeby. Aby uniknąć nieporozumień, w stosownych przypadkach, gdy zamierzone znaczenie było niejasne zastąpiono określenia „leczenie zawierające ICS" i „leczenie podtrzymujące".
Środek doraźny	Inhalator na astmę stosowany w razie potrzeby w celu szybkiego złagodzenia objawów astmy	Czasami nazywane inhalatorami ratunkowymi. Inhalatory doraźne można stosować nie tylko w celu łagodzenia objawów, ale także przed wysiłkiem fizycznym, aby zapobiec objawom astmy wywołanym wysiłkiem fizycznym. Obejmuje SABA (art. salbutamol [albuterol], terbutalinę, ICS-salbutamol), ICS-formoterol i ICS-SABA w razie potrzeby. Leków doraźnych zawierających SABA nie należy stosować regularnie, podtrzymująco lub gdy dana osoba nie ma objawów astmy (z wyjątkiem okresu przed wysiłkiem fizycznym).

Termin	Definicja	Uwagi
Środek przeciwzapalny	Inhalator doraźny zawierający zarówno małą dawkę ICS, jak i szybko działający lek rozszerzający oskrzela	Obejmuje połączenia budezonidu z formoterolem, beklometazonu z formoterolem i ICS z salbutamolem. Pacjenci mogą również stosować AIR w razie potrzeby przed wysiłkiem fizycznym lub ekspozycją na alergen, aby zapobiec objawom astmy i zwężeniu oskrzeli. Nieformoterolowe LABA w skojarzeniu z ICS nie mogą być stosowane jako leki doraźne. Nie należy stosować ICS-formoterolu jako leku doraźnego w leczeniu podtrzymującym ICS-nieformoterolowym LABA. Działanie przeciwzapalne podawanego w razie potrzeby ICS-formoterolu wykazano w kilku badaniach poprzez zmniejszenie FeNO. Niektóre leki przeciwbólowe -leki łagodzące stany zapalne można zastosować w razie potrzeby na etapach 1–2 jako jedyne leczenie astmy, bez leczenia podtrzymującego (leczenie „tylko AIR"). Prawie wszystkie dowody na to dotyczą ICS-formoterolu. Niektóre połączenia ICS i formoterolu można stosować zarówno w leczeniu podtrzymującym, jak i doraźnym w etapach 3–5 (patrz MART poniżej).
Terapia podtrzymująca i doraźna (MART)	Schemat leczenia, w którym pacjent codziennie stosuje inhalator ICS-formoterol (dawka podtrzymująca), a także stosuje te same leki, jakie są potrzebne do złagodzenia objawów astmy (dawki doraźne	MART można stosować wyłącznie w połączeniu z inhalatorami złożonymi z ICS-formoterolu, takimi jak budezonid-formoterol i beklometazon-formoterol. Potencjalnie można zastosować inne inhalatory ICS-formoterol, ale w leczeniu MART nie można stosować połączeń ICS z LABA niebędącymi formoterolem lub ICS-SABA. MART jest czasami nazywany SMART (terapia podtrzymująca i doraźna przy użyciu jednego inhalatora).

Pacjentom przypisuje się jeden z 5 stopni leczenia, w zależności od oceny ciężkości choroby i aktualnego poziomu kontroli astmy. W trakcie systematycznych badań, terapia dostosowywana jest w do obecnego stanu chorego poprzez dodanie lub odejmowanie odpowiednich leków (zależnie od stopnia leczenia, do osiągnięcia kontroli astmy wybierany jest jeden lub więcej preparatów).

Tab. 9. Leczenie w zależności od stopnia kontroli astmy [GINA 2024].

Stopień	Preferowane leczenie podtrzymujące I doraźne		Alternatywne leczenie podtrzymujące I doraźne	
1	Tylko w razie potrzeby niska dawka ICS-formoterolu	Doraźnie: w razie potrzeby niska dawka ICS-formoterolu	Weź ICS za każdym razem, gdy zażyjesz SABA	Doraźnie: w razie potrzeby ICS-SABA lub w razie potrzeby SABA
2			Podtrzymująca niska dawka ICS	
3	Podtrzymująca niska dawka ICS-formoterolu		Podtrzymująca niska dawka ICS-LABA	
4	Podtrzymująca średnia dawka ICS-formoterolu		Podtrzymująca średnia/wysoka dawka ICS-LABA	

5	Dodać LAMA. Odnieść się do oceny fenotypu. Rozważyć podtrzymujące duże dawki ICS-formoterolu, ±anty-IgE, anty-IL5/5R, anty-IL4Ra, anty-TSLP.		Dodać LAMA. Odnieść się do oceny fenotypu. Rozważyć podtrzymujące duże dawki ICS-formoterolu, ±anty-IgE, anty-IL5/5R, anty-IL4Ra, anty-TSLP.	

Glikokortykosteroidy wziewne (ICS, ang. *Inhaled corticosteroids*)

GKS wziewne są najważniejszą grupą leków stosowaną przewlekle w leczeniu astmy. Działają bezpośrednio w drogach oddechowych, w miejscu toczącego się zapalenia. Oddziaływują poprzez receptory obecne we wszystkich komórkach ciała, z wyjątkiem komórek nieposiadających jąder. Wysoki poziom ekspresji receptorów GKS jest charakterystyczny dla nabłonka oskrzeli i śródbłonka naczyń oskrzeli. Po dotarciu do oskrzeli i płuc GKS wnikają do wnętrza komórek, gdzie wiążą się z receptorem cytoplazmatycznym dla GKS, powodując uaktywnienie receptora. Powstaje wówczas homodimer złożony z dwóch cząsteczek receptora, który przemieszcza się do jądra komórkowego i powoduje zmianę transkrypcji genów kodujących cytokiny prozapalne. W ten sposób, poprzez hamowanie wytwarzania cytokin prozapalnych i mediatorów reakcji alergicznych, GKS wpływają na zmniejszenie stanu zapalnego w drogach oskrzelowych [Balińska-Miśkiewicz 2009].

Korzyści terapeutyczne ze stosowania wGKS obejmują:

- zmniejszenie procesu zapalnego w drogach oddechowych,
- zmniejszenie częstości ciężkich zaostrzeń,
- zmniejszenie liczby hospitalizacji,
- poprawę parametrów funkcji płuc,
- zmniejszenie zużycia krótkodziałających beta2-mimetyków oraz
- poprawę jakości życia pacjentów [Balińska-Miśkiewicz 2009].

Ponieważ jednak nie powodują trwałego wyleczenia choroby, a po ich odstawieniu odnawia się proces zapalny i nawracają objawy, muszą być stosowane przewlekle. Stąd też istotna jest zarówno ich skuteczność, jak i bezpieczeństwo stosowania. Objawy niepożądane po stosowaniu ICS występują stosunkowo rzadko. Do miejscowych objawow niepożądanych, związanych z depozycją części leku w jamie ustnej należą: kandydoza jamy ustnej i gardła, chrypka, dysfonia, kaszel [Balińska-Miśkiewicz 2009].

Dostępne są preparaty ICS w postaci inhalatorów ciśnieniowych (MDI) i inhalatorów proszkowych (DPI) oraz preparaty GKS w postaci roztworów stosowane w nebulizatorach [Balińska-Miśkiewicz 2009].

Niskie dawki ICS zapewniają większość korzyści klinicznych ICS u większości pacjentów z astmą. Jednak reaktywność na ICS jest różna u różnych pacjentów, więc niektórzy pacjenci mogą potrzebować średnich dawek ICS, jeśli ich astma jest niekontrolowana lub mają ciągłe zaostrzenia, pomimo dobrego przestrzegania zaleceń i prawidłowej techniki stosowania niskich dawek ICS (z LABA lub bez). Wysokie dawki ICS (w połączeniu z LABA lub osobno) są potrzebne bardzo niewielu pacjentom, a ich długotrwałe stosowanie wiąże się ze

zwiększonym ryzykiem miejscowych i ogólnoustrojowych skutków ubocznych, które należy zrównoważyć z potencjalnymi korzyściami. Czas stosowania leków również wpływa na wyniki, szczególnie w przypadku zaostrzeń [GINA 2024].

Tab. 10. Dzienne dawki ICS [GINA 2024].

Wziewny kortykosteroid (sam lub w połączeniu z LABA)	Całkowita dzienna dawka ICS (mcg)		
	Niska dawka	Średnia dawka	Wysoka dawka
Dipropionian beklometazonu (pMDI, cząstka standardowa, HFA)	200-500	>500-1000	>1000
Dipropionian beklometazonu (DPI lub pMDI, bardzo drobne cząstki, HFA)	100-200	>200-400	>400
Budezonid (DPI lub pMDI, cząstka standardowa, HFA)	200-400	>400-800	>800
Cyklezonid (pMDI, bardzo drobne cząstki, HFA)	80-160	>160-320	>320
Furoinian flutykazonu (DPI)	100		200
Propionian flutykazonu (DPI)	100-250	>250-500	>500
Propionian flutykazonu (pMDI, cząstka standardowa, HFA)	100-250	>250-500	>500
Furoinian Mometazonu (DPI)	Zależy od urządzenia DPI		
Furoinian Mometazonu (pMDI, cząstka standardowa, HFA)	200-400		>400

GKS stosowane ogólnoustrojowo

GKS stosowane ogólnoustrojowo to leki stosowane doustnie. Wyjątkowo są podawane pozajelitowo. Ich długotrwałe stosowanie (powyżej 2 tygodni) może być konieczne w astmie źle kontrolowanej, jednak jest ograniczone przez ryzyko wystąpienia poważnych objawów niepożądanych. Po uzyskaniu poprawy leczenie kontynuuje się ICS [Balińska-Miśkiewicz 2009].

Długo działające β_2-mimetyki wziewne (LABA-formoterol, salmaterol, wilanterol)

Działanie LABA polega na rozkurczu mięśni gładkich dróg oddechowych, zwiększeniu oczyszczania śluzowo-rzęskowego, zmniejszeniu przepuszczalności ścian naczyń krwionośnych oraz hamowaniu uwalniania mediatorów reakcji alergicznej, powodując niewielki efekt przeciwzapalny. Beta$_2$-mimetyki powodują relaksację mięśniówki oskrzeli za pośrednictwem cAMP przez modulację 25ródkomórkowego wapnia i wpływ na kurczliwe białka kanałów potasowych, a także w drugim mechanizmie przez skupianie się receptorów beta$_2$ wokół białka G i działanie na wapniowo zależne kanały potasowe o dużym przewodnictwie [Balińska-Miśkiewicz 2009].

Powinno się je stosować w połączeniu z ICS (najlepiej w jednym inhalatorze), nigdy w monoterapii, ponieważ mogą wówczas zwiększać ryzyko zgonu w astmie. Ich zastosowanie należy rozważyć, gdy leczenie ICS w małej dawce nie wystarcza do kontroli astmy [Szczeklik 2023]. Badania dowodzą, że podwojenie dawki GKS w leczeniu zaostrzeń astmy jest mniej skuteczne niż dodanie beta$_2$-mimetyku długodziałającego [Balińska-Miśkiewicz 2009]. Preparaty złożone zawierające formoterol i małą dawkę ICS można stosować zarówno regularnie, jak i doraźnie. Czas działania formoterolu i salmaterolu wynosi ~12 h, a

wilanterolu ~24 h. Działanie formoterolu rozpoczyna się po kilku minutach, natomiast salmaterolu i wilanterolu po > 15 min. Najczęstsze skutki uboczne to tachykardia, drżenia mięśniowe i hipokaliemia, ale występują one rzadziej niż w przypadku β_2-mimetyków krótko działających [Szczeklik 2023].

Krótko działające β_2-mimetyki wziewne (SABA)

Działanie beta$_2$-mimetyków krótkodziałających polega na relaksacji mięśniówki ściany oskrzeli, zwiększeniu klirensu śluzowo-rzęskowego, zmniejszeniu przepuszczalności ściany naczyń krwionośnych oraz hamowaniu uwalniania mediatorów z mastocytów [Balińska-Miśkiewicz 2009]. Stosuje się je wyłącznie do opanowania objawów astmy oraz zapobiegania napadom skurczu oskrzeli indukowanego wysiłkiem fizycznym. Nie zaleca się sosowania SABA w monoterapii, nawet u chorych z najlżejszą postacią astmy. Zwiększone zużycie SABA wskazuje na zła kontrolę astmy i wiąże się ze zwiększonym ryzkiem zaostrzeń, a nawet zgonu z powodu astmy. Powodują one szybkie ustąpienie objawów; ich działanie rozpoczyna się już po już kilku minutach i utrzymuje się 4–6 godzin. Do zarejestrowanych w Polsce beta$_2$-mimetyków krótkodziałających należą salbutamol i fenoterol. Do działań niepożądanych, które mogą wystąpić po zastosowaniu SABA można zaliczyć drżenia mięśniowe, tachykardię, hipokaliemię i zaburzenia rytmu serca [Szczeklik 2023].

Długo działające leki przeciwcholinergiczne (LAMA)

Można je zastosować jako leki dodatkowe u chorych wymagających leczenia astmy w stopniu 4. Lub 5. Stosuje się tiotropium lub preparaty zawierające 3 leki: ICS, LABA i LAMA [Szczeklik 2023].

Krótko działające leki przeciwcholinergiczne (SAMA – bromek ipratropium)

Można go stosować w zaostrzeniach astmy- u chorych z ciężkim zaostrzeniem korzystne jest wczesne dołączenie tego leku do krótko działającego β_2-mimetyku wziewnego. Początek działania występuje później niż w przypadku krótko działającego β_2-mimetyku (po ~15 min.), a maksymalny efekt – po upływie 1-2 h, natomiast trwa dłużej (~6 h). Skutkiem ubocznym jest sporadycznie występujące uczucie suchości lub gorzki smak w ustach [Szczeklik 2023].

Leki antyleukotrienowe

Antagoniści receptora leukotrienowego CysLT1 w mięśniach gładkich oskrzeli, a także w innych komórkach i w ten sposób hamują działanie leukotrienów uwalnianych art. z mastocytów i eozynofilów. Powodują niewielkie i zmienne rozszerzenie oskrzeli, poprawiają czynność płub, zmniejszają objawy i częstość zaostrzeń astmy. Efekt ich działania przeciwzapalnego jest mniejszy niż ICS stosowany w małych dawkach. Dołączenie leku antyleukotrienowego może pozwolić na zmniejszenie dawki ICS oraz poprawić kontrolę astmy w przypadku, gdy choroba nie została opanowana małymi lub średnimi dawkami ICS. Dodanie do ICS leku antyleukotrienowego jest mniej skuteczne niż dołączenie LABA [Szczeklik 2023].

Leki biologiczne – przeciwciała monoklonalne przeciwko:

- IgE (omalizumab) – wiąże krążące we krwi przeciwciała IgE, przez co uniemożliwia ich wiązanie się z mastocytami i bazofilami oraz degranulację tych komórek. Lek pozwala zmniejszyć dawkę GKS, poprawia kontrolę astmy i zmniejsza częstość

zaostrzeń. Wskazaniem do jego stosowania jest niekontrolowana ciężka astma alergiczna;

- IL-5 (mepolizumab, reslizumab) – przeciwciała te, wiążąc IL-5, przeciwdziałają jej łączeniu z receptorami na powierzchni eozynofilów, co hamuje dojrzewanie eozynofilów i skraca ich przeżycie. Oba leki stosuje się u chorych na astmę ciężką z eozynofilią, niekontrolowaną pomimo leczenia stopnia 4 lub 5;
- Receptorowi dla IL-5 (benralizumab) – znacznie zmniejsza liczbę eozynofilów w plwocinie indukowanej i ścianie oskrzeli art. wskutek zjawiska cytoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Lek ten stosuje się u chorych na astmę ciężką z eozynofilią, niekontrolowaną pomimo leczenia stopnia 4. Lub 5;
- Receptorowi dla IL-4 (dupilumab) – hamuje działanie IL-4 i IL-3, a tym samym zapalenie typu T2. Lek ten stosuje się u chorych na astmę eozynofilową, niekontrolowaną pomimo stosowania ICS w dużych dawkach z LABA lub wymagających stosowania GKS doustnych [Szczeklik 2023].

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 15.07.2024 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji:

- GINA 2024 (Global Initiative for Asthma);
- NICE 2024 (National Institute for Health and Care Excellence);
- STAN4T 2025 (Polskie Towarzystwo Alergologiczne, Polskie Towarzystwo Chorób Płuc, Polskie Towarzystwo Pneumonologii Dziecięcej i Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej);
- Konsultanci krajowi 2024 (Wytyczne konsultanta krajowego alergologii, konsultanta krajowego medycyny rodzinnej oraz prezydenta Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia astmy u dorosłych w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej).

W Tab. 12 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Tab. 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
GINA 2024 (Świat)	**Objawy**	**Preferowane leczenie WSTĘPNE (Ścieżka 1)**	**Alternatywne leczenie WSTĘPNE (Ścieżka 2)**
	Rzadkie objawy astmy, art. 1-2 dni w tygodniu lub krócej	W razie potrzeby małe dawki ICS – formoterolu (jakość dowodu A)	Niskie dawki ICS przyjmowane za każdym razem, gdy zażywany jest SABA, w skojarzeniu lub w oddzielnych inhalatorach (jakość dowodu B). Jest bardzo mało prawdopodobne, aby tacy pacjenci przestrzegali codziennego stosowania ICS.

Objawy astmy występujące krócej niż 3–5 dni w tygodniu, z prawidłową lub nieznacznie obniżoną czynnością płuc		Niskie dawki ICS plus SABA w razie potrzeby (jakość dowodu A). Przed wybraniem tej opcji należy rozważyć przestrzeganie codziennego stosowania ICS.
Objawy astmy występują przez większość dni (art. 4–5 dni w tygodniu lub dłużej); lub budzenie się z powodu astmy raz w tygodniu lub częściej, lub słaba czynność płuc	Terapia podtrzymująca i doraźna małymi dawkami ICS-formoterolu (MART) (jakość dowodu A)	Niska dawka ICS-LABA plus w razie potrzeby SABA (jakość dowodu A) lub plus ICS-SABA (jakość dowodu B), LUB średnia dawka ICS plus w razie potrzeby SABA (jakość dowodu A) lub plus ICS-SABA w razie potrzeby (jakość dowodu B). Należy rozważyć prawdopodobne przestrzeganie codziennego leczenia podtrzymującego.
Codzienne objawy astmy, budzenie się w nocy z astmą raz w tygodniu lub częściej, słaba czynność płuc	Terapia podtrzymująca i doraźna średnimi dawkami ICS-formoterolu (MART) (jakość dowodu D)	Średnie lub duże dawki ICS-LABA (jakość dowodu D) plus SABA w razie potrzeby lub plus ICS-SABA w razie potrzeby. Należy rozważyć prawdopodobne przestrzeganie codziennego leczenia podtrzymującego. Inną opcją jest zastosowanie dużych dawek ICS i SABA w razie potrzeby (jakość dowodu A), ale przestrzeganie zaleceń jest gorsze niż w przypadku leczenia skojarzonego ICS-LABA.
Początkowe objawy astmy występują podczas ostrego zaostrzenia	Leczyć jak zaostrzenie, łącznie z krótkotrwałym OCS, jeśli jest ciężki; rozpocząć średnią dawką MART (jakość dowód D)	Leczyć jak zaostrzenie, włączając krótki przebieg OCS, jeśli jest ciężki; rozpocząć leczenie średnią lub dużą dawką ICS-LABA plus, w razie potrzeby, SABA (jakość dowodu D).

Stopień	**Preferowane leczenie podtrzymujące I doraźne**		**Alternatywne leczenie podtrzymujące I doraźne**	
1	Tylko w razie potrzeby niska dawka ICS-formoterolu	Doraźnie: w razie potrzeby niska dawka ICS-formoterolu	Weź ICS za każdym razem, gdy zażyjesz SABA	Doraźnie: w razie potrzeby ICS-SABA lub w razie potrzeby SABA
2			Podtrzymująca niska dawka ICS	
3	Podtrzymująca niska dawka ICS-formoterolu		Podtrzymująca niska dawka ICS-LABA	
4	Podtrzymująca średnia dawka ICS-formoterolu		Podtrzymująca średnia/wysoka dawka ICS-LABA	
5	Dodać LAMA. Odnieść się do oceny fenotypu. Rozważyć podtrzymujące duże dawki ICS-formoterolu, ±anty-IgE, anty-IL5/5R, anty-IL4Ra, anty-TSLP.		Dodać LAMA. Odnieść się do oceny fenotypu. Rozważyć podtrzymujące duże dawki ICS-formoterolu, ±anty-IgE, anty-IL5/5R, anty-IL4Ra, anty-TSLP.	

NICE 2024
(Wielka Brytania)
	• Osobom w wieku 12 lat i starszym z nowo zdiagnozowaną astmą należy zaoferować inhalator zawierający połączenie niskiej dawki wziewnego kortykosteroidu (ICS) i formoterolu do stosowania w razie potrzeby w celu łagodzenia objawów (przeciwzapalny lek doraźny).
	• Jeżeli osoba wymagająca leczenia astmy ma nasilone objawy (np. regularne nocne przebudzenia) lub ciężkie zaostrzenie, należy rozpocząć leczenie niską dawką MART (leczenie podtrzymujące i doraźne) oraz zastosować odpowiednie leczenie ostrej fazy (np. zastosowanie doustnych kortykosteroidów może być konieczne). Po uzyskaniu kontroli nad astmą można rozważyć przejście na przeciwzapalny lek doraźny przy użyciu inhalatora ICS/formoterol w niskiej dawce.
	• Osobom w wieku 12 lat i starszym, u których astma nie jest kontrolowana za pomocą niskiej dawki ICS/formoterolu stosowanego wyłącznie w razie potrzeby, należy zaoferować leczenie niską dawką MART.
	• Osobom w wieku 12 lat i starszym, u których astma nie jest kontrolowana za pomocą niskiej dawki MART, należy zaoferować leczenie umiarkowaną dawką MART.
	• U osób w wieku 12 lat i starszych, u których astma nie jest kontrolowana pomimo stosowania umiarkowanej dawki MART i dobrej adherencji:
	  o Należy sprawdzić poziom frakcyjnego wydychanego tlenku azotu (FeNO), jeśli jest dostępny, oraz liczbę eozynofili we krwi. Jeśli którykolwiek z tych wskaźników jest podwyższony, skierować pacjenta do specjalisty ds. astmy.
	  o Jeśli zarówno FeNO, jak i liczba eozynofili nie są podwyższone, należy rozważyć próbę leczenia antagonistą receptora leukotrienowego (LTRA) lub długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (LAMA) w połączeniu z umiarkowaną dawką MART.
	Lek należy stosować przez okres próbny wynoszący 8–12 tygodni, o ile nie wystąpią działania niepożądane. Po zakończeniu okresu próbnego:
	  o jeśli astma jest kontrolowana, kontynuować leczenie,
	  o jeśli kontrola poprawiła się, ale nadal jest niewystarczająca, kontynuować leczenie i rozpocząć próbę drugiego leku (LTRA lub LAMA),
	  o jeśli nie nastąpiła poprawa, przerwać stosowanie LTRA lub LAMA i rozpocząć próbę alternatywnego leku (LTRA lub LAMA).
	• Skierować pacjenta do specjalisty ds. astmy, jeśli astma nie jest kontrolowana pomimo leczenia umiarkowaną dawką MART oraz prób stosowania LTRA i LAMA.

STAN4T 2025 (Polska)	• Terapię astmy należy rozpocząć od niskiej dawki wGKS oraz doraźnego stosowania SABA. Alternatywną strategią, lepszą w unikaniu zaostrzeń, jest stosowanie kombinacji niskiej dawki wGKS/formoterol 2 razy dziennie oraz doraźnie wGKS/formoterol.

<table>
<tr><td></td><td>

- Podczas każdej wizyty chorego na astmę należy przeprowadzić ocenę kontroli astmy. Jeżeli astma jest źle kontrolowana, pomimo stosowania przez chorego poprawnie leków przeciwastmatycznych, należy dokonać eskalacji (intenyfikacji) do kolejnego poziomu leczenia. Jeśli u chorego utrzymuje się dobra kontrola astmy przez okres 3 miesięcy, powinno się dokonać deeskalacji (redukcji) do niższego poziomu terapeutycznego. Poziomy terapeutyczne astmy są następujące:
  - doraźnie stosowany wGKS w niskiej dawce w połączeniu z formoterolem lub doraźnie podawany SABA w połączeniu z doraźnie stosowanym wGKS (oba te sposoby terapeutyczne są niezarejestrowane w Polsce),
  - niska dawka wGKS na stałe oraz doraźnie podawany SABA,
  - niska dawka wGKS w połączeniu z LABA 2 razy dziennie oraz doraźnie stosowany SABA lub niska dawka wGKS/formoterol 2 razy dziennie oraz doraźnie stosowany wGKS/formoterol,
  - umiarkowana lub wysoka dawka wGKS/LABA lub terapia LABA/LAMA/wGKS w jednym inhalatorze,
  - terapia LABA/LAMA/wGKS w jednym inhalatorze oraz leczenie dodatkowe, np. LTRA, sGKS lub leki biologiczne.

</td></tr>
<tr><td>Konsultanci krajowi 2024
(Polska)</td><td>

<table>
<tr><th>Stopień</th><th>Leczenie pierwszego wyboru</th><th>Leczenie alternatywne</th></tr>
<tr><td>1</td><td>doraźnie formoterol + ICS</td><td>ICS w małej dawce każdorazowo przy
SABA</td></tr>
<tr><td rowspan="2">2</td><td>doraźnie formoterol + ICS</td><td>ICS w małej dawce</td></tr>
<tr><td colspan="2">inne opcje:
• LTRA
• ICS w małej dawce każdorazowo przy SABA
można rozważyć dołączenie SIT u chorych uczulonych na roztocze kurzu domowego, ze współistniejącym ANN i FEV_1 > 70%</td></tr>
<tr><td rowspan="2">3</td><td>formoterol + ICS w małej dawce regularnie i doraźnie</td><td>ICS w małej dawce + LABA</td></tr>
<tr><td colspan="2">Inne opcje:
• ICS w średniej dawce
• można rozważyć dołączenie LTRA
• można rozważyć dołączenie SIT</td></tr>
<tr><td rowspan="2">4</td><td>regularnie formoterol + ICS w średniej dawce
oraz doraźnie formoterol + ICS w małej dawce</td><td>ICS w średniej/dużej dawce + LABA</td></tr>
<tr><td colspan="2">inne opcje:
• dołączanie LAMA lub LTRA
• ICS w dużej dawce</td></tr>
<tr><td>5</td><td>• LAMA
• ocena fenotypu astmy i leczenie biologiczne
• można rozważyć dołączenie LABA + ICS w dużej dawce</td><td>• dołączenie azytromycyny lub LTRA
• glikokortykosteroidy w średniej dawce doustnie</td></tr>
</table>

</td></tr>
</table>

W przypadku pacjentów z rzadkimi, krótkotrwałymi objawami w ciągu dnia (bez objawów nocnych), u których obserwowana jest prawidłowa czynność płuc leczenie ograniczone może być do niskich dawek ICS – formoterolu lub niskich dawek ICS przyjmowanych za każdym

razem, gdy zażywany jest SABA [GINA 2024, STAN4T 2025, NICE 2024, Konsultanci krajowi 2024].

Jako podtrzymujące leczenie początkowe zalecane jest podawanie niskich dawek ICS w skojarzeniu z LABA (art. fumaranem formoterolu), przy czym stosować należy najniższą możliwą dawkę pozwalającą na kontrolę objawów choroby [GINA 2024, STAN4T 2025, Konsultanci krajowi 2024, NICE 2024].

Należy zwrócić uwagę, iż jeżeli zastosowana na tym etapie strategia terapeutyczna nie odniesie oczekiwanego skutku rekomendowane jest zwiększanie dawki ICS [GINA 2024, STAN4T 2025, Konsultanci krajowi 2024, NICE 2024].

Według światowych wytycznych kolejny etap strategii terapeutycznej powinien opierać się na dodaniu LAMA, odniesieniu się do oceny fenotypu, rozważeniu podtrzymującej dużej dawki ICS-formoterolu oraz dodaniu ±anty-IgE, anty-IL5/5R, anty-IL4Ra, anty-TSLP. Polskie rekomendacje również sugerują dodanie LAMA. W stanowisku brytyjskim następne etapy leczenia opierają się na dodaniu dodatkowego leku (art. LTRA lub LAMA). Konsultanci krajowi sugerują dodanie LAMA, ocenę fenotypu astmy i zastosowaniu leczenia biologicznego oraz możliwość rozważenia dołączenie LABA + ICS w dużej dawce.

W zidentyfikowanych referencjach nie odniesiono się bezpośrednio do zastosowania produktu złożonego, zawierającego beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium, niemniej wszystkie wytyczne wskazują na możliwość zastosowania terapii trójlekowej ICS + LABA + LAMA u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy pomimo stosowania terapii ICS + LABA.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu beklometazonu dipropionianu, formoterolu fumaranu dwuwodnego i glikopironium w leczeniu astmy do obrotu została wydana 17 lipca 2017.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące beklometazon dipropionianu, formoterol fumaranu dwuwodnego i glikopironium; 172 µg + 5 µg + 9 µg. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 13 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Trimbow].

Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN	Trimbow®, 172 mikrogramy + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, opakowanie zawierające 1 pojemnik po 120 rozpyleń. Kod EAN: 08025153018032
Kod ATC	R03AL09
Substancja czynna	beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodnego + glikopironium
Wnioskowane wskazanie	Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.
Dawkowanie	Zalecana dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę. Maksymalna dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.
Droga podania	Do podawania wziewnego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Trimbow® zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (BDP/FF/G) w postaci roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. *Extrafine*) o średnicy aerodynamicznej cząstki odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. *Mass median aerodynamic diameter*) wynoszącej około 1,1 mikrometra, z jednoczesną depozycją wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trimbow® są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trimbow® odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach).

Źródło: ChPL Trimbow

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 14. Przestawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Komisja Europejska 17 lipca 2017 roku
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Trimbow

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

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

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecana dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę. Maksymalna dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.

Sposób podawania

Do podawania wziewnego.

3.1.4 Mechanizm działania

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

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Trimbow® zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (BDP/FF/G) w postaci roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. *Extrafine*) o średnicy aerodynamicznej cząstki odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. *Mass median aerodynamic diameter*) wynoszącej około 1,1 mikrometra, z jednoczesną depozycją wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trimbow® są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci

aerozolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trimbow odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach).

Beklometazonu dipropionian

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

Formoterol

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

Glikopironium

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

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.6 Przedawkowanie

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

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów z POChP lub astmą są odpowiednio: dysfonia (0,3% i 1,5%) i kandydoza jamy ustnej (0,8% i 0,3%), zwykle związane z podawaniem wziewnym kortykosteroidów, skurcze mięśni (0,4% i 0,2%), które można przypisać składnikowi będącemu długo działającym agonistą receptorów beta-2, i suchość w jamie ustnej (0,4% i 0,5%), co jest typowym działaniem przeciwcholinergicznym.

U pacjentów z astmą działania niepożądane zwykle występują w ciągu pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i występują rzadziej po długotrwałym stosowaniu (po 6 miesiącach leczenia).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z beklometazonu dipropionianem, formoterolem i glikopironium, które występowały podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu, jak również działania niepożądane poszczególnych składników wprowadzonych do obrotu, wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest zdefiniowana w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 14. Działania niepożądane – beklometazon dipropionianu, formoterol fumaranu dwuwodnego i glikopironium.

Klasyfikacja układów I narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP), zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, zakażenie dróg moczowych[1], zapalenie błony śluzowej nosa i gardła[1]	Często
	Grypa[1], zakażenie grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej i gardła, kandydoza przełyku, grzybicze zapalenie jamy ustnej i gardła, zapalenie zatok przynosowych[1], zapalenie błony śluzowej nosa[1], zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit[1], kandydoza sromu i pochwy[1]	Niezbyt często
	Zakażenie (grzybicze) dolnych dróg oddechowych	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Granulocytopenia[1]	Niezbyt często
	Małopłytkowość[1]	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergiczne zapalenie skóry[1]	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości, w tym rumień, obrzęk warg, twarzy, oczu i gardła	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zahamowanie czynności nadnerczy[1]	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, hiperglikemia	Niezbyt często
	Zmniejszenie łaknienia	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Niepokój[1]	Niezbyt często
	Nadmierna aktywność psychoruchowa[1], zaburzenia snu[1], lęk, depresja[1], agresja[1], zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci)[1]	Częstość nieznana
	Bezsenność	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Drżenie, zawroty głowy, zaburzenia smaku[1], niedoczulica[1]	Niezbyt często
	Hipersomnia	Rzadko
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie[1]	Częstość nieznana
	Jaskra[1], zaćma[1]	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zapalenie trąbki słuchowej[1]	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, częstoskurcz, tachyarytmia[1], kołatanie serca	Niezbyt często
	Dławica piersiowa (stabilna[1] i niestabilna), dodatkowe pobudzenia (komorowe[1] i nadkomorowe), rytm węzłowy, bradykardia zatokowa	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Przekrwienie[1], uderzenie gorąca[1], nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często
	Wynaczynienie krwi	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia	Często
	Stan astmatyczny[1], kaszel, kaszel z odkrztuszaniem[1], podrażnienie gardła, krwawienie z nosa[1], zaczerwienienie gardła	Niezbyt często

	Paradoksalny skurcz oskrzeli[1], zaostrzenie astmy, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie gardła, suchość w gardle	Rzadko
	Duszność[1]	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka1, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia połykania1, nudności, niestrawność1, uczucie pieczenia warg1, próchnica zębów1, (aftowe) zapalenie jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka[1], pokrzywka, świąd, nadmierne pocenie się[1]	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy[1]	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, ból mięśni, ból kończyny[1], ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej[1]	Niezbyt często
	Opóźnienie wzrostu[1]	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bolesne oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zapalenie nerek[1]	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie[1]	Niezbyt często
	Astenia	Rzadko
	Obrzęk obwodowy1	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego[1], zwiększenie liczby płytek krwi[1], zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych[1], zwiększenie stężenia insuliny we krwi1, zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi[1], zmniejszenie stężenia kortyzolu[1]	Niezbyt często
	Zwiększenie ciśnienia krwi1, zmniejszenie ciśnienia krwi[1]	Rzadko
	Zmniejszenie gęstości kości[1]	Bardzo rzadko

[1]Działania niepożądane zgłaszane w ChPL obejmujące co najmniej jeden z poszczególnych składników, ale nieobserwowane jako działania niepożądane podczas prac klinicznych nad doskonaleniem produktu leczniczego Trimbow

3.1.8 Kompetencje personelu medycznego

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

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

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

Produkt leczniczy jest wyposażony w licznik liczby rozpyleń znajdujący się w tylnej części inhalatora, pokazujący liczbę pozostałych dawek. Każdorazowe naciśnięcie pojemnika przez pacjenta powoduje rozpylenie roztworu, a licznik pokazuje o jedno rozpylenie mniej. Należy poinformować pacjenta, aby nie upuszczał inhalatora, ponieważ może to spowodować, że licznik wskaże o jedno rozpylenie mniej.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

W chwili obecnej lek Trimbow® (172 mikrogramy + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów) w postaci aerozolu inhalacyjnego nie jest refundowany. Refundowany jest produkt Trimbow® (87 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów) w postaci aerozolu inhalacyjnego.

Zakres wskazań objętych refundacją to:

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

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla Trimbow®

Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności zgodnie z zapisami art. 14. Znowelizowanej Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (leki wydawane bezpłatnie lub w ramach odpłatności ryczałtowej, 30% lub 50% — owej).

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 12 września 2024 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2025 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2025 roku ustalono na 4666 PLN.

Koszt miesięcznej terapii lekiem Trimbow® pMDI (172 µg + 5 µg + 9 µg) nie spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy). Trimbow® pMDI (172 µg + 5 µg + 9 µg) zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (233,30 PLN) i wynosi [redacted]

W związku z powyższym, preparat Trimbow® pMDI kwalifikuje się do odpłatności 30%.

W związku z tym, że nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu urzędowa cena jest skalkulowana zgodnie z art. 13.3 znowelizowanej Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [AEK Trimbow, Ustawa refundacyjna 2011] .

Zestawienie cen przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 15. Ceny Trimbow®.

Kategoria	Nazwa Trimbow®
Cena zbytu netto (PLN)	[redacted]
Urzędowa cena zbytu (PLN)	[redacted]
Cena hurtowa brutto (PLN)	[redacted]
Cena detaliczna (PLN)	[redacted]
Wysokość limitu finansowania (PLN)	[redacted]
Odpłatność (%)	30%
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	[redacted]
Koszt NFZ (PLN)	[redacted]
Liczba DDD w opakowaniu	30
Koszt DDD z perspektywy NFZ (PLN)	[redacted]
Koszt DDD z perspektywy wspólnej (PLN)	[redacted]

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 znowelizowanej Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

[redacted]

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 16. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Refundacja apteczna, katalog A
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	199.4 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi.

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	TAK [redacted]

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla Trimbow®

W analizie uwzględniono refundację wnioskowanych prezentacji preparatu Trimbow® pMDI (172 µg + 5 µg + 9 µg) w ramach istniejącej grupy limitowej: 199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi.

Zgodnie z art. 15 ust. 2, do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności.

Wnioskowana prezentacja preparatu Trimbow® pMDI (172 µg + 5 µg + 9 µg), składaja się z trzech tych samym substancji czynnych, co refundowany preparat Trimbow® pMDi (87 µg + 5 µg + 9 µg): beklometazon dipropionianu, formoterol fumaranu dwuwodnego oraz glikopironium. Wnioskowana prezentacja preparatu różni się jedynie większa dawką beklometazonu dipropionianu od prezentacji refundowanej. Refundowany jest preparat Trimbow® z 87 µg beklometazonu dipropionianu, natomiast wnioskowana postać posiada 172 µg beklometazonu dipropionianu.

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, proponowane warunki finansowania wnioskowanych prezentacji leku Trimbow®, obejmują refundację w ramach istniejącej grupy limitowej 199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi (zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej).

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii astmy przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii astmy.

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
68/2021	Trimbow® (87 µg + 5 µg + 9 µg)	Leczenie podtrzymujące astmy u	SRP 80/2021	REK 80/2021

		pacjentów dorosłych z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS), u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow® (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), aerozol inhalacyjny, roztwór, 87 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 1 poj. 180 dawek, kod EAN: 08025153008156 we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem obniżenia urzędowej ceny zbytu leku. Produkt Trimbow® czyli połączenie beklometazon/formoterol/glikopironium oferuje dodatkową opcję leczenia glikokortykosteroidem wziewnym w średniej dawce (ICS), długo działającym agonistą receptorów beta2 (LABA) i długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych (LAMA) w pojedynczym inhalatorze. Refundacja Trimbow® jest klinicznie uzasadniona i rekomendowana przez GINA 2021 i NICE 2021. Włączenie ocenianego produktu leczniczego do rutynowej praktyki klinicznej stwarza możliwości terapeutyczne, pozwalając na zwiększenie kontroli astmy nawet u najciężej chorych. Koszt leczenia produktem Trimbow® nie powinien jednak przekraczać kosztu najtańszego obecnie refundowanego schematu, uwzględniającego ICS w średniej lub dużej dawce, LABA oraz LAMA, stosowanych odrębnie lub produktach złożonych.	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem obniżenia urzędowej ceny zbytu leku do poziomu kosztu najtańszego alternatywnego schematu.

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumaranu dwuwodny + glikopironium. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 11.07.2024):

- Wielka Brytania – http://www.nice.org.uk/, http://gmmmg.nhs.uk/, https://www.york.ac.uk/crd/ oraz http://www.hsric.nihr.ac.uk/
- Szkocja – http://www.scottishmedicines.org.uk/
- Walia – http://www.awmsg.org/
- Irlandia – http://www.ncpe.ie/
- Francja – http://www.has-sante.fr/

- Holandia – http://www.zorginstituutnederland.nl/
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/
- Australia – http://www.health.gov.au oraz http://www.pbs.gov.au/
- Nowa Zelandia – http://www.pharmac.health.nz/
- Kanada — https://www.cadth.ca/

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumaranu dwuwodny + glikopironium.

Organizacja	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
SMC (Szkocja)	Pozytywna	Dipropionian beklometazonu, dwuwodny fumaran formoterolu, glikopironium (Trimbow®) są dopuszczone do stosowania w leczeniu podtrzymującym astmy u dorosłych, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli za pomocą leczenia podtrzymującego skojarzeniem długo działającego agonisty beta2 i dużej dawki wziewnego kortykosteroidu, u których wystąpiła jedna lub więcej zaostrzeń astmy w poprzednim roku.
AWMSG (Walia)	Negatywna	Wykluczony z oceny AWMSG, ponieważ spełnia kryteria wykluczenia AWMSG dotyczące oceny leku.
NCPE (Irlndia)	Ograniczona	Nie zaleca się przeprowadzania pełnej analizy HTA. NCPE zaleca, aby Trimbow® w tym wskazaniu nie podlegał refundacji po podanej cenie. Zalecenie to należy wziąć pod uwagę, mając jednocześnie na uwadze kryteria określone w ustawie o zdrowiu (ceny i dostawa wyrobów medycznych) z 2013 r.
HAS (Francja)	Pozytywna	Pozytywna opinia dotycząca refundacji w ciągłym leczeniu astmy u osób dorosłych, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy przy pomocy ciągłego leczenia łączącego dużą dawkę wziewnego kortykosteroidu i długo działającego agonisty receptora beta2.
PBS (Australia)	Pozytywna	Ciężka astma Kryteria kliniczne: • U pacjenta musiało wystąpić co najmniej jedno ciężkie zaostrzenie astmy w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ciężkiej astmy, które wymagało ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami pomimo: - otrzymywania zoptymalizowanego leczenia astmy, - oceny przestrzegania leczenia , - ocena pod kątem prawidłowej techniki inhalacji. Kryteria populacji: • Pacjent musi mieć ukończone 18 lat.

Organizacja	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
		Zoptymalizowane leczenie astmy obejmuje przestrzeganie leczenia podtrzymującego skojarzeniem wziewnego kortykosteroidu (co najmniej 800 mikrogramów budezonidu na dobę lub jego odpowiednika) i długo działającego agonisty receptorów beta-2.
G-ba (Niemcy)	Pozytywna	Pozytywna opinia dotycząca leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentów z astmą niedostatecznie kontrolowaną skojarzeniem długo działającego agonisty receptorów beta-2 i kortykosteroidów wziewnych w dużych dawkach, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy. Terapia składająca się z dużych dawek ICS oraz LABA i LAMA została uznana przez G-BA za odpowiednią terapię porównawczą. W celu oceny korzyści stosowania beklometazonu/formoterolu/glikopironium dostępne są wyniki 3-ramiennego, randomizowanego, kontrolowanego badania TRIGGER dla kategorii punktów końcowych: śmiertelności, zachorowalności i działań niepożądanych w porównaniu z leczeniem beklometazonem/formoterolem + tiotropium. Na podstawie danych przedstawionych w ocenie ogólnej nie wykazano dodatkowych korzyści stosowania beklometazonu/formoterolu/glikopironium w porównaniu z leczeniem beklometazonem/formoterolem + tiotropium.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].

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

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

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Trimbow® pMDI (172 µg + 5 µg + 9 µg) może być stosowany w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku. Produkt Trimbow® pMDI (172 µg + 5 µg + 9 µg) składa się z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA), dużych dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) oraz długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych (LAMA). Ponadto, jak zaznaczono w ChPL Trimbow® pMDI (172 µg + 5 µg + 9 µg), wnioskowany lek można zastosować jedynie u pacjentów którzy otrzymywali wcześniej produkt złożony z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego. Przyjęto, że odpowiednim komparatorem dla leku Trimbow® pMDI (172 µg + 5 µg + 9 µg) będzie produkt złożony z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego (LABA + ICS) - beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny pMDI w połączeniu z długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych (LAMA) – tiotropium.

Produkt Enerzair Breezhaler® również składa się z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) - indakaterolu, długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych (LAMA) - glikopironium bromek oraz dużych dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) - mometazonu furoinian. Ponad to, Enerzair Breezhaler® wskazany jest do stosowania w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku. Ze

względu na powyższe podobieństwa względem Trimbow® pMDI (172 µg + 5 µg + 9 µg) przyjęto, że preparat Enerzair Breezhaler® jest odpowiednim komparatorem dla leku Trimbow® pMDI (172 µg + 5 µg + 9 µg).

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 19. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny oraz tiotropium	Przyjęto, że odpowiednimi komparatorami dla leku Trimbow® pMDI(172 µg + 5 µg + 9 µg) będą produkty złożone z beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumaranu dwuwodny pMDI w połączeniu z tiotropium oraz produkt złożony z indakaterolu + glikopironium bromek + mometazonu furoinian.
Indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian	

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].*

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- Beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny;
- Indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian

Tiotropium jest finansowany ze środków publicznych, jednak nie w zakresie astmy, a jedynie w POChP.

Określenie sposobu i poziomu finansowania komparatorów

Beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny jest objęty refundacją w ramach katalogu A1 w grupie limitowej 199.3 z poziomem odpłatności ryczałt. Indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian jest objęty refundacją w ramach katalogu A1 w grupie limitowej 199.4 z poziomem odpłatności 30%. W Tab. 21 zestawiono sposób i poziom finansowania komparatorów [Obwieszczenie MZ].

Tab. 20. Sposób i poziom finansowania komparatorów ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus	Formodual, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę	1 poj.po 180 daw.	8025153006800	2022-11-01	3 lata	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	109,50	118,26	125,36	141,08	141,08	Astma	ryczałt	4,8
Beclometasoni dipropionas anhydricus + Formoteroli fumaras dihydricus	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę	1 poj.po 180 daw.	05909991245696	2023-01-01	3 lata	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	131,28	141,78	150,29	166,01	141,08	Astma	ryczałt	29,73

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Indakaterol + Glikopironium bromek + Mometazonu furoinian	Enerzair Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. tw., 114+46+136 mg	30 szt. (30 x 1)	07613421044596	2024-07-01	2 lata	199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi	155,29	167,71	177,78	196,09	196,09	Podtrzymujące leczenie astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku	30%	58,83

4.3 Tiotropium

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące tiotropium. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 22 podsumowano charakterystykę tiotropium, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Spiriva Respimat].

Tab. 21. Charakterystyka komparatorów — tiotropium.

Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN	Spiriva Respimat®, 2,5 mikrograma/dawkę odmierzoną, 30 dawek leczniczych, roztwór do inhalacji EAN: 05909990735839
Kod ATC	R03B B04
Substancja czynna	tiotropium
Zarejestrowane wskazanie	Dodatkowe leczenie rozszerzające oskrzela w leczeniu podtrzymującym u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z ciężką astmą, u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń astmy w poprzedzającym roku.
Dawkowanie	Dawką zalecaną dla dorosłych jest 5 mikrogramów tiotropium podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia.
Droga podania	Do stosowania wziewnego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Bromek tiotropiowy jest długo działającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych. Wykazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M1 do M5). W drogach oddechowych bromek tiotropiowy wiąże się kompetycyjnie i odwracalnie z receptorami M3 w mięśniach gładkich oskrzeli, przeciwdziałając cholinergicznemu (zwężającemu oskrzela) wpływowi acetylocholiny i prowadząc do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Jako lek przeciwcholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują ogólnoustrojowe objawy działania przeciwcholinergicznego mieszczą się w dopuszczalnym zakresie.

Źródło: ChPL ChPL Spiriva Respimat

4.3.1 Zarejestrowane wskazania

POChP

Produkt leczniczy Spiriva Respimat® jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Astma

Produkt leczniczy Spiriva Respimat® jest wskazany jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z ciężką astmą, u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń astmy w poprzedzającym roku.

4.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego. Wkład z lekiem można umieszczać i stosować jedynie w inhalatorze Respimat. Dwa rozpylenia z inhalatora Respimat odpowiadają jednej dawce leczniczej. Dawką zalecaną dla dorosłych jest 5 mikrogramów tiotropium podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

W leczeniu astmy pełne korzyści terapeutyczne będą widoczne po przyjęciu kilku dawek produktu leczniczego. U dorosłych pacjentów z ciężką astmą, tiotropium powinno być stosowane jako uzupełnienie wziewnych kortykosteroidów (≥ 800 µg budezonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) i co najmniej jednego leku kontrolującego.

4.3.3 Mechanizm działania

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

Mechanizm działania

Bromek tiotropiowy jest długo działającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych. Wykazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M1 do M5). W drogach oddechowych bromek tiotropiowy wiąże się kompetycyjnie i odwracalnie z receptorami M3 w mięśniach gładkich oskrzeli, przeciwdziałając cholinergicznemu (zwężającemu oskrzela) wpływowi acetylocholiny i prowadząc do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Jako lek przeciwcholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują ogólnoustrojowe objawy działania przeciwcholinergicznego mieszczą się w dopuszczalnym zakresie.

4.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na bromek tiotropiowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, atropinę lub jej pochodne takie jak ipratropium, czy oksytropium.

4.3.5 Przedawkowanie

Podawanie dużych dawek bromku tiotropiowego może prowadzić do wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów związanych z przeciwcholinergicznym działaniem leku. Jednakże, po podaniu zdrowym ochotnikom do 340 mikrogramów bromku tiotropiowego w pojedynczej dawce wziewnej nie zaobserwowano niepożądanych działań

związanych z ogólnoustrojowym działaniem przeciwcholinergicznym. Dodatkowo, po zastosowaniu u zdrowych ochotników tiotropium w postaci roztworu do inhalacji w dawce do 40 mikrogramów na dobę przez 14 dni, poza suchością błony śluzowej jamy ustnej i gardła i suchością błony śluzowej nosa oraz znacznie zmniejszonym wydzielaniem śliny począwszy od 7. dnia, nie zanotowano istotnych działań niepożądanych.

4.3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Większość wymienionych działań niepożądanych związana jest z przeciwcholinergicznymi właściwościami bromku tiotropiowego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania przypisane poniżej wymienionym działaniom niepożądanym oparte są na nieskorygowanych częstościach występowania działań niepożądanych (tj. działaniach przypisanych tiotropium), zaobserwowanych w grupie przyjmującej tiotropium na podstawie łącznej analizy

7 badań klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów chorych na POChP (3 282 pacjentów) oraz 12 badań klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży chorych na astmę (1 930 pacjentów) z okresami leczenia wynoszącymi od4 tygodni do 1 roku.

Częstość występowania działań niepożądanych określono za pomocą następującej konwencji: Bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 22. Działania niepożądane - tiotropium.

Klasyfikacja układów i narządów (wg terminologii MedDRA)	Działanie niepożądane	Częstość występowania - Astma
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Odwodnienie	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Ból głowy	Niezbyt często
	Bezsenność	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Jaskra	Częstość nieznana
	Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	Częstość nieznana
	Niewyraźne widzenie	Częstość nieznana
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	Częstość nieznana
	Kołatanie serca	Niezbyt często
	Częstoskurcz nadkomorowy	Częstość nieznana
	Tachykardia	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Niezbyt często
	Zapalenie gardła	Niezbyt często
	Dysfonia	Niezbyt często
	Krwawienie z nosa	Rzadko
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów (wg terminologii MedDRA)	Działanie niepożądane	Częstość występowania - Astma
	Zapalenie krtani	Częstość nieznana
	Zapalenie zatok	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często
	Zaparcia	Rzadko
	Kandydoza jamy ustnej i gardła	Niezbyt często
	Dysfagia	Częstość nieznana
	Choroba refluksowa przełyku	Częstość nieznana
	Próchnica zębów	Częstość nieznana
	Zapalenie dziąseł	Rzadko
	Zapalenie języka	Częstość nieznana
	Zapalenie jamy ustnej	Rzadko
	Niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit	Częstość nieznana
	Nudności	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia układu immunologicznego	Wysypka	Niezbyt często
	Świąd	Rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
	Pokrzywka	Rzadko
	Zakażenie skóry, owrzodzenie skóry	Częstość nieznana
	Sucha skóra	Częstość nieznana
	Nadwrażliwość (w tym reakcje natychmiastowe)	Rzadko
	Reakcje anafilaktyczne	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Obrzęk stawów	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zatrzymanie moczu	Częstość nieznana
	Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu	Częstość nieznana
	Zakażenie dróg moczowych	Rzadko

4.3.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

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

4.4 Beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumaranu dwuwodnego. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 22 podsumowano

charakterystykę beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumaranu dwuwodnego, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Formodual].

Tab. 23. Charakterystyka komparatorów — beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny.

Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN	Formodual®, (200 mikrogramów + 6 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, roztwór; 180 dawek. Kod EAN: 08025153006800
Kod ATC	R03 AK08
Substancja czynna	beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Formodual® jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta2-agonisty): - u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie szybko działającego, wziewnego $beta_2$-agonisty lub - u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających $beta_2$-agonistów. Produkt leczniczy Formodual® jest przeznaczony do stosowania u dorosłych.
Dawkowanie	Dwie inhalacje dwa razy na dobę. Maksymalna dawka dobowa to 4 inhalacje.
Droga podania	Do podawania wziewnego
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Formodual® zawiera beklometazonu dipropionian i formoterol. Te dwie substancje czynne wykazują różny sposób działania. Podobnie jak w przypadku innych skojarzeń kortykosteroidów wziewnych i agonisty receptorów beta2-adrenergicznych, łączne działanie tych składników powoduje zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy. **Beklometazonu dipropionian** Beklometazonu dipropionian, stosowany wziewnie w zalecanych dawkach, wykazuje glikokortykosteroidowe działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co w rezultacie powoduje zmniejszenie nasilenia objawów oraz częstości występowania zaostrzeń astmy, przy jednocześnie mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu do kortykosteroidów podawanych ogólnie. **Formoterol** Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów $beta_2$-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

Źródło: ChPL Formodual

4.4.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Formodual® jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta2-agonisty):

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie szybko działającego, wziewnego beta2-agonisty lub

- u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających beta2-agonistów.

Produkt leczniczy Formodual® jest przeznaczony do stosowania u dorosłych.

4.4.2 Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy Formodual® nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym okresie leczenia astmy. Dawkowanie składników produktu leczniczego Formodual® należy ustalać indywidualne i należy dostosować je do stopnia ciężkości choroby. Należy wziąć to pod uwagę nie tylko w momencie rozpoczynania leczenia produktami złożonymi, ale także podczas ustalania dawki. Jeśli u pacjenta jest konieczne zastosowanie skojarzenia substancji czynnych w dawkach innych niż te dostępne w produkcie leczniczym Formodual, należy przepisać odpowiednie dawki beta$_2$-agonistów i (lub) kortykosteroidów do podania za pomocą osobnych inhalatorów. Beklometazonu dipropionian zawarty w produkcie leczniczym Formodual® ulega rozmieszczeniu w drogach oddechowych charakterystycznemu dla cząstek o bardzo drobnych rozmiarach (ang. *extrafine*), dzięki czemu osiągane jest silniejsze działanie terapeutyczne niż w przypadku postaci beklometazonu dipropionianu o cząstkach większych rozmiarów (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu bardzo drobnocząstkowego zawartego w produkcie leczniczym Formodual® jest równoważne 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu o większych cząstkach). Z tego względu całkowita dawka dobowa beklometazonu dipropionianu przyjmowana w produkcie leczniczym Formodual® powinna być mniejsza niż całkowita dawka dobowa beklometazonu dipropionianu przyjmowana w produktach zawierających beklometazonu dipropionian o większych cząstkach. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów, u których zmieniono leczenie beklometazonu dipropionianem o dużych rozmiarach cząstek na leczenie produktem leczniczym Formodual®; dawkę beklometazonu dipropionianu należy zmniejszyć i dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Zalecenia dotyczące dawkowania dla dorosłych w wieku 18 lat i powyżej:

Dwie inhalacje dwa razy na dobę. Maksymalna dawka dobowa to 4 inhalacje. Produkt leczniczy Formodual® o mocy (200 + 6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną należy stosować jedynie w terapii podtrzymującej.

Pacjentów należy poinstruować, by zawsze mieli przy sobie inny krótko działający lek rozszerzający oskrzela do zastosowania doraźnie. Pacjenci powinni być regularnie poddawani kontroli lekarskiej, co pozwoli utrzymać optymalne dawkowanie produktu leczniczego Formodual®, o którego zmianie może zadecydować jedynie lekarz. Należy stopniowo ustalić najmniejszą dawkę produktu zapewniającą skuteczną kontrolę objawów choroby. Po uzyskaniu kontroli objawów astmy za pomocą najmniejszej zalecanej dawki,

kolejnym etapem leczenia może być próba zastosowania tylko kortykosteroidu wziewnego. Produktu leczniczego Formodual® (200 + 6) mikrogramów/dawkę inhalacyjną nie należy stosować w przypadku leczenia mającego na celu zmniejszenie dawkowania, ale w takim przypadku należy zastosować dostępny produkt leczniczy o mniejszej mocy z beklometazonu dipropionianem, tj. Formodual® (100 + 6) mikrogramów/dawkę. Należy zalecić pacjentom, aby przyjmowali produkt leczniczy Formodual® codziennie, nawet w okresie bez objawów astmy.

4.4.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych; Leki adrenergiczne, stosowane wziewnie. Kod ATC: R03 AK08

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Formodual® zawiera beklometazonu dipropionian i formoterol. Te dwie substancje czynne wykazują różny sposób działania. Podobnie jak w przypadku innych skojarzeń kortykosteroidów wziewnych i agonisty receptorów beta2-adrenergicznych, łączne działanie tych składników powoduje zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy.
Beklometazonu dipropionian

Beklometazonu dipropionian, stosowany wziewnie w zalecanych dawkach, wykazuje glikokortykosteroidowe działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co w rezultacie powoduje zmniejszenie nasilenia objawów oraz częstości występowania zaostrzeń astmy, przy jednocześnie mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu do kortykosteroidów podawanych ogólnie.

Formoterol

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów beta2-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

4.4.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4.5 Przedawkowanie

U pacjentów z astmą badano działanie produktu leczniczego Formodual® (100+6) mikrogramów/dawkę podanego wziewnie w ilości do dwunastu skumulowanych dawek (w sumie 1200 mikrogramów beklometazonu dipropionianu i 72 mikrogramy formoterolu). Leczenie skumulowanymi dawkami nie miało negatywnego wpływu na parametry życiowe, nie obserwowano też poważnych lub ciężkich działań niepożądanych.

Zastosowanie zbyt dużych dawek formoterolu może prowadzić do wystąpienia działań typowych dla agonistów receptorów $beta_2$-adrenergicznych: nudności, wymiotów, bólu głowy, drżenia, senności, kołatania serca, częstoskurczu, arytmii komorowych, wydłużenia odstępu QTc, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii, hiperglikemii.

W przypadku przedawkowania formoterolu, wskazane jest leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciężkich przypadkach pacjentów należy hospitalizować. Można rozważyć zastosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, jednak wyłącznie zachowując szczególną ostrożność, ponieważ zastosowanie leku blokującego receptory beta-adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

W przypadku wziewnego zastosowania dawek beklometazonu dipropionianu większych niż zalecane, może wystąpić okresowe zahamowanie czynności nadnerczy. Nie wymaga to działań doraźnych, ponieważ czynność nadnerczy powraca do normy po kilku dniach, co potwierdzają badania stężenia kortyzolu w osoczu. U tych pacjentów należy kontynuować leczenie dawkami zapewniającymi kontrolę objawów astmy.

Długotrwałe stosowanie zbyt dużych dawek beklometazonu dipropionianu podawanego wziewnie: ryzyko zahamowania czynności nadnerczy. Może być konieczne monitorowanie czynności nadnerczy. Leczenie należy kontynuować stosując dawkę zapewniającą kontrolę objawów astmy.

4.4.6 Działania niepożądane

Ponieważ produkt leczniczy Formodual® zawiera beklometazonu dipropionian i formoterolu fumaran dwuwodny, można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych, których rodzaj i nasilenie są związane z każdą z tych substancji czynnych. Nie odnotowano wystąpienia dodatkowych działań niepożądanych po jednoczesnym zastosowaniu obu tych substancji.

Poniżej wymieniono działania niepożądane związane z beklometazonem dipropionianu i formoterolem, podawanych w skojarzeniu (w produkcie leczniczym Formodual®) oraz jako pojedyncze substancje, z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częste i niezbyt częste działania niepożądane pochodzą z badań klinicznych u pacjentów chorych na astmę i POChP.

Tab. 24. Działania niepożądane - beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny.

Klasyfikacja układów i narządów (wg terminologii MedDRA)	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej	Często
	Grypa, zakażenia grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej i gardła, kandydoza przełyku, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie płuc*	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Granulocytopenia	Niezbyt często
	Trombocytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergiczne zapalenie skóry	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów (wg terminologii MedDRA)	Działanie niepożądane	Częstość występowania
	Reakcje nadwrażliwości, w tym rumień, obrzęk warg, twarzy, oczu i gardła	Bardzo rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zahamowanie czynności nadnerczy	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, hiperglikemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Niepokój, zwłaszcza ruchowy	Niezbyt często
	Nadpobudliwość psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja, agresja, zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci)	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Drżenie, zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Jaskra, zaćma	Bardzo rzadko
	Nieostre widzenie	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zapalenie trąbki Eustachiusza	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca, wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG, zmiany w zapisie EKG, tachykardia, tachyarytmia, migotanie przedsionków*	Niezbyt często
	Skurcze dodatkowe komorowe, dławica piersiowa	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Przekrwienie, zaczerwienienie	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia	Często
	Kaszel, kaszel z odkrztuszaniem, podrażnienie gardła, przełom astmatyczny, zaczerwienienie gardła	Niezbyt często
	Paradoksalny skurcz oskrzeli	Rzadko
	Duszność, zaostrzenie astmy	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, dysfagia, uczucie pieczenia warg, nudności, zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka, nadmierne pocenie się, pokrzywka	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, ból mięśni	Niezbyt często
	Opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zapalenie nerek	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), zwiększenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi, zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi*	Niezbyt często
	Zwiększenie ciśnienia krwi	Niezbyt często
	Zmniejszenie ciśnienia krwi	Rzadko
	Zmniejszenie gęstości kości	Bardzo rzadko

* W głównym badaniu klinicznym u pacjentów chorych na POChP został zgłoszony jeden, nieciężki przypadek zapalenia płuc przez jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Formodual® (100+6) mikrogramów/dawkę. Inne działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu leczniczego Formodual® (100+6) mikrogramów/dawkę w badaniach klinicznych dotyczących POChP to: zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi i migotanie przedsionków.

Podobnie jak w przypadku innych produktów podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli.

Do działań niepożądanych zazwyczaj związanych z leczeniem formoterolem należą: hipokaliemia, ból głowy, drżenie, kołatanie serca, kaszel, kurcze mięśni i wydłużenie odstępu QTc.

Do działań niepożądanych zazwyczaj związanych z podawaniem beklometazonu dipropionianu należą: zakażenia grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej, dysfonia, podrażnienie gardła. Dysfonię i kandydozę jamy ustnej można złagodzić przez wypłukanie wodą jamy ustnej i gardła lub umycie zębów po każdym zastosowaniu produktu. Objawy kandydozy można leczyć miejscowymi lekamiprzeciwgrzybiczymi, kontynuując leczenie produktem leczniczym Formodual®.

Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów wziewnych (np. beklometazonu dipropionianu) mogą wystąpić zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania dużych dawek. Należą do nich: zahamowanie czynności nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, opóźnienia wzrostu u dzieci i młodzieży, jaskra i zaćma.

Mogą również wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka, świąd, rumień oraz obrzęk oczu, twarzy, warg i gardła.

4.4.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych.

W celu zapewnienia właściwego zastosowania produktu leczniczego Formodual®, lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik opieki medycznej powinni pokazać pacjentowi, jak prawidłowo posługiwać się inhalatorem.

4.5 Indakaterol + Glikopironium bromek + Mometazonu furoinian

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące indakaterolu + glikopironium bromek + mometazonu furoinian. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 22 podsumowano charakterystykę indakaterolu + glikopironium bromek + mometazonu furoinian, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Enerzair Breezhaler].

Tab. 25. Charakterystyka komparatorów — indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian.

Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN	Enerzair Breezhaler®, proszek do inhalacji w kaps. tw., 114+46+136 mg, 30 dawek. Kod EAN: 07613421044596
Kod ATC	R03AL12
Substancja czynna	Indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian

Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Enerzair Breezhaler® jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.
Dawkowanie	Zalecana dawka to inhalacja jednej kapsułki raz na dobę.
Droga podania	Do podania wziewnego
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ten produkt leczniczy to skojarzenie indakaterolu, długo działającego agonisty receptora beta2-adrenergicznego, glikopironium, i mometazonu furoinianu. **Indakaterol** Farmakologiczne działanie agonistów receptorów beta2-adrenergicznych, w tym indakaterolu, przynajmniej częściowo wynika ze zwiększonego stężenia cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cyklicznego AMP), co powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli. Po inhalacji, indakaterol wykazuje miejscowe działanie rozszerzające oskrzela w płucach. Indakaterol jest częściowym agonistą ludzkiego receptora beta2-adrenergicznego, o nanomolarnym potencjale. W wyizolowanym oskrzelu ludzkim indakaterol wykazuje szybki początek działania i długi okres działania. Chociaż receptory beta2-adrenergiczne są dominującymi receptorami adrenergicznymi w mięśniach gładkich oskrzeli, a receptory beta1-adrenergiczne są dominującymi receptorami adrenergicznymi w ludzkim sercu, to receptory beta2-adrenergiczne występują także w ludzkim sercu, gdzie stanowią 10 do 50% wszystkich receptorów adrenergicznych. **Glikopironium** Glikopironium działa przez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholiny na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, powodując rozszerzenie dróg oddechowych. Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptorów muskarynowych wykazującym do nich duże powinowactwo. W badaniach wiązania kompetycyjnego glikopironiowy bromek wykazywał 4- do 5-krotnie większą selektywność w stosunku do ludzkich receptorów M3 i M1 niż do ludzkiego receptora M2. Glikopironiowy bromek charakteryzuje się szybkim początkiem działania, czego dowodem były kinetyczne parametry asocjacji/dysocjacji w obrębie receptorów oraz początek działania po inhalacji leku obserwowany w badaniach klinicznych. Długi czas działania leku można częściowo przypisać utrzymywaniu się stężenia substancji czynnej w płucach, co znajduje odzwierciedlenie w przedłużonym okresie półtrwania glikopironium w fazie końcowej po wziewnym podaniu przez inhalator w odróżnieniu od okresu półtrwania po podaniu dożylnym. **Mometazonu furoinian** Mometazonu furoinian jest syntetycznym kortykosteroidem o wysokim powinowactwie do receptorów dla glikokortykosteroidów i miejscowych właściwościach przeciwzapalnych. W warunkach in vitro mometazonu furoinian hamuje uwalnianie leukotrienów z leukocytów u pacjentów z alergią. W hodowlach komórkowych mometazonu furoinian wykazywał silne działanie hamujące syntezę i uwalnianie IL-1, IL-5, IL-6 i TNF-alfa. Jest także silnym inhibitorem wytwarzania leukotrienów i wytwarzania przez Th2 cytokin IL-4 i IL-5 w ludzkich limfocytach T CD4+.

Źródło: ChPL Enerzair Breezhaler

4.5.1 Zarejestrowane wskazania

Do stosowania w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.

4.5.2 Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka to inhalacja jednej kapsułki raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka to 114 µg/46 µg/136 µg raz na dobę. Produkt leczniczy należy podawać o tej samej porze każdego dnia. Można go podawać niezależnie od pory dnia. W razie pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć tak szybko, jak to możliwe. Należy pouczyć pacjentów, by nie przyjmowali więcej niż jedną dawkę na dobę.

Droga podawania: podanie wziewne.

Nie wolno połykać kapsułek. Kapsułki należy podawać wyłącznie za pomocą inhalatora dołączonego do każdego nowego opakowania przepisanego przez lekarza. Należy poinstruować pacjentów, jak prawidłowo przyjmować ten produkt leczniczy. Pacjentów, u których nie wystąpi poprawa czynności układu oddechowego należy zapytać, czy nie połykają produktu leczniczego zamiast przyjmować go wziewnie. Kapsułki można wyjąć z blistra dopiero tuż przed ich użyciem. Po inhalacji pacjenci powinni przepłukać jamę ustną wodą bez jej połykania.

4.5.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z kortykosteroidami. Kod ATC: R03AL12

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Ten produkt leczniczy to skojarzenie indakaterolu, długo działającego agonisty receptora beta2-adrenergicznego, glikopironium, i mometazonu furoinianu.

Indakaterol

Farmakologiczne działanie agonistów receptorów beta2-adrenergicznych, w tym indakaterolu, przynajmniej częściowo wynika ze zwiększonego stężenia cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cyklicznego AMP), co powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli. Po inhalacji, indakaterol wykazuje miejscowe działanie rozszerzające oskrzela w płucach. Indakaterol jest częściowym agonistą ludzkiego receptora beta2-adrenergicznego, o nanomolarnym potencjale. W wyizolowanym oskrzelu ludzkim indakaterol wykazuje szybki początek działania i długi okres działania. Chociaż receptory beta2-adrenergiczne są dominującymi receptorami adrenergicznymi w mięśniach gładkich oskrzeli, a receptory beta1-adrenergiczne są dominującymi receptorami adrenergicznymi w ludzkim sercu, to receptory beta2-adrenergiczne występują także w ludzkim sercu, gdzie stanowią 10 do 50% wszystkich receptorów adrenergicznych.

Glikopironium

Glikopironium działa przez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholiny na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, powodując rozszerzenie dróg oddechowych. Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptorów muskarynowych wykazującym do nich duże powinowactwo. W badaniach wiązania kompetycyjnego glikopironiowy bromek wykazywał 4- do 5-krotnie większą selektywność w stosunku do ludzkich receptorów M3 i M1 niż do ludzkiego receptora M2. Glikopironiowy bromek charakteryzuje się szybkim początkiem działania, czego dowodem były kinetyczne parametry asocjacji/dysocjacji w obrębie receptorów oraz początek działania po inhalacji leku obserwowany w badaniach klinicznych. Długi czas działania leku można częściowo przypisać utrzymywaniu się stężenia substancji czynnej w płucach, co znajduje odzwierciedlenie w przedłużonym okresie półtrwania glikopironium w fazie końcowej po wziewnym podaniu przez inhalator w odróżnieniu od okresu półtrwania po podaniu dożylnym.

Mometazonu furoinian

Mometazonu furoinian jest syntetycznym kortykosteroidem o wysokim powinowactwie do receptorów dla glikokortykosteroidów i miejscowych właściwościach przeciwzapalnych. W warunkach in vitro mometazonu furoinian hamuje uwalnianie leukotrienów z leukocytów u pacjentów z alergią. W hodowlach komórkowych mometazonu furoinian wykazywał silne działanie hamujące syntezę i uwalnianie IL-1, IL-5, IL-6 i TNF-alfa. Jest także silnym inhibitorem wytwarzania leukotrienów i wytwarzania przez Th2 cytokin IL-4 i IL-5 w ludzkich limfocytach T CD4+.

4.5.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.5.5 Przedawkowanie

Należy wdrożyć ogólne leczenie podtrzymujące i leczenie objawowe w przypadku podejrzenia przedawkowania.

Przedawkowanie najprawdopodobniej wywoła objawy podmiotowe, przedmiotowe lub działania niepożądane związanie z działaniem farmakologicznym poszczególnych składników (np. tachykardia, drżenia, kołatania serca, ból głowy, nudności, wymioty, senność, arytmie komorowe, kwasica metaboliczna, hipokaliemia, hiperglikemia, zwiększone ciśnienie śródgałkowe [powodujące ból, zaburzenia widzenia lub zaczerwienienie oczu], zaparcia lub trudności z wypróżnieniem, zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza). W celu leczenia działań beta2-adrenergicznych można rozważyć stosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, ale wyłącznie pod nadzorem lekarza i z zachowaniem szczególnej ostrożności, ponieważ stosowanie leków blokujących receptory beta2-adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli. W ciężkich przypadkach pacjenta należy hospitalizować.

4.5.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi w okresie 52 tygodni były: astma (zaostrzenie) (41,8%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (10,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (5,6%) i ból głowy (4,2%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane produktu są wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania działań niepożądanych pochodzi z badania IRIDIUM. W każdej grupie układów i narządów działania niepożądane zostały wymienione według częstości ich występowania, zaczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją (CIOMS III): bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) i bardzo rzadko (<1/10 000).

Tab. 26. Działania niepożądane - indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła
	Często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
	Często	Kandydoza
	Często	Zakażenie układu moczowego
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaćma
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia
Zaburzenia układu oddechowego,klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Astma (zaostrzenie)
	Często	Ból jamy ustnej i gardła
	Często	Kaszel
	Często	Dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zapalenie żołądka i jelit
	Niezbyt często	Suchość jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka
	Niezbyt często	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle mięśniowo- szkieletowe
	Często	Skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Bolesne oddawanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka

4.5.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Lekarz prowadzący może omówić z pacjentem zasadność korzystania z czujnika i aplikacji.

5 Efekty zdrowotne

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

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie 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 umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- zmiana FEV_1;
- częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń;
- zmiana PEF;
- czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia;

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane.

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

Poniżej przedstawiono punkty końcowe uwzględnione w ramach oceny GRADE wraz z wagami poszczególnych punktów [GRADE].

Tab. 27. Wagi punktów końcowych wg GRADE.

Punkt końcowy	Waga punktu słownie	Waga punktu numerycznie
Zmiana porannego FEV_1 (przed podaniem terapii);	Wysoka	6
Częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń	Krytyczna	7
Zmiana maksymalnego FEV_1	Wysoka	6
Zmiana porannego PEF	Wysoka	6

Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia	Wysoka	6
Zdarzenia niepożądane	Wysoka	6
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Krytyczna	7

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) bezpośrednio porównujące BDP/FF/G pMDI w dawce 172/5/9 µg lub, w przypadku braku ww. doniesień – badania obserwacyjne. Uwzględniano także opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie BDP/FF/G pMDI w dawce 172/5/9 µg w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania Trimbow® pMDI (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 172 µg + 5 µg + 9 µg) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku w porównaniu do:

- beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny w dawce 172 mikrogramy + 5 mikrogramów oraz tiotropium, aerozol inhalacyjny;
- mometazonu furoinian + indakaterol+ glikopironium bromek w dawce 136 mikrogramów + 114 mikrogramów + 58 mikrogramów.

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

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 28. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.
Interwencja (I)	Trimbow® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium), 172 mikrogramy + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny
Komparator (C)	• beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny w dawce 172 mikrogramy + 5 mikrogramów oraz tiotropium, aerozol inhalacyjny; • mometazonu furoinian + indakaterol+ glikopironium bromek w dawce 136 mikrogramów + 114 mikrogramów + 58 mikrogramów.
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: • zmiana FEV_1; • częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń;; • zmiana PEF; • czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia; bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne:

	• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku – badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: • jakiekolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat diagnostyczny dla dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6–11 lat w praktyce klinicznej [GINA 2024]..... 12

Spis tabel

Tab. 1. Leczenie w zależności od stopnia kontroli astmy [GINA 2024].**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tab. 2. Klasyfikacja astmy oskrzelowej zgodnie z kryteriami ICD-10. 9

Tab. 3. Kryteria wstępnego rozpoznania astmy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6–11 lat [GINA 2024]. 12

Tab. 4. Etapy potwierdzenia rozpoznania astmy u pacjenta już przyjmującego leczenie zawierające ICS [GINA 2024]..... 14

Tab. 5. Podział zaostrzeń astmy ze względu na poziom ich ciężkości [Szczeklik 2023]..... 16

Tab. 6. Objawy kliniczne astmy w zależności od stopnia jej ciężkości [Grzywa-Celińska 2013]..... 17

Tab. 7. Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ – dane za 2019 r. 20

Tab. 8. Ocena objawów z ostatnich 4 tygodni [Konsultanci krajowi 2024]. 21

Tab. 9. Terminologia dotycząca leków na astmę [GINA 2024]..... 22

Tab. 10. Leczenie w zależności od stopnia kontroli astmy [GINA 2024]. 23

Tab. 11. Dzienne dawki ICS [GINA 2024]. 25

Tab. 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej 27

Tab. 13. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu..... 32

Tab. 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. 33

Tab. 15. Działania niepożądane – beklometazon dipropionianu, formoterol fumaranu dwuwodnego i glikopironium. 35

Tab. 16. Ceny Trimbow®. 39

Tab. 17. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania. 39

Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii astmy. 40

Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumaranu dwuwodny + glikopironium. 42

Tab. 20. Zestawienie wybranych komparatorów. 45

Tab. 21. Sposób i poziom finansowania komparatorów ze środków publicznych (NFZ). 47

Tab. 22. Charakterystyka komparatorów — tiotropium. 49

Tab. 23. Działania niepożądane - tiotropium. 51

Tab. 24. Charakterystyka komparatorów — beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny. 53

Tab. 25. Działania niepożądane - beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny..... 56

Tab. 26. Charakterystyka komparatorów — indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian. 58

Tab. 27. Działania niepożądane - indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian. 62
Tab. 28. Wagi punktów końcowych wg GRADE..... 64
Tab. 29. Kontekst kliniczny wg schematu PICO..... 67

Bibliografia

AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/ [Dostęp: 20.09.2024].
Astma 2024	Asthma Canada. https://asthma.ca/get-help/diagnosis/how-to-tell-you-have-asthma/ [dostęp: 17.07.2024]
Astma Australia 2024	Asthma Australia. https://asthma.org.au/asthma/ [Dostęp: 17.07.2024].
AWMSG	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/beclometasone-formoterol-glycopyrronium-trimbow/ [dostęp: 20.09.2024]
Balińska-Miśkiewicz 2009	Balińska-Miśkiewicz W. Diagnostyka i leczenie astmy oskrzelowej u osób dorosłych. Farm Pol, 2009, 65(11): 793-803
Boulet 2009	Boulet LP. Influence of comorbid conditions on astma. Eur Respir J 2009;33:897–906.
Chazan 1997	Chazan R. Postępowanie w stanie astmatycznym. Astma Immunologia. 1997;2(2): 87-96. https://docplayer.pl/12449581-Postepowanie-w-stanie-astmatycznym.html [Dostęp: 17.07.2024].
ChPL Airbufo Forspiro	Charekterystyka Produktu Leczniczego Airbufo Forspiro. https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [Dostęp: 20.09.2024].
ChPL Asaris	Charekterystyka Produktu Leczniczego Asaris. https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [Dostęp: 20.09.2024].
ChPL Atectura Breezhaler	Charekterystyka Produktu Leczniczego Atectura Breezhaler. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/atectura-breezhaler-epar-product-information_pl.pdf [Dostęp: 20.09.2024].
ChPL Formodual	Charekterystyka Produktu Leczniczego Formodual. https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [Dostęp: 20.09.2024].
ChPL Spiriva Respimat	Charekterystyka Produktu Leczniczego Spiriva Respimat. https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 20.09.2024]
ChPL Trimbow	Charekterystyka Produktu Leczniczego Trimbow. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trimbow#product-info [dostęp: 20.09.2024]
Dąbrowiecki 2023	Autoryzowany wywiad prasowy przygotowany przez Stowarzyszenie Dziennikarze dla Zdrowia w związku ze Światowym Dniem Astmy, maj 2023. https://www.mp.pl/pacjent/astma/aktualnosci/324196,astma-szanse-i-wyzwania-w-leczeniu [Dostęp: 17.07.2024].
FDA 2018	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.
G-ba	Gemeinsamer Bundesausschuss. https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/653/#beschluesse [dostęp: 20.09.2024]
GINA 2024	Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2024.

Grzelewska-Rzymowska 2010	Grzelewska-Rzymowska I, Mikołajczyk J, Korczyńska-Bednarek J. Astma w badaniach spirometrycznych. Pediatr Med Rodz; 2010;6 (1):8-14.
Grzywa-Celińska 2013	Grzywa-Celińska A, Lachowska-Kotowska P, Prystupa A i wsp. Astma i stan astmatyczny w codziennej praktyce lekarskiej. Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu. 2013;19(4):397–402.
HAS	Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281234/fr/trimbow-formoterol/-bromure-de-glycopyrronium/-beclometasone-asthme [dostęp: 20.09.2024]
ICD-10 2019	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision https://icd.who.int/browse10/2019/en [dostęp: 20.09.2024]
Konsultanci krajowi 2024	Wytyczne konsultanta krajowego alergologii, konsultanta krajowego medycyny rodzinnej oraz prezydenta Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia astmy u dorosłych w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej z dnia 16 lutego 2024
Lee 2017	Lee YJ, Kwon SH, Hong SH i wsp. Health Care Utilization and Direct Costs in Mild, Moderate, and Severe Adult Asthma: A Descriptive Study Using the 2014 South Korean Health Insurance Database. Clin Ther. 2017;39(3):527-536.
Melero 2019	Melero Moreno C, Quirce S, Huerta A i wsp. Economic impact of severe asthma in Spain: multicentre observational longitudinal study. J Asthma. 2019;56(8):861-871.
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics , Ireland. https://www.ncpe.ie/beclometasone-dipropionate-anhydrous-formoterol-fumarate-dihydrate-glycopyrronium-bromide-trimbow-hta-id-23034/ [dostęp: 20.09.2024]
NFZ Astma	NFZ o zdrowiu. Astma. Warszawa, maj 2020 Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia Departament Analiz i Innowacji ISBN: 978-83-956980-3-3
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. NICE guideline Published: 27 November 2024.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme. https://www.pbs.gov.au/medicine/item/13200R [dostęp: 20.09.2024]
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Samoliński 2014	Samoliński, B., Raciborski, F., Lipiec, A., Tomaszewska, A., Krzych-Fałta, E., Samel-Kowalik, P., Walkiewicz, A., Lusawa, A., Borowicz, J., Komorowski, J., Samolińska-Zawisza, U., Sybilski, A.J., Piekarska, B., Nowicka, A., 2014. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP). Alergologia Polska , 10–18.
SMC	Scottish Medicines Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/beclometasone-dipropionateformoterol-fumarate-dehydrateglycopyrronium-bromide-trimbow-abb-smc2334/ [dostęp: 20.09.2024]

STAN4T 2025 Pawliczak R, Emeryk A, Barczyk A., Majak P. et al. Standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Pneumonologii Dziecięcej i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (STAN4T). Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology 2025; 12, 1: 1–13.

Szczeklik 2023 Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna 2023.

Ustawa refundacyjna 2011 Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 826, 1733, 1938 i 2105.)

Zlecenie 68/2021 Trimbow, beclometasoni dipropionas formoteroli fumaras glycopyrronii bromidum, aerozol inhalacyjny, roztwór, 87 mcg 5 mcg 9 mcg, 1, poj. 180 dawek, kod EAN: 08025153008156. https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7374-68-2021-zlc [dostęp: 20.09.2024]