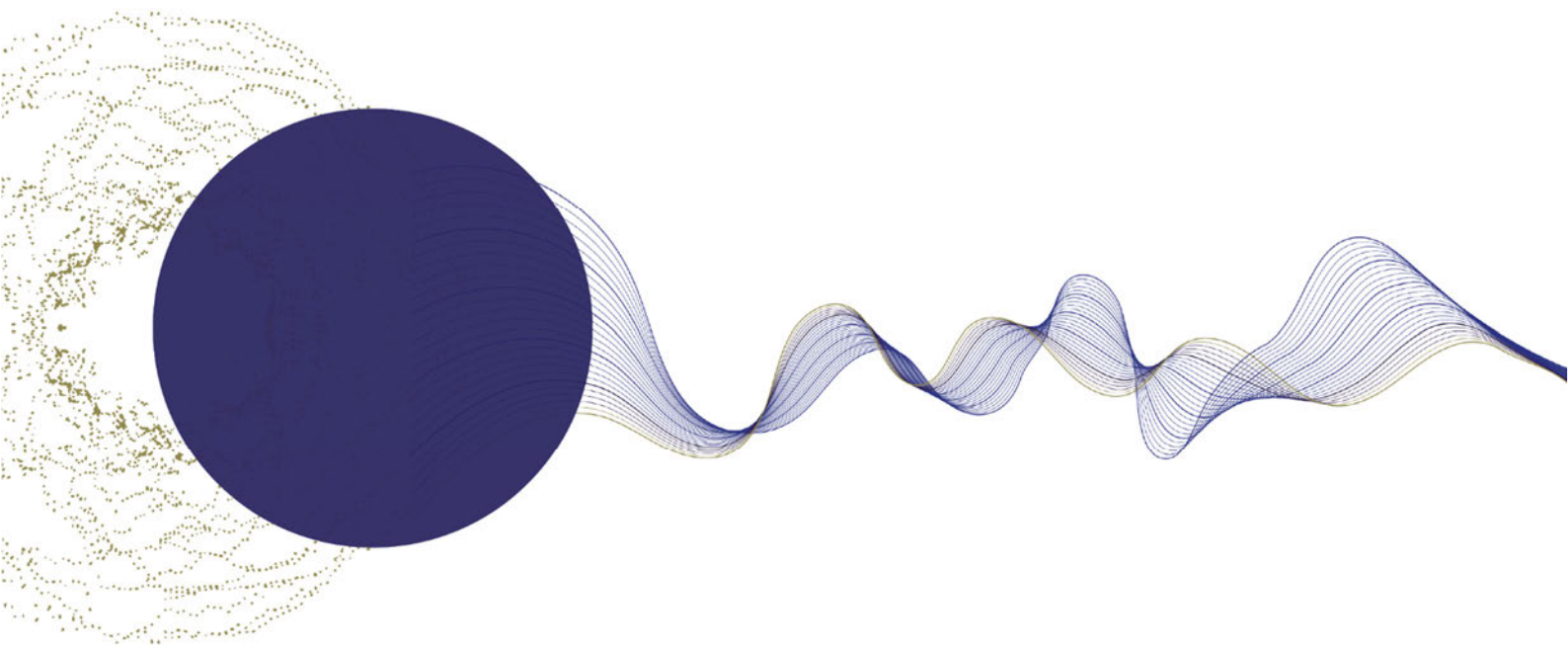




ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Dupilumab (Dupixent®) w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

WERSJA 2.0
KRAKÓW, PAŹDZIERNIK 2025, UZUPEŁNIENIE ANALIZ KWIECIEŃ 2026



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 10 października 2025 roku

W dniu 24 kwietnia 2026 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr DWOK.4131.3.2026.2.ML dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0)

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Sanofi Poland

ul. Marcina Kasprzaka 6
01-211 Warszawa

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
1. Wstęp	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Uzasadnienie celu analiz	7
2. Problem zdrowotny	10
2.1. Definicja i klasyfikacja	10
2.2. Epidemiologia	11
2.2.1. Świat i Europa	11
2.2.2. Polska	13
2.3. Etiologia i patogenez	16
2.3.1. Zapalenie typu 2.	17
2.4. Rozpoznanie i kryteria diagnostyczne	18
2.5. Przebieg choroby i rokowanie	22
2.5.1. Zaostrzenia choroby	23
2.5.2. Rokowanie pacjentów z POChP i z zapaleniem typu 2.	25
2.6. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	26
2.7. Metody leczenia	29
2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	31
2.8.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe	31
2.8.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe	33
3. Wytyczne praktyki klinicznej	36
4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	39
4.1. Status refundacyjny w Polsce	39
4.2. Rekomendacje finansowe	44
5. Definiowanie problemu decyzyjnego	46
5.1. Populacja	46
5.2. Interwencja	47
5.3. Komparator	47
5.4. Punkty końcowe	49
5.5. Metodyka	49
6. Charakterystyka interwencji i komparatorów	50
6.1. Dupilumab (Dupixent)	50
6.2. Produkty trójlekowe (LABA + LAMA + wGKS)	54
6.2.1. Wilanterol + umeklidynium + furoinian flutykazonu (Trelegy Ellipta)	54
6.2.2. Formoterol + glikopironium + budesonid (Trixeo Aerosphere)	57
6.2.3. Formoterol + glikopironium + dipropionian beklometazonu (Trimbow)	59
6.3. Produkty dwulekowe (LABA + LAMA)	63
6.3.1. Wilanterol + umeklidynium (Anoro Ellipta)	63

6.3.2.	Indakaterol + glikopironium (Ultibro Breezhaler).....	65
6.3.3.	Olodaterol + tiotropium (Spiolto Respimat).....	68
6.4.	Produkty dwulekowe (LABA + wGKS).....	71
6.4.1.	Fumaran formoterolu+dipropionian beklometazonu (Formodual).....	71
6.4.2.	Dwuwodny fumaran formoterolu + dipropionian beklometazonu (Fostex).....	73
6.4.3.	Dwuwodny fumaran formoterolu + budezonid (Duoresp Spiromax).....	76
6.4.4.	Salmeterol + propionian flutykazonu (Salmex).....	79
6.4.5.	Bezwodny dipropionian beklometazonu + dwuwodny fumaran formoterolu (Fostex Nexthaler)...	82
6.5.	Produkty jednolekowe (LABA).....	84
6.5.1.	Fumaran formoterolu (Zafiron).....	85
6.5.2.	Dwuwodny fumaran formoterolu (Atimos).....	86
6.5.3.	Salmeterol (Pulmoterol).....	89
6.6.	Produkty jednolekowe (LAMA).....	91
6.6.1.	Bromek tiotropium/tiotropium (Braltus).....	91
6.6.2.	Bromek glikopironium (Seebri Breezhaler).....	94
6.7.	Produkty jednolekowe (wGKS).....	97
6.7.1.	Budezonid (Pulmicort Turbuhaler).....	97
6.7.2.	Cyklezonid (Alvesco).....	99
6.7.3.	Propionian flutykazonu (Flixotide).....	101
6.8.	Kategoria dostępności i poziom odpłatności technologii opcjonalnych.....	104
7.	Bibliografia.....	108
8.	Spis tabel wykresów i rysunków.....	113
Aneks A.	Skale stosowane w ocenie nasilenia objawów POChP.....	115
A.1.	Kwestionariusz oceny stopnia nasilenia objawów klinicznych w skali CAT.....	115
A.2.	Kwestionariusz oceny jakości życia SGRQ.....	116

Indeks skrótów

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATS	Amerykańskie Towarzystwo Klatki Piersiowej (<i>American Thoracic Society</i>)
CDA-AMC/CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CAT	Test oceniający POChP (<i>Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test</i>)
CCQ	Kwestionariusz kontroli POChP (<i>The COPD Control Questionnaire</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (<i>Disability adjusted life years</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EOS	Eozynofile (<i>Eosinophils</i>)
ERS	Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc (<i>European Respiratory Society</i>)
E-RS-COPD	Kwestionariusz oceny objawów ze strony układu oddechowego w POChP (<i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>)
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (<i>Forced expiratory volume in 1 second</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (<i>Forced vital capacity</i>)
GOLD	Światowa Inicjatywa Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (<i>The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Francuska agencja HTA (<i>fr. Haute Autorité de Santé</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IHME	Instytut Pomiarów i Oceny Stanu Zdrowia (<i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA (<i>niem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
LABA	Długo działający agonista receptora beta-2 (<i>Long-acting beta agonist</i>)
LAMA	Długo działający antagonist receptorów muskarynowych (<i>Long-acting muscarin antagonist</i>)

MRC	Skala oceny nasilenia duszności (<i>Medical Research Council</i>)
mMRC	Zmodyfikowana skala oceny nasilenia duszności (<i>modified Medical Research Council</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
SABA	Krótko działający agonista receptora beta-2 (<i>Short-acting beta agonist</i>)
SAMA	Krótko działający antagonist receptorów muskarynowych (<i>Short acting muscarin antagonist</i>)
SGRQ	Kwestionariusz szpitala św. Jerzego <i>St George's Respiratory Questionnaire</i>
SMC	Szkocka agencja HTA <i>Scottish Medicine Consortium</i>
TLC	Całkowita pojemność płuc (<i>Total lung capacity</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (<i>Virtual Analog Scale</i>)
wGKS	Wziewny glikokortykosteroid
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>World Health Organization</i>
YLD	Liczba lat przeżytych w niesprawności (<i>Years lived with disability</i>)
YLL	Utracone lata życia (<i>Years of life lost</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą elementem wniosku o finansowanie ze środków publicznych dupilumabu (produkt leczniczy Dupixent®) w skojarzeniu z kortykosteroidem wziewnym (wGKS), długodziałającym beta2-mimetykiem (LABA) i długodziałającym antagonistą muskarynowym (LAMA) lub w skojarzeniu z LABA i LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) charakteryzującą się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania w POChP w Polsce i na świecie,
- przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w terapii POChP w Polsce,
- analizę rekomendacji dotyczących finansowania dupilumabu wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
- opis aktualnej praktyki klinicznej w terapii ocenianego wskazania w Polsce,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać dupilumab w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to chroniczna i postępująca, heterogenna choroba układu oddechowego stanowiąca poważny problem zdrowotny i społeczny. Szacuje się, że choroba występuje u 10% globalnej populacji dorosłych i jest trzecią co do częstości przyczyną zgonów na świecie. W 2019 roku w Polsce na POChP chorowało nieco ponad 1,4 mln osób. Najczęściej choroba występuje po 40. roku życia [1, 2].

Charakterystyczną cechą POChP jest proces zapalny, który doprowadza do niszczenia miąższu płuc i w konsekwencji do zmniejszenia drożności i wydolności układu oddechowego [3, 4]. Wśród głównych czynników ryzyka rozwoju POChP wymienia się palenie tytoniu oraz zanieczyszczenie powietrza. U chorych z POChP występuje duszność, kaszel, odkrztuszanie plwociny. Choroba stale postępuje. Szczególnie istotnym problemem POChP są zaostrzenia, w przebiegu których dochodzi do nasilenia

objawów. Konsekwencją jest obniżenie jakości życia pacjenta, a także zwiększone ryzyko hospitalizacji, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonów [5–8].

Grupą pacjentów wyróżniającą się zwiększonym ryzykiem zaostrzeń są pacjenci z zapaleniem typu 2., którego biomarkerem jest zwiększony poziom eozynofilów we krwi. Za graniczny poziom zwiększonego poziomu eozynofilów autorzy polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej wskazują wartość ≥ 300 komórek/ μL krwi. Zgodnie z danymi literaturowymi występowanie podwyższonej liczby eozynofilów powoduje około 30-procentowe zwiększenie ryzyka występowania zaostrzeń POChP oraz 2-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia ponownej hospitalizacji pacjenta z powodu POChP [9, 10].

U pacjentów, u których w ciągu roku występują co najmniej 2 zaostrzenia o nasileniu umiarkowanym lub co najmniej 1 ciężkie zaostrzenie, oraz u których odnotowuje się podwyższony poziom eozynofilów we krwi (≥ 300 komórek/ μL) zalecane jest stosowanie terapii trójkowych złożonych z długodziałającego beta2-mimetyku (LABA), długodziałającego antagonisty muskarynowego (LAMA) oraz wziewnego glikokortykosteroidu (wGKS) lub terapii dwulekowej (LABA + LAMA) w przypadku, gdy wGKS są nieodpowiednie. Pomimo stosowania terapii trójkowej u pewnego odsetka pacjentów nadal występują zaostrzenia. Zgodnie z danymi z badań obserwacyjnych zaostrzenia pomimo stosowania terapii trójkowej występują u 32–43% pacjentów [11, 12].

Do niedawna w leczeniu pacjentów z POChP nie było zarejestrowanego żadnego skutecznego leku biologicznego ukierunkowanego na zwalczanie procesu zapalnego typu 2. Przełomem było zarejestrowanie w lipcu 2024 roku przez Europejską Agencję Leków (EMA; ang. *European Medicines Agency*) i we wrześniu 2024 roku przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA; ang. *Food and Drug Administration*) nowego wskazania dla dupilumabu, które objęło pacjentów z POChP. Należy zaznaczyć, że proces rejestracji dupilumabu we wskazaniu POChP prowadzony przez FDA odbywał się priorytetową ścieżką (ang. *Priority Review*), którą stosuje się w przypadku terapii pozwalających uzyskać znaczną poprawę bezpieczeństwa lub skuteczności leczenia, w porównaniu ze standardowymi metodami leczenia [13–16]. Zarejestrowany przez EMA i FDA w 5 innych wskazaniach (w tym m.in. astmie i atopowym zapaleniu skóry) dupilumab blokuje wspólny składnik receptorowy dla interleukiny-4 i interleukiny-13 będących kluczowymi czynnikami wywołującymi zapalenie typu 2..

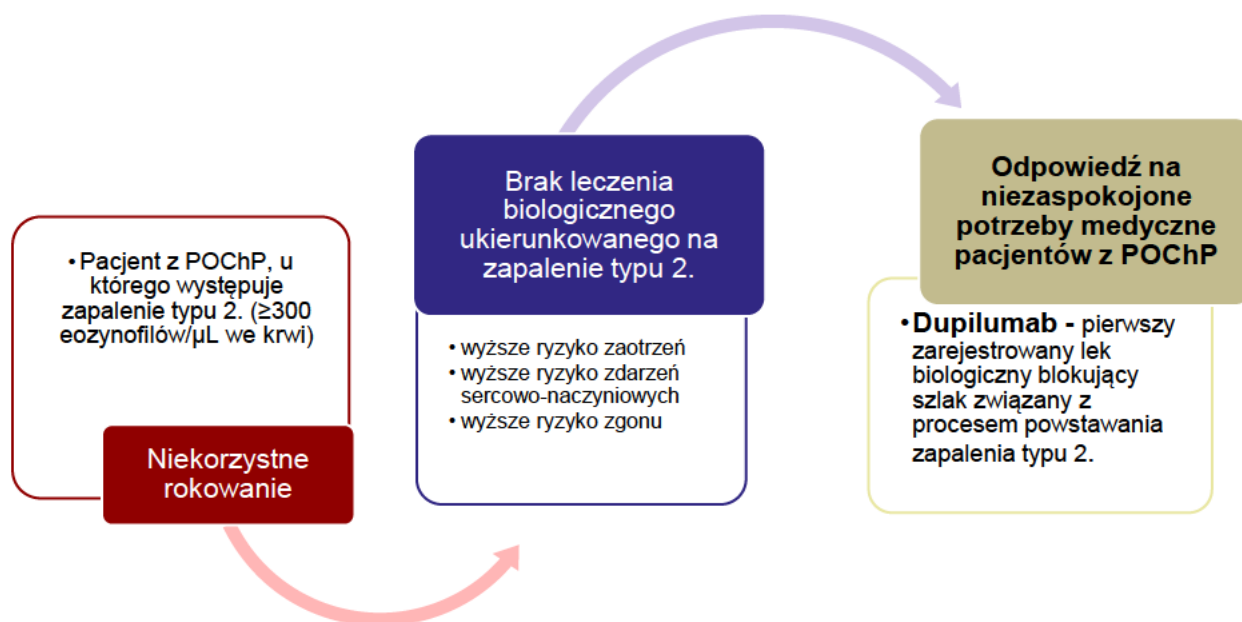
Bardzo dobrą skuteczność dupilumabu u pacjentów z POChP i zapaleniem typu 2. potwierdzono w dwóch wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, randomizowanych badaniach klinicznych BOREAS i NOTUS, w których wykazano, że dodanie dupilumabu do standardowego leczenia przyczyniło się do znamiennej statystycznie i klinicznie, sięgającej od 30 do 34% redukcji występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w ciągu roku. W obu badaniach wykazano również, że dupilumab w porównaniu z placebo znamienne statystycznie poprawił funkcjonowanie płuc u pacjentów mierzone za pomocą parametrów spirometrycznych, przy bardzo korzystnym profilu bezpieczeństwa, co łącznie przyczyniło się do znamiennej statystycznie poprawy jakości życia chorych [17, 18].

Podsumowując, wyniki dwóch dużych prób klinicznych wskazują, że dupilumab dodany do standardowej terapii trójkowej lub dwulekowej stosowanej wykazuje wysoką skuteczność i dobry profil

bezpieczeństwa odpowiadając oraz wpływa na poprawę jakości pacjentów, tym samym odpowiada na niezaspokojone potrzeby pacjentów z POChP z zapaleniem typu 2., którzy charakteryzują się złym rokowaniem (Rysunek 1).

Rysunek 1.

Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet need*) pacjentów z POChP, u których występuje zapalenie typu 2.



2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP; ang. *chronic obstructive pulmonary disease*) to heterogenna choroba charakteryzująca się przewlekłe występującymi objawami ze strony układu oddechowego, wywołanymi przez nieprawidłowości w drogach oddechowych i/lub w pęcherzykach płucnych. W wyniku choroby powstają stałe, często postępujące ograniczenia przepływu powietrza w dolnych drogach oddechowych [3, 19].

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD-10; ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) POChP jest przypisana do kodu J44. (Tabela 1) [19, 20]. Według opracowanej w 2018 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO; ang. *World Health Organization*) i obowiązującej od 2022 roku nowej klasyfikacji tj. klasyfikacji ICD-11 POChP przypisuje się do kodu CA22 [21].

POChP jest poważnym problemem zdrowotnym – według szacunków choroba występuje nawet u 10% ogólnej populacji. Chorobę diagnozuje się najczęściej u osób powyżej 40. roku życia [3, 4].

Charakterystyczną cechą POChP jest jej heterogeniczność pod względem czynników wyzwalających. Poznanie procesów i mechanizmów, które wpływają na objawy i przebieg choroby umożliwiło wyróżnienie 2 endotypów POChP:

- eozynofilowy, charakteryzujący się podwyższoną liczbą eozynofiliów we krwi, będący biomarkerem **tzw. zapalenia typu 2.**,
- neutrofilowy – z dominującą rolą neutrofilów [22].

Tabela 1.
Kody ICD-10 określające POChP [20]

Kod ICD-10	Opis
J44	Inne przewlekłe obturacyjne choroby płuc
J44.0	Przewlekła obturacyjna choroba płuc z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych
J44.1	Przewlekła obturacyjna choroba płuc w okresie zaostrzenia, nieokreślona
J44.8	Inna określona przewlekła obturacyjna choroba płuc
J44.9	Przewlekła obturacyjna choroba płuc, nieokreślona

2.2. Epidemiologia

Brak jest szczegółowych danych nt. współczynników epidemiologicznych dla wnioskowanej populacji w Polsce i na świecie. W związku z powyższym w kolejnych podrozdziałach zaprezentowano dane dotyczące rozpowszechnienia, zapadalności i umieralności dla ogólnej populacji pacjentów z POChP.

2.2.1. Świat i Europa

CHOROBOWOŚĆ

Zgodnie z danymi przedstawianymi przez Światową Inicjatywę Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD; ang. *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) szacowana światowa chorobowość z powodu POChP wyniosła w 2019 roku **10,3%**. Według danych bazujących na szacunkach amerykańskiego Instytutu Pomiarów i Oceny Stanu Zdrowia (IHME; ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation*) pochodzących z raportu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) „NFZ o zdrowiu. Choroby odtytoniowe”, w 2019 roku globalny współczynnik chorobowości z powodu POChP wyniósł 2774/100 tys. osób i był wyższy dla kobiet niż dla mężczyzn (Tabela 2) [23–25].

Tabela 2.
Chorobowość na POChP na świecie w 2019 roku na podstawie raportu „NFZ o zdrowiu. Choroby odtytoniowe” [23]

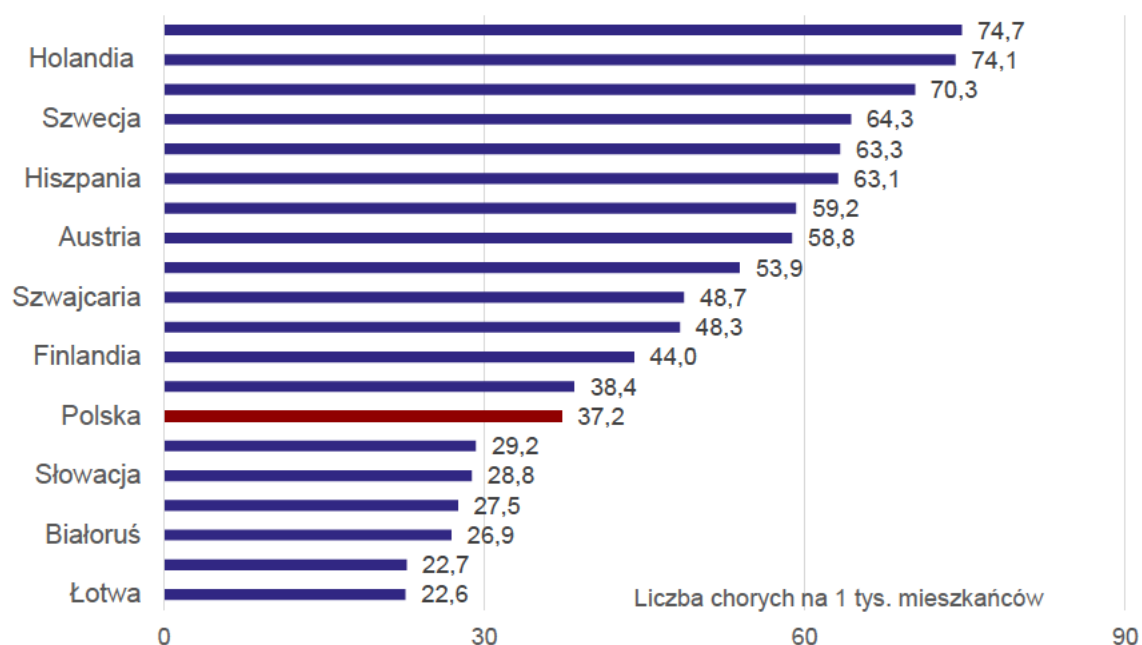
Płeć	Chorobowość (na 100 tys. osób)
Kobiety	2784
Mężczyźni	2704
Ogółem	2744

Prognozy na 2050 rok zawarte w raporcie międzynarodowej inicjatywy *Global Burden of Disease* wskazują, że między 2020 a 2050 rokiem liczba przypadków POChP na świecie wzrośnie o 23% i osiągnie 600 milionów, przy czym autorzy raportu przewidują, że w krajach rozwijających się liczba przypadków będzie dwukrotnie wyższa niż w krajach wysoko rozwiniętych. Spodziewany wzrost obciążenia chorobą jest większy u kobiet (47%) w porównaniu z wzrostem u mężczyzn (9%) [26].

Dane z 2019 roku wskazują na zróżnicowaną chorobowość POChP w Europie. Największą liczbę chorych na 1 tys. ludności odnotowuje się w Belgii (74,7), następnie Holandii (74,1) i Wielkiej Brytanii (70,3). Najniższą chorobowość obserwuje się natomiast w państwach wschodniej Europy (Rosja, Białoruś) i w krajach bałtyckich (Litwa, Łotwa – najniższa wartość, 22,6). W Polsce odnotowano 37,2 chorych na 1 tys. ludności, zatem około dwukrotnie mniej, niż w krajach o największym odsetku chorych (Wykres 1) [23].

Wykres 1.

Liczba chorych na POChP w przeliczeniu na 1 tys. ludności w Polsce i wybranych krajach Europy w 2019 roku (na podstawie [23])



UMIERALNOŚĆ

POChP jest trzecią najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. W 2019 roku choroba spowodowała ponad 3,2 mln zgonów [27].

Szacuje się, że w Europie w 2019 roku z powodu POChP zmarło 39 osób w przeliczeniu na 100 tys. osób. Dla porównania w 1990 roku wskaźnik ten wynosił 37 osób, a więc w okresie niemal 30 lat wystąpił w Europie 5-procentowy wzrost zgonów z powodu POChP (Tabela 3). Umieralność z powodu POChP rośnie wśród kobiet, podczas gdy wśród mężczyzn liczba zgonów utrzymuje się na stałym poziomie [23].

Tabela 3.

Umieralność na POChP w Europie w 1990 i 2019 roku na podstawie raportu „NFZ o zdrowiu. Choroby odtytoniowe”[9]

Rok	Umieralność (na 100 tys. osób)
1990	39
2019	37

2.2.2. Polska

CHOROBOWOŚĆ

Według danych przedstawianych w raporcie „NFZ o zdrowiu. Choroby odtytoniowe w Polsce w 2019 roku liczba chorych na POChP wynosiła 37 osób na 1 tys. ludności, co w skali Europy jest wynikiem przeciętnym (Wykres 1) [23].

Dane pochodzące z Map Potrzeb Zdrowotnych wskazują, że w 2019 roku łączna liczba pacjentów z POChP w Polsce wyniosła ponad 1,4 mln. Chorobowość na POChP była wyższa u mężczyzn niż u kobiet (Tabela 4) [2].

Tabela 4.
Chorobowość na POChP w Polsce w 2019 roku na podstawie Mapy Potrzeb Zdrowotnych [1]

Płeć	Chorobowość	
	Liczba przypadków	na 100 tys.
Kobiety	644 360	3250,1
Mężczyźni	785 920	4223,4
Ogółem	1 430 281	3721,4

ZAPADALNOŚĆ I UMIERALNOŚĆ

W 2019 roku współczynnik zapadalności na POChP w Polsce wyniósł 245,8/ 100 tys. osób w ogólnej populacji, osiągając wyższą wartość wśród mężczyzn (309,1) niż u kobiet (186,4). Z powodu POChP w 2019 roku w Polsce zmarło 10 259 osób, z czego niemal 2/3 stanowili mężczyźni (Tabela 6) [1].

Tabela 5.
Zapadalność na POChP w Polsce w 2019 roku na podstawie Mapy Potrzeb Zdrowotnych [1]

Płeć	Zapadalność	
	Liczba przypadków	na 100 tys.
Kobiety	36 947	186,4
Mężczyźni	57 517	309,1
Ogółem	94 464	245,8

Tabela 6.
Umieralność na POChP w Polsce w 2019 roku na podstawie Mapy Potrzeb Zdrowotnych [1]

Płeć	Umieralność	
	Liczba przypadków	na 100 tys.
Kobiety	3749	18,9
Mężczyźni	6510	35,0
Ogółem	10 259	26,7

Dane z 2 badań obserwacyjnych Suissa 2022 i Miravittles 2021 wskazują, że odsetek pacjentów leczonych terapią trójkową, u których poziom eozynofili wynosi ≥ 300 komórek/ μ L waha się między 19 a 28% (Tabela 17) [11, 32].

Przedmiotem niniejszej analizy są pacjenci, z niekontrolowaną POChP, a więc pacjenci, u których występują zaostrzenia pomimo stosowanego leczenia. Zgodnie z wynikami 2 badań obserwacyjnych Suissa 2022 i Alcázar-Navarrete 2022, które uwzględniały łącznie 8731 pacjentów odsetek osób z zaostrzeniami pomimo leczenia terapią trójkową LABA + LAMA +wGKS waha się między 32 a 43% co uśredniając daje wartość 38% [11, 12] (Tabela 10).

Badanie [ref]	Liczba pacjentów stosujących terapię trójkową LABA + LAMA + wGKS	Liczba pacjentów z ≥ 300 EOS / μ l	Odsetek pacjentów z ≥ 300 EOS / μ l
Miravittles 2021 [26].	9 443	2 618	28%
Suissa 2022 [27].	4 106	799	19%

Tabela 10.
Odsetek pacjentów z zastrzeniami POChP pomimo stosowania terapii trójkowej

Badanie	Liczba pacjentów stosujących LABA + LAMA + wGKS	Liczba pacjentów z zaostrenziami	Odsetek pacjentów z zaostrenziami
Alcázar-Navarrete 2022 [12]	4 625	1 990	43%
Suissa 2022 [11]	4 106	1 304	32%
Średnia	8 731	3 294	38%

2.3. Etiologia i patogeneza

Do rozwoju POChP dochodzi w wyniku interakcji czynników, które można podzielić na:

- środowiskowe:
 - palenie tytoniu, marihuany oraz bierne palenie,
 - narażenie na organiczne i nieorganiczne gazy, pyły i dymy,
 - narażenie na zanieczyszczenia powietrza powstające w słabo wentylowanych pomieszczeniach na skutek spalania drewna, węgla, roślinnych odpadów rolniczych i odchodów zwierzęcych w źle funkcjonujących piecach lub w otwartych paleniskach, używanych w celu gotowania lub ogrzewania,
 - zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego (polskie źródła przypisują czynnikowi prawdopodobnie stosunkowo niewielki wpływ w porównaniu z paleniem tytoniu, z kolei wytyczne światowe wskazują zanieczyszczenie powietrza jako jeden z głównych czynników ryzyka, w tym główny wśród osób niepalących),
- osobnicze:
 - zbyt mała maksymalna czynność płuc osiągnięta w młodym wieku, w wyniku m.in. małej masy urodzeniowej czy zakażeń układu oddechowego w dzieciństwie,
 - mutacje w genie SERPINA1 prowadzące do niedoboru α 1–antytrypsyny, naturalnego inhibitora proteaz serynowych (rzadko, <1%)
- inne:
 - nadreaktywność oskrzeli i astma,
 - przewlekłe zapalenie oskrzeli (przewlekły kaszel i odkrztuszanie plwociny),
 - przebyta gruźlica płuc i inne zakażenia prowadzące do zmniejszenia pojemności płuc,
 - niski status społeczny i ekonomiczny,
 - zakażenia HIV [3, 4, 19].

W krajach wysoko rozwiniętych do czynników ryzyka POChP należy również płeć – częściej chorują kobiety. Ponadto prawdopodobieństwo zachorowania wzrasta z wiekiem [19].

Podstawą choroby jest proces zapalny, wywołany przez narażenie na szkodliwe substancje znajdujące się we wdychanym powietrzu. W procesach uczestniczą makrofagi, neutrofile oraz limfocyty TC1, Th1, Th17 i ILC3, a także eozynofile i limfocyty Th2 i ILC2. Zapalenie nie ustaje nawet po zaprzestaniu palenia tytoniu, a przyczyny tego stanu nie są poznane, jednak bierze się pod uwagę czynniki genetyczne, aberracje epigenetyczne, autoantygen oraz zmiany w mikrobiomie płuc. Podłoże zapalenia w POChP niezwiązanej z paleniem tytoniu jest o wiele mniej poznane. Przewlekłe zapalenie dróg oddechowych przebiegające z destrukcją pęcherzyków i płucnych naczyń włosnaczkowych oraz włóknieniem okołoskrzelikowym powoduje nieodwracalne uszkodzenia płuc na drodze proteolizy lub stresu oksydacyjnego [3, 4].

Zmiany patofizjologiczne zachodzące w przebiegu POChP występują zwykle w sekwencji:

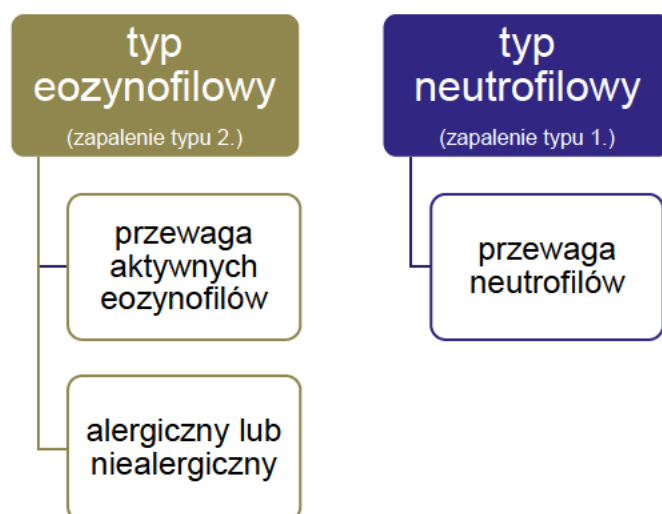
- nadmierne wydzielanie śluzu i upośledzenie oczyszczania rzęskowego, powodujące wilgotny kaszel, który jest cechą przewlekłego zapalenia oskrzeli i nie musi się wiązać z ograniczeniem przepływu powietrza w płucach; nie występuje u wszystkich chorych na POChP,
- ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe wskutek obturacji małych oskrzeli i oskrzelików oraz zwiększenia podatności (utruty sprężystości) płuc; do obturacji dróg oddechowych przyczynia się też skurcz mięśni gładkich oskrzeli oraz wypełnienie światła oskrzeli przez komórki zapalne, śluz i wysięk,
- rozdęcie płuc na skutek zwiększenia częstości oddechów i skrócenia czasu wydechu (pogorszenie wydolności wysiłkowej),
- rozedma (zwiększanie przestrzeni powietrznych leżących dystalnie od oskrzelika końcowego) powodująca zmniejszenie sprężystości płuc,
- zaburzenia wymiany gazowej,
- rozwój nadciśnienia płucnego (wskutek skurczu naczyń z powodu niedotlenienia, zmian strukturalnych w ścianie małych tętnic płucnych i utraty włóściczków płucnych) i serca płucnego [4, 33].

2.3.1. Zapalenie typu 2.

Na podstawie mechanizmów odpowiadających za rozwój POChP można wyróżnić dwa główne endotypy choroby tj. neutrofilowy i eozynofilowy. Endotyp neutrofilowy występuje częściej i charakteryzuje się zwiększoną liczbą neutrofilów w płwocinie. Zapalenie typu neutrofilowego jest wywoływane przez dym papierosowy, bakterie, wirusy i stres oksydacyjny (Rysunek 2) [22, 34].

Według ogólnych danych literaturowych endotyp eozynofilowy dotyczy od 25% do 40% pacjentów z POChP [22]. Endotyp eozynofilowy i związana z nim podwyższona liczba eozynofilów we krwi jest tożsamy z tzw. zapaleniem typu 2. W przebiegu zapalenia typu 2 komórki Th2 wydzielają prozapalne interleukiny: IL-4, IL-5 i IL-13. Na skutek aktywności cytokin w drogach oddechowych zwiększa się produkcja śluzu i pojawia się obrzęk, co prowadzi do trudności w oddychaniu, kaszlu i ucisku w klatce piersiowej. Markerem zapalenia typu 2. poza zwiększonym poziomem eozynofilów, może być także stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu (ang. *Fraction exhaled nitric oxide*; FENO) [35, 36]. Stwierdzenie u pacjenta z POChP występowania zapalenia typu 2. ma znaczenie rokownicze oraz wpływa na wybór leczenia [19].

Rysunek 2.
Endotypy POChP [22]



2.4. Rozpoznanie i kryteria diagnostyczne

Według wytycznych GOLD z 2026 roku POChP należy podejrzewać u każdego pacjenta, u którego występuje:

- duszność,
- przewlekły kaszel,
- płwociny,
- nawracające infekcje dolnych dróg oddechowych w wywiadzie,
- narażenie na czynniki ryzyka [3].

Do stwierdzenia POChP niezbędne jest wykonanie spirometrii, w ramach której mierzone są następujące parametry:

- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1; ang. *Forced expiratory volume in 1 second*),
- natężona pojemność życiowa (FVC; ang. *Forced vital capacity*) [3].

Stosunek FEV1/FVC wynoszący $<0,7$ pozwala na rozpoznanie POChP, przy czym wartość graniczna nie uwzględnia zmian fizjologicznych zależnych od wieku i płci. Wartość referencyjna 0,7 jest w przybliżeniu prawidłowa tylko dla osób w wieku 30–45 lat. Stopień nasilenia obturacji oskrzeli (oceniany na podstawie wartości FEV1), należy odnosić do wartości w populacji referencyjnej (z-score; Tabela 11) [1].

W celu rozpoznania POChP stosuje się również badania pomocnicze w postaci badań czynnościowych. Poza spirometrią, która jest badaniem koniecznym i stanowi podstawę rozpoznania i kontroli POChP (Rysunek 3) przeprowadza się również:

- badania obrazowe (rentgen),
- posiew płwociny,
- pulsoksymetrię,
- gazometrię, jak również morfologię (ocena liczby erytrocytów),
- elektrokardiografię (EKG),
- oraz badania pod kątem wykrycia niedoboru $\alpha 1$ –antytrypsyny (Tabela 12) [4].

U pacjentów ze zdiagnozowanym POChP dokonuje się całościowej oceny, na podstawie której określa się stopień zaawansowania, a także sporządza się plan, zawierający zalecenia postępowania farmakologicznego i nefarmakologicznego, plan badań diagnostycznych, jak również potrzebę edukacji i porad dietetycznych oraz częstotliwość wizyt kontrolnych. Na całościową ocenę pacjenta składa się ocena objawów, zaostrzeń, schorzeń współistniejących oraz ryzyka sercowo–naczyniowego (Rysunek 4) [19].

W procesie diagnostycznym ważne jest różnicowanie POChP z astmą (Tabela 13). Chorobami, które również wymagają różnicowania z POChP są niewydolność serca, rozstrzenie oskrzeli, gruźlica, zarostowe zapalenie oskrzelików [19].

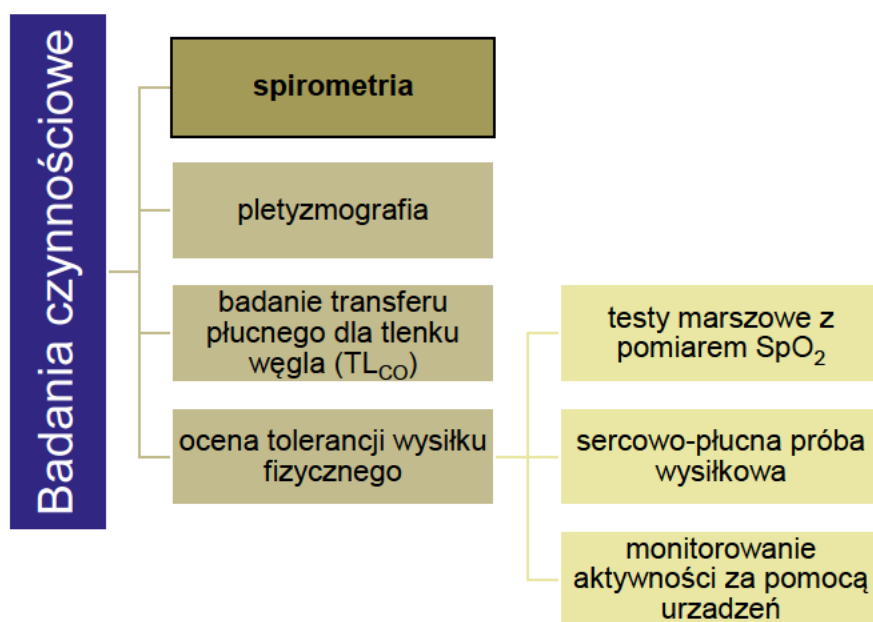
Jednym z kluczowych objawów POChP wymagających dokładnej oceny jest nasilenie duszności. Do oceny nasilenia duszności stosuje się odpowiednie skale dla chorób płuc tj. skalę *Medical Research Council* (MRC; Tabela 14) oraz jej modyfikację *modified Medical Research Council* (mMRC), która uwzględnia inne okoliczności występowania duszności (Tabela 15) [37].

Tabela 11.
Klasyfikacja nasilenia POChP wg ATS/ERS 2021 [1]

Stopień obturacji oskrzeli	z-score
Wynik prawidłowy	>-1,645
Łagodny	$\leq -1,645 > -2,5$
Umiarkowany	$\leq -2,5 \geq -4$
Ciężki	<-4

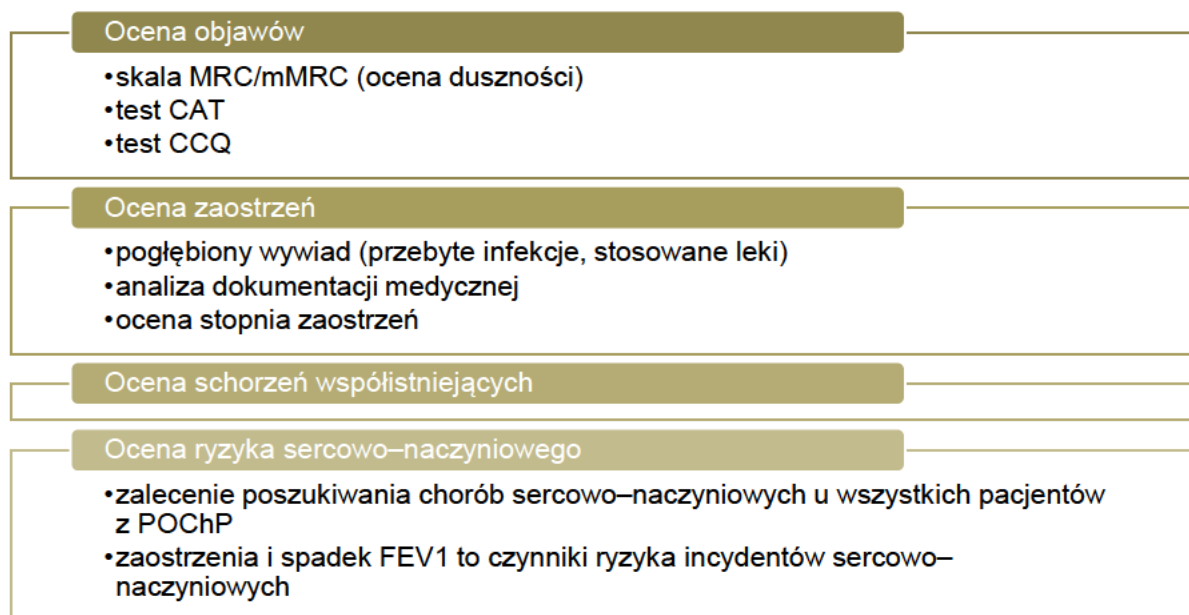
ATS - Amerykańskie Towarzystwo Klatki Piersiowej (ang. *American Thoracic Society*); ERS - Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc (ang. *European Respiratory Society*).

Rysunek 3.
Badania czynnościowe stosowane w rozpoznaniu POChP [4]



SpO₂ – saturacja; pulsacyjne nasycenie tlenem.

Rysunek 4.
Elementy składowe całościowej oceny pacjenta z POChP [19]



mMRC–ang. *modified Medical Research Council*; CAT – test oceny POChP (ang. *COPD Assessment Test*); CCQ–ang. *Clinical COPD Questionnaire*; FEV1– natężona objętość wydechu pierwszosekundowa.

Tabela 12.

Badania pomocnicze stosowane w rozpoznaniu POChP [4]

Badania pomocnicze	
Badania czynnościowe	
Spirometria	- Niezbędne do rozpoznania POChP - Podstawa monitorowania oraz oceny stopnia zaawansowania choroby - Wykonywana po inhalacji 400 µg salbutamolu - Wynik FEV₁/FVC < 0,70 świadczy o POChP
Pletyzmografia	- Ocena całkowitej ilości powietrza w płucach - Zwiększenie RV, FRC oraz RV/TLC w przypadku rozdęcia płuc lub rozedmy
Transfer płucny dla tlenu węgla	- Zmniejszenie w zaawansowanej rozedmie - Stosowane w ocenie stanu pacjentów z silną dusznością
Ocena tolerancji wysiłku	- Testy marszowe - Ocena aktywności z wykorzystaniem akcelerometrów lub innych urządzeń - Próba sercowo płucna z wykorzystaniem bieżni lub cykloergometru
Badania obrazowe	
Rentgen (RTG) klatki piersiowej	- Zwiększenie przejrzystości płuc - Splaszczanie kopuł przepony - W RTG bocznym zwiększenie wymiaru przednio–tylnego i objętości zamostkowej przestrzeni powietrznej
TKWR	- Stosuje się przy wątpliwościach diagnostycznych - Rozpoznanie: typu rozedmy, lokalizacji i nasilenia zmian rozedmowych, pogrubienia ścian oskrzeli i rozstrzenia oskrzeli
Badania laboratoryjne	
Morfologia krwi	- Zwiększenie liczby erytrocytów - Do 25% hospitalizowanych pacjentów z niedokrwistością normochromiczną, normocytową
Pulsoksymetria i gazometria krwi	- Wykonywane w ocenie ciężkości zaostrzeń i ocenie przewlekłej niewydolności oddechowej - Zmniejszenie SpO₂ i SaO₂ <90% - Hipoksemia PaO₂ <60 mm Hg - Hiperkapnia PaCO₂ >50 mm Hg - Kwasica oddechowa (pH <7,35)
Posiew płwociny	Może ujawnić drobnoustroje wywołujące zaostrzenie (gdy płwocina o ropnym charakterze)
Badania niedoboru α1–antytrypsyny	- Chorzy <45 r.ż. (szczególnie niepalący) - Z obciążeniem rodzinnym w wywiadzie
Inne badania	
EKG	Ocena obecności cech serca płucnego w EKG i echokardiografii u pacjentów z zaawansowaną POChP

FEV₁ – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; FVC – natężona pojemność życiowa; RV – objętość zalegająca (ang. residual volume); FRC – czynnościowa pojemność zalegająca (ang. functional residual capacity); TLC – objętość powietrza zawartego w płucach (ang. total lung capacity); RTG – rentgen; SpO₂ – saturacja; pulsacyjne nasycenie tlenem; SaO₂ – nasycenie krwi tętniczej tlenem; PaO₂ – ciśnienie parcjale tlenu we krwi tętniczej; PaCO₂ – ciśnienie parcjale dwutlenku węgla we krwi tętniczej

Tabela 13.
Różnicowanie cech POChP i astmy [38, 39]

Cecha	POChP	Astma
Palenie tytoniu	Często	Rzadko
Wywiad rodzinny	Czasem w rodzinie, rzadko atopia	Często w rodzinie lub atopia
Wiek zachorowania	Zazwyczaj po 40 r.ż.	Zazwyczaj przed 40 r.ż., często w dzieciństwie
Objawy	Kaszel, skąpe wykrztuszanie, stopniowo nasilająca się duszność wysiłkowa	Napadowa duszność, suchy kaszel, świsty w klatce piersiowej
Duszność nocna	Rzadko	Często
Czynniki wywołujące objawy	Wysilek fizyczny, zanieczyszczenie powietrza	Alergeny, wysilek fizyczny, zimne powietrze

Tabela 14.
Skala nasilenia duszności (MRC) [37]

Poziom nasilenia	Okoliczności występowania duszności
Stopień I	Duszność występująca podczas szybkiego marszu po terenie płaskim lub marszu pod górę albo wchodzeniu na I piętro normalnym krokiem
Stopień II	Duszność przy dotrzymywaniu kroku w marszu na terenie płaskim osobie zdrowej w tym samym wieku
Stopień III	Duszność podczas marszu po terenie płaskim, we własnym tempie
Stopień IV	Duszność w spoczynku

Tabela 15.
Zmodyfikowana skala nasilenia duszności (mMRC) [37]

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

2.5.Przebieg choroby i rokowanie

Objawy podmiotowe POChP są nieswoiste i zwykle (w przeciwieństwie do astmy) nie wykazują dużych wahań nasilenia w ciągu dnia i z dnia na dzień. Wśród tej grupy objawów wymienia się :

- przewlekły kaszel (okresowo lub codziennie, często cały dzień, rzadko tylko w nocy),
- przewlekłe odkrztuszanie plwociny (największa intensywność po przebudzeniu, często cały dzień),
- duszność (z początku wysiłkowa, z czasem nasilająca się, wreszcie spoczynkowa) [4].

Objawy przedmiotowe również są nieswoiste, występują zależnie od stopnia zaawansowania i przebiegu choroby. W chorobie zaawansowanej stwierdza się:

- zmniejszoną ruchomość przepony przy oddychaniu,
- wypuk nadmiernie jawny,
- wdechowe ustawienie klatki piersiowej,
- ściszony szmer pęcherzykowy,
- wydłużony czas wydechu, niekiedy ze świstami i furczeniem [4].

Na przebieg POChP wpływa obecność dodatkowych schorzeń. Nielezione mogą przyczyniać się do częstszych zaostrzeń. Do schorzeń współistniejących z POChP należą m.in. choroby cywilizacyjne, jak cukrzyca i niewydolność serca, czy rak płuca (Rysunek 5) [19].

Rysunek 5.
Schorzenia współistniejące z POChP [19]



2.5.1. Zaostrzenia choroby

W przebiegu POChP obserwowane są okresy występowania zaostrzeń o różnym nasileniu. Zgodnie z definicją GOLD zaostrzenie w POChP to zdarzenie charakteryzujące się dusznością oraz/lub kaszlem i plwociną, nasilającymi się w czasie do 14 dni. Objawom może towarzyszyć również zwiększona częstość oddechów, tachykardia oraz nasilenie stanu zapalnego wywołanego czynnikami szkodliwymi, takimi jak infekcja dróg oddechowych, zanieczyszczenie powietrza itp [25, 40].

Klasyfikacja zaostrzeń opierała się do niedawna na ocenie zastosowanych interwencji terapeutycznych (Tabela 16). W wytycznych GOLD 2026 pojawiła się propozycja kwalifikacji zaostrzeń za pomocą tzw. Kryteriów Rzymskich, które biorą pod uwagę wykładniki stanu klinicznego pacjenta (Tabela 17) [19, 25].

Zgodnie z wytycznymi GOLD 2026 w zależności od nasilenia i liczby występujących w ciągu roku zaostrzeń pacjent może być zakwalifikowany do grupy A, B, lub E (Tabela 18). Na podstawie tej klasyfikacji dobierane są schematy leczenia POChP, przy czym w grupie E, poza liczbą zaostrzeń, przy wyborze terapii uwzględnia się również podwyższony poziom eozynofili w krwi (≥ 300 komórek/ μL) [19].

Ze względu na zachodzące w przebiegu choroby fluktuacje w poziomie eozynofili w krwi należy pamiętać, że do stwierdzenia występowania lub braku cech eozynofilii u pacjenta z POChP potrzebne są wielokrotne pomiary. U pacjentów z cechami zapalenia typu 2., poziom eozynofili może też spadać poniżej 300 w pojedynczych pomiarach [41].

Zaostrzenia niosą z sobą szereg konsekwencji zdrowotnych dla pacjenta – następuje spadek objętości wydechowej, co wiąże się z pogorszeniem jakości życia, dodatkowo część chorych nie wraca do stanu sprzed zaostrzenia oraz wymaga hospitalizacji. Kolejne ciężkie zaostrzenia zwiększają ryzyko zgonu z powodu niewydolności oddechowej [42, 43].

Tabela 16.
Ocena zaostrzeń na podstawie podjętych interwencji terapeutycznych [19]

Rodzaj zaostrzenia	Interwencja terapeutyczna
Lekkie	Leczone wyłącznie krótko działającymi lekami rozkurczającymi oskrzela
Umiarkowane	Konieczne było zastosowanie w leczeniu doustnych glikokortykosteroidów i/lub antybiotyku
Ciężkie	Pacjent wymagał hospitalizacji lub pobytu w szpitalnym oddziale ratunkowym

Tabela 17.
Klasyfikacja zaostrzeń wg Kryteriów Rzymskich (GOLD 2026) [19, 25]

Stopień ciężkości	Próg wartości badanych parametrów
Łagodny	• nasilenie duszności (VAS) < 5, • liczba oddechów $< 24/\text{min}$, • tętno $< 95/\text{min}$, • SpO_2 w spoczynku $\geq 92\%$ (w czasie tlenoterapii z wartością FiO_2 stosowaną w domu i zmianą $> 3\%$, jeżeli wartość jest znana), • $\text{CRP} \geq 10 \text{ mg/l}$
Umiarkowany (spełnia min. 3 warunki z 5)	• nasilenie duszności (VAS) ≥ 5, • liczba oddechów $\geq 24/\text{min}$, • tętno $\geq 95/\text{min}$, • SpO_2 w spoczynku $< 92\%$ (w czasie tlenoterapii z wartością FiO_2 stosowaną w domu i zmianą $> 3\%$, jeżeli wartość jest znana), • $\text{CRP} \geq 10 \text{ mg/l}$ • Jeżeli dostępny wynik gazometrii krwi tętniczej, może wystąpić hipoksemia ($\text{PaO}_2 \leq 60 \text{ mmHg}$) i/lub hiperkapnia ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$), z wyrównaną kwasicią
Ciężki	• Spełnione warunki dla stopnia umiarkowanego, • Gazometria krwi tętniczej wskazująca niewyrównaną kwasicę oddechową ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$, $\text{pH} < 7,35$)
Jeżeli możliwe, określenie etiologii – diagnostyka wirusologiczna, posiew płwociny	
Potwierdzenie/wykluczenie schorzeń współistniejących (zapalenie płuc, zatorowość płucna, niewydolność serca)	
Przeprowadzenie właściwej diagnostyki i zastosowanie odpowiedniego leczenia	

CRP – białko C-reaktywne (ang. *C-reactive Protein*); FiO_2 – zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej; VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analog Scale*)

Tabela 18.

Kwalifikacja pacjenta do grupy ABE w oparciu o występowaniu zaostrzeń POChP [19]

Grupa chorych	Wywiad w kierunku umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń (w ostatnim roku)
A	0 lub 1 umiarkowane zaostrzenie nie prowadzące do hospitalizacji (mMRC 0-1; CAT<10)
B	0 lub 1 umiarkowane zaostrzenie nie prowadzące do hospitalizacji (mMRC ≥2; CAT≥10)
E	≥ 2 zaostrzenia umiarkowane lub ≥1 wymagające hospitalizacji

mMRC – ang. *modified Medical Research Council*; CAT – test oceniający POChP (ang. *[COPD] Assessment Test*).

2.5.2. Rokowanie pacjentów z POChP i z zapaleniem typu 2.

Istnieją doniesienia wskazujące, że zwiększona liczba eozynofiliów we krwi, stanowiąca biomarker zapalenia typu 2., odpowiada za zwiększone ryzyko zaostrzeń (Rysunek 6). Wyniki 3-letniego badania obserwacyjnego COPDGene uwzględniającego 1553 pacjentów z POChP wykazały, że u pacjentów z liczbą eozynofiliów ≥ 300 komórek/ μL średnia roczna częstość występowania zaostrzeń była znamienne statystycznie wyższa w porównaniu z pacjentami z liczbą eozynofiliów <150 i $150\text{--}300$ komórek/ μL ($p<0,005$ i $p<0,5$). Autorzy badania oszacowali, że podwyższony poziom eozynofiliów we krwi (≥ 300 komórek/ μL) wiąże się z około 30-procentowym wzrostem ryzyka wystąpienia zaostrzeń w porównaniu z pacjentami, u których występują poziom eozynofiliów wynoszący <300 komórek/ μL . Wyniki badania COPDGene, w tym uznanie wartości ≥ 300 eozynofiliów/ μL za wartość graniczną, potwierdzono w innym badaniu obserwacyjnym (ECLIPSE) obejmującym 1895 pacjentów z POChP [9].

Z kolei w badaniu obserwacyjnym Belanger 2018 obejmującym 1440 pacjentów z POChP wykazano, że u pacjentów z wyższym poziomem eozynofiliów we krwi, oznaczonym podczas przyjęcia do szpitala, zwiększa się prawdopodobieństwo kolejnych hospitalizacji wynikających z wystąpienia zaostrzeń choroby. W przypadku pacjentów z wartością 300 eozynofiliów/ μL prawdopodobieństwo to zwiększa się prawie 2-krotnie w porównaniu z pacjentami z wartością <300 eozynofiliów/ μL (OR = 1,99 [95% CI 1,19; 3,33], a w przypadku pacjentów z wartością ≥ 400 eozynofiliów/ μL prawdopodobieństwo wystąpienia ponownej hospitalizacji zwiększa się ponad dwukrotnie w porównaniu z pacjentami, u których liczba eozynofiliów jest niższa niż 400 komórek/ μL (OR = 2,10 [95% CI 1,20; 3,68]) [10].

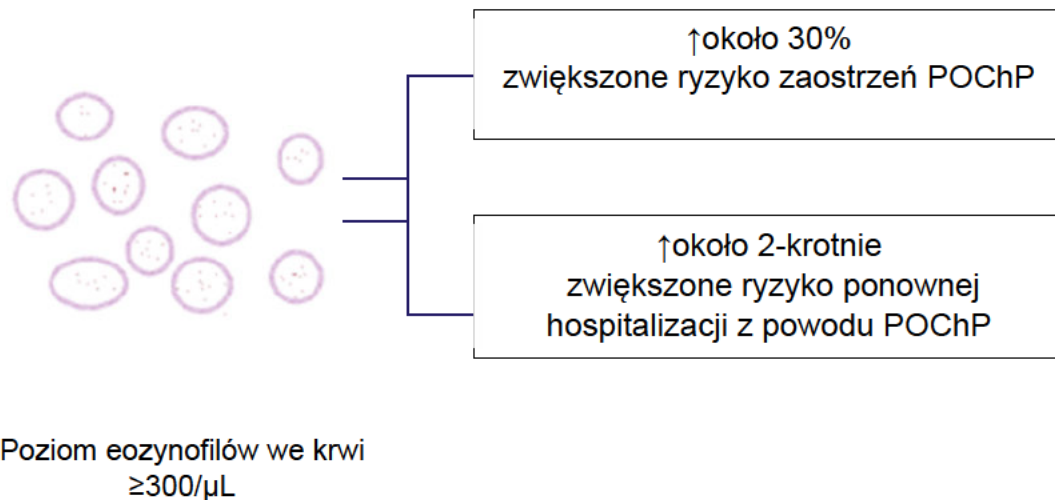
Występowanie zaostrzeń POChP prowadzi do długofalowych, w tym też i nieodwracalnych zmian w organizmie chorego, wpływając na pogorszenie ogólnego stanu zdrowia oraz zwiększając ryzyko zgonu. Jako jeden ze skutków zaostrzeń choroby wymienia się zwiększoną częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. W badaniu Wallström 2024 potwierdzono związek między występowaniem umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP, a zwiększonym ryzykiem zawału serca oraz zatorowości płucnej. Wystąpienie jednego umiarkowanego zaostrzenia w ciągu ostatniego roku zwiększa ryzyko zawału serca o 10% (HR = 1,10 [0,97; 1,24]), a zatorowości płucnej o 33% (HR = 1,33 [1,11; 1,60]), natomiast przebyte ≥ 2 ciężkie zaostrzenia w ciągu roku odpowiadają za wzrost ryzyka odpowiednio o 82% (HR = 1,82 (CI 95% [1,36; 2,44]) i 162% (HR = 2,62 [1,77; 3,89]) [44].

W badaniu Ho 2014 analizowano pacjentów hospitalizowanych po raz pierwszy z powodu zaostrzenia POChP, oceniając zgony w trakcie hospitalizacji oraz po upływie roku. W trakcie hospitalizacji

spowodowanej zaostrzeniem zmarło 4% pacjentów, u kolejnych 22% zgon wystąpił w ciągu roku od incydentu. Z kolei w badaniu Suissa 2012, koncentrującym się na długofalowych skutkach zaostrzeń odnotowano, że u połowy pacjentów z POChP hospitalizowanych po raz pierwszy dochodzi do zgonu w ciągu 3,6 lat od hospitalizacji, a u 3/4 pacjentów – w ciągu 7,7 roku po hospitalizacji [5, 6].

Rysunek 6.

Wpływ wysokiego poziomu eozynofiliów we krwi na zaostrzenia i hospitalizacje w POChP (opracowanie własne na podstawie [9, 10])



2.6. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Przy ocenie obciążenia skutkami POChP należy brać pod uwagę wpływ choroby na jakość życia pacjentów. Osoby cierpiące na POChP dotyka przede wszystkim nasilone męczenie się przy codziennych czynnościach spowodowane dusznością i kaszlem. W badaniu ankietowym (Kuczyńska 2019) przeprowadzonym w Polsce na przełomie 2018 i 2019 roku na grupie 100 pacjentów z POChP nieco ponad połowa ankietowanych określiła swoje funkcjonowanie fizyczne jako dobre, a pozostali jako średnie lub złe. Funkcjonowanie psychiczne i społeczne większość pacjentów określała jako średnie lub złe (Wykres 2). Ocena samodzielności pogarszała się wraz z wiekiem, poniżej 60 roku życia jako dobrą określa ją 80% pacjentów, a w wieku 65–75 lat jedynie 37% (Wykres 3). Również czas trwania choroby negatywnie wpływał na ocenę samodzielności [7].

W innym badaniu ankietowym, Zamzam 2012, przeprowadzonym w 2011 roku w Egipcie, wzięło udział 40 pacjentów. Wyniki ankiety wykazały, że POChP wiąże się z istotnym statystycznie obniżeniem jakości życia ($p < 0,005$), ocenianym za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego (SGRQ; ang. *St George's Respiratory Questionnaire*) również u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby. Na

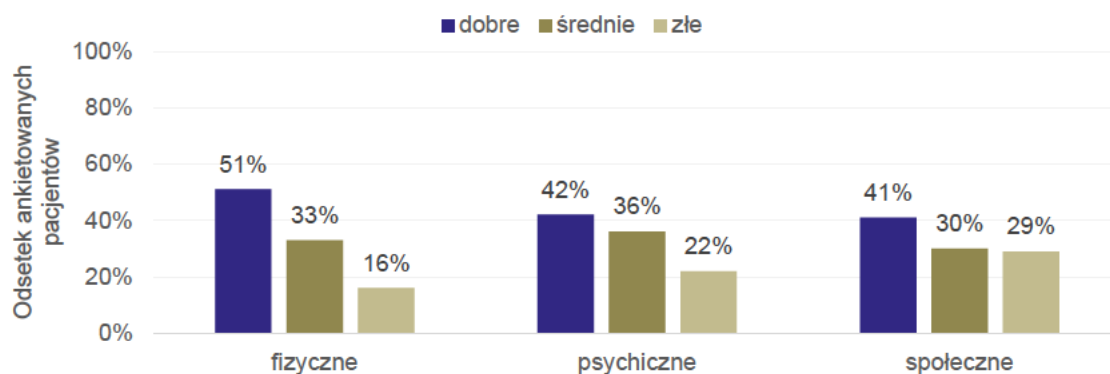
obniżenie jakości życia wpływ mają przede wszystkim objawy towarzyszące POChP tzn. duszności, upośledzenie sprawności fizycznej oraz depresja i lęk [45].

Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w 2024 roku inne przewlekłe obturacyjne choroby płuc (w tym POChP) były powodem wydania niemal 20 tys. zaświadczeń lekarskich, co przełożyło się na blisko 250 tys. dni absencji chorobowej. W 2024 roku wydano ponad 300 pierwszorazowych zaświadczeń rentowych z powodu POChP oraz ponad 2 razy więcej ponownych orzeczeń. W pierwszej połowie 2025 roku z powodu POChP wydano 9973 zaświadczeń lekarskich, co przełożyło się na ponad 122 tys. dni absencji chorobowej (Tabela 19) [46].

Według danych przedstawionych w badaniu Jankowski 2023 w Polsce w 2019 roku z powodu POChP hospitalizacji poddano 101 471 pacjentów, a najliczniejszą grupę stanowili pacjenci w wieku 60–69 lat (ponad 34%) [13]. Z kolei dane NFZ wskazują, że z powodu POChP i innych obturacyjnych chorób układu oddechowego w 2023 roku wymagane było 34 138 hospitalizacji, z czego 74% stanowiły przyjęcia w trybie nagłym. Średni koszt hospitalizacji w 2023 roku oszacowano na 4659,55 zł, przy medianie pobytu 5 dni (Rysunek 7) [47].

Dane z Map Potrzeb Zdrowotnych wskazują, że w 2019 roku w Polsce liczba potencjalnych utraconych lat życia (YLL; ang. *years of life lost*) z powodu POChP wyniosła 169 481, a liczba lat utraconych przez niesprawność (YLD; ang. *years lived with disability*) – 93 152. Dane te przekładają się na 262 633 lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY; ang. *disability-adjusted life years*; Tabela 20) [1].

Wykres 2.
Ocena funkcjonowania pacjenta z POChP [7]



Wykres 3.
Ocena samodzielności pacjentów z POChP według grup wiekowych [7]

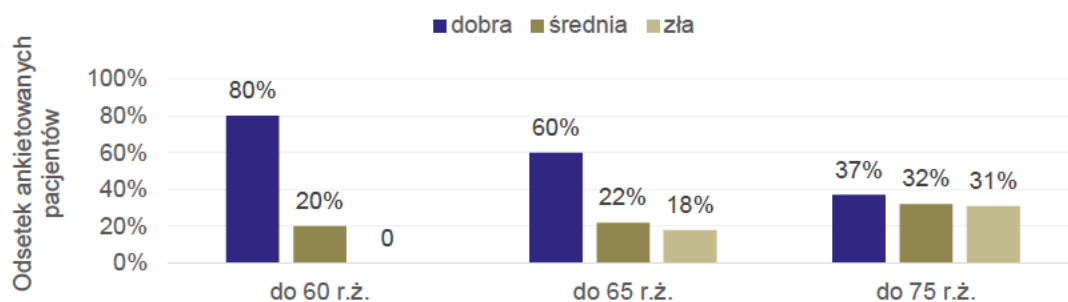


Tabela 19.
Świadczenia ZUS wydane w latach 2022–2025 z powodu innych przewlekłych obturacyjnych chorób płuc (ICD 10 J44) [46]

Rodzaj świadczenia ZUS		Liczba wydanych zaświadczeń			
		2022 rok	2023 rok	2024 rok	I połowa 2025 roku
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	19 837	19 710	19 673	9973
	Liczba dni absencji chorobowej	260 168	253 680	246 504	122 355
Orzeczenie rentowe (pierwszorazowe)		328	333	357	bd
Orzeczenie rentowe (ponowne)		1031	926	793	bd

Rysunek 7.
Liczba hospitalizacji z powodu POChP i innych obturacyjnych chorób układu oddechowego na podstawie danych NFZ za rok 2023 [47]

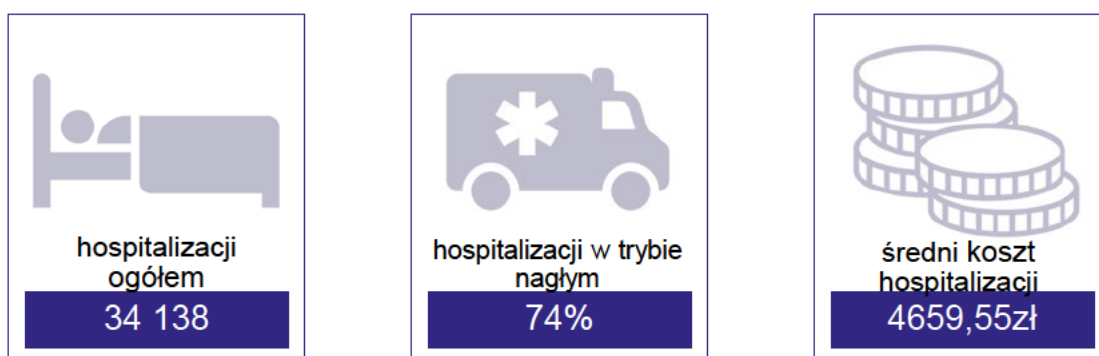


Tabela 20.
Konsekwencje utraty zdrowia z powodu POChP w Polsce na podstawie danych z Map Potrzeb Zdrowotnych za rok 2019 [1]

Wskaźnik	Uzyskana wartość
YLL	169 481 lata
YLD	93 152 lata
DALY	262 633 lata

DALY - lata życia skorygowane niesprawnością (ang. Disability adjusted life yeas); YLD - Liczba lat przeżytych w niesprawności (Liczba lat przeżytych w niesprawności (ang. Years lived with disability); YLL - utracone lata życia (ang. Years of life lost)

2.7. Metody leczenia

POChP to przewlekła, postępująca i nieuleczalna choroba wymagająca stosowania terapii do końca życia. Zastosowanie leczenia może spowolnić postęp choroby, zmniejszyć częstość występowania zaostrzeń oraz poprawić jakość życia pacjenta. Aktualnie w leczeniu POChP stosuje się interwencje, które można podzielić na 2 grupy tj:

- niefarmakologiczne,
- farmakologiczne [19].

METODY NIEFARMAKOLOGICZNE

Podstawą w leczeniu POChP i jedyną metodą spowolnienia rozwoju choroby jest zaprzestanie palenia tytoniu oraz unikanie biernego narażenia na dym tytoniowy. Zalecane jest również m.in. unikanie zanieczyszczeń powietrza, edukacja pacjenta na temat choroby i zmiana stylu życia oraz szczepienia profilaktyczne (Rysunek 8) [4, 19].

Rysunek 8.
Niefarmakologiczne metody leczenia POChP [4]

zaprzestanie palenia tytoniu
unikanie biernego palenia tytoniu i zanieczyszczeń powietrza
ćwiczenia fizyczne
leczenie żywieniowe
edukacja pacjenta
leczenie tlenem, wspomaganie wentylacji
unikanie stosowania leków nasennych, uspokajających i kardioselektywnych β -blokerów
szczepienia profilaktyczne przeciw: grypie, pneumokokom, krztuścowi, ospie, SARS-CoV-2, RSV
rehabilitacja oddechowa
leczenie operacyjne (usunięcie części płuca)

METODY FARMAKOLOGICZNE

Wybór terapii dla pacjenta z POChP powinien być zindywidualizowany i uwzględniać liczbę zaostrzeń ich nasilenie oraz możliwości pacjenta [19].

Jak zaznaczono wyżej celem leczenia POChP jest zmniejszenie objawów choroby, przeciwdziałanie zaostrzeniom oraz ich leczenie, zapobieganie pogarszaniu się czynności płuc i przedwczesnym zgonom oraz poprawa jakości życia pacjentów, w tym zwiększenie tolerancji wysiłku fizycznego [19].

Leki stosowane w ramach leczenia POChP można podzielić ogólnie na :

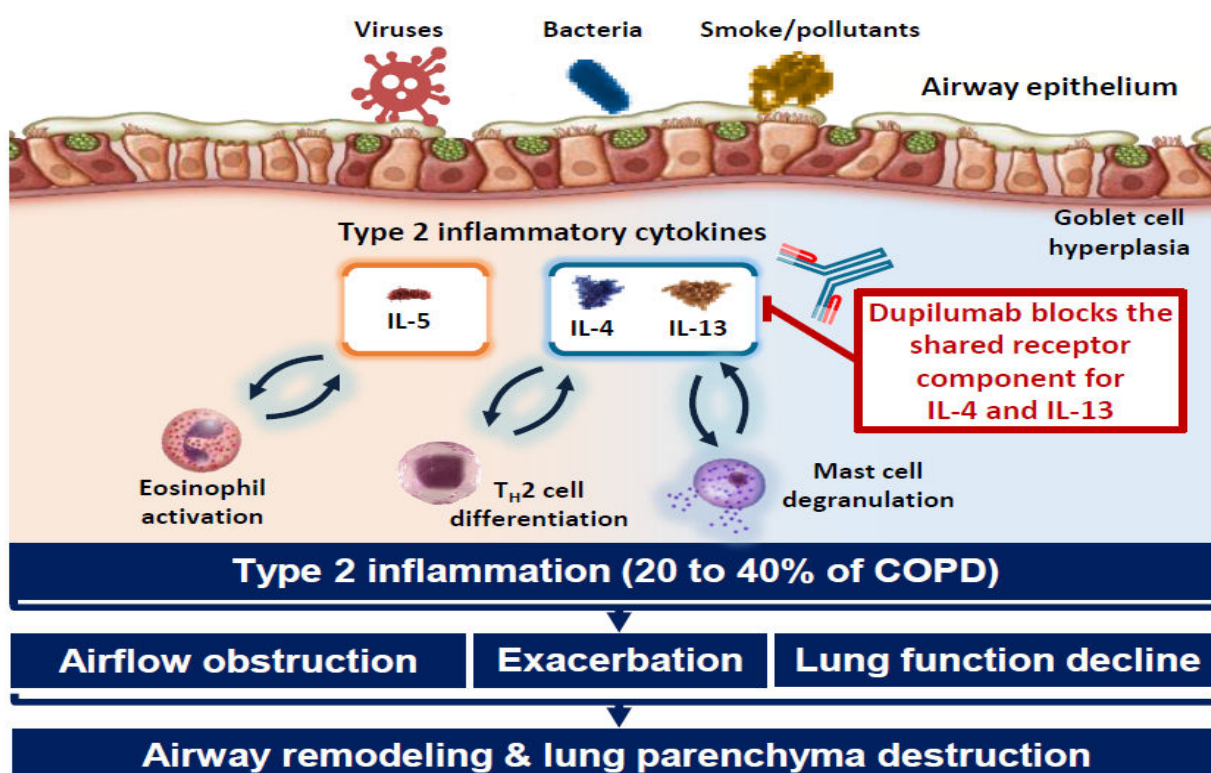
- leki stosowane doraźnie (przy występowaniu zaostrzeń):
 - krótko działające leki rozkurczające oskrzela, w tym krótko działające wziewne β_2 -mimetyki (SABA; ang. *Short-acting beta agonist*) oraz krótko działające wziewne leki antycholinergiczne (SAMA; ang. *Short-acting muscarin antagonist*),
 - antybiotyki,
 - glikokortykosteroidy działające ogólnoustrojowo (podawane dożylnie lub doustnie).
- **leki stosowane w leczeniu podtrzymującym (prewencja zaostrzeń),**
 - długo działające leki rozkurczające oskrzela, w tym długo działające wziewne β_2 -mimetyki (LABA; ang. *Long-acting beta agonist*) oraz długo działające – wziewne leki antycholinergiczne (LAMA; ang. *Long-acting muscarin antagonist*),
 - glikokortykosteroidy wziewne (wGKS) – m.in. furoinian flutykazonu, beklometazon, mometazon, budezonid; stosowane łącznie z LAMA i/lub LABA,
 - **zarejestrowany w lipcu 2024 roku przez EMA pierwszy lek biologiczny obejmujący POChP charakteryzującą się zwiększonym poziomem eozynofilów we krwi - dupilumab [3, 15, 33].**
- **inne leki, stosowane w określonych sytuacjach klinicznych:**
 - roflumilast - inhibitor fosfodiesterazy typu 4 (PDE4) stosowany u pacjentów z ciężką obturacją płuc ($FEV_1 < 50\%$ po podaniu leku rozkurczającego oskrzela) z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli,
 - azytromycyna lub erytromycyna, stosowana przewlekłe (1 rok) u pacjentów niepalących papierosów,
 - teofilina o przedłużonym uwalnianiu w zapobieganiu skurczom oskrzeli (ze względu na występowanie licznych zdarzeń niepożądanych lek drugiego wyboru, przy braku możliwości leczenia innymi terapiami),
 - morfina, w leczeniu paliatywnym,
 - leki mukolityczne—erdosteina, karbocysteina, N-acetylocysteina (występowanie przewlekłego zapalenia oskrzeli) [3, 48].

Do niedawna nie było zarejestrowanego leku biologicznego stosowanego w POChP. Co więcej, żaden ze stosowanych do tej pory leków nie był ukierunkowany na przeciwdziałanie zapaleniu typu 2. W maju 2024 roku działający przy Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) wydał pozytywną decyzję dotyczącą rejestracji pierwszego leku biologicznego – dupilumabu (produkt leczniczy Dupixent) – w leczeniu POChP [49]. Ostatecznie 3 lipca 2024 roku EMA wydała zgodę na stosowanie dupilumabu o pacjentów z POChP. Poza POChP lek został wcześniej zarejestrowany w 5 innych wskazaniach w tym. m.in. w astmie, atopowym zapaleniu skóry i eozynofilowym zapaleniu przełyku [15].

Dupilumab to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG4, które blokuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukin 4 (IL-4) i 13 (IL-13). Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 przez receptor typu I (IL-4R α / γ c) oraz przekaźnictwo sygnałów zarówno IL-4 jak i IL-13 przez receptor typu II (IL-4R α /IL-13R α). Warto zaznaczyć, że IL-4 i IL-13 są głównymi mediatorami w procesie zapalenia typu 2., a więc ich blokowanie przyczynia się do ograniczenia tego procesu (Rysunek 9) [50].

Skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu u pacjentów z POChP, u których występuje zapalenie typu 2. ($\geq 300/\mu\text{l}$) zostały potwierdzone w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych (BOREAS i NOTUS). Łącznie do obu badań włączono niemal 1900 pacjentów. Dodanie dupilumabu do terapii trójkowej (LABA + LAMA + wGKS) lub dwulekowej (LABA + LAMA, gdy stosowanie wGKS nie było wskazane) przyczyniło się do znamiennej statystycznie, ok. 30% redukcji rocznych umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń. Ponadto, w grupie stosującej dupilumab wykazano w porównaniu z placebo istotną statystycznie poprawę funkcjonowania płuc, a także istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów. Profil bezpieczeństwa w grupie dupilumabu był zbliżony do profilu raportowanego w grupie stosującej placebo [36, 37].

Rysunek 9.
Mechanizm działania dupilumabu w POChP [17]



IL-4, IL-5, IL-13 – interleukiny 4, 5, 13; Th2 – limfocyt T pomocniczy (T helper cell).
COPD – Przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. *Chronic obstructive pulmonary disease*)
Goblet cell – komórka kubkowa
Źródło grafiki prezentacja ATS 2023 [51].

2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

2.8.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Terapie stosowane w POChP oceniane są pod względem skuteczności, bezpieczeństwa oraz wpływu na jakość życia pacjenta. Do ocenianych w badaniach klinicznych punktów końcowych związanych ze skutecznością należą:

- punkty końcowe związane z występowaniem zaostrzeń, w tym:
 - roczna liczba umiarkowanych zaostrzeń, definiowanych jako zaostrzenia wymagające leczenia ogólnoustrojowego glikokortykosteroidem, antybiotykiem lub kombinacją obu,
 - roczna liczba ciężkich zaostrzeń, definiowanych jako zaostrzenia prowadzące do nagłej wizyty lekarskiej lub hospitalizacji (z obserwacją >24 godzin), lub zakończone zgonem,
 - roczna liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń,
 - czas do pierwszego wystąpienia zaostrzenia.
- punkty końcowe związane z czynnością płuc, w tym:
 - zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1; ang. *Forced expiratory volume in 1 second*),
 - zmiana wartości natężonej pojemności życiowej (FVC; ang. *Forced vital capacity*),
 - zmiana wartości wskaźnika FEV1/FVC,
- nasilenie objawów klinicznych choroby oceniane za pomocą m.in.
 - kwestionariusza oceny objawów ze strony układu oddechowego w POChP (E-RS–COPD, ang. *Evaluating Respiratory Symptoms in COPD*);
 - testu oceniającego objawy POChP (CAT; ang. *[COPD] Assessment Test*) (Tabela 16).

Ocena bezpieczeństwa terapii w POChP obejmuje:

- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*), które definiuje się jako wystąpienie wszelkiego niepożądanego zdarzenia natury medycznej lub zdarzenia pojawiającego się po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, będące przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, prowadzące do powstania wady lub choroby wrodzonej,
- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*), które definiuje się jako wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym u pacjenta leczeniem.

Zdarzenia niepożądane raportowane są według kryteriów NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), które obok właściwego nazewnictwa zdarzeń niepożądanych z wykorzystaniem jednolitej terminologii, kategoryzują je do odpowiednich grup (stopień/poziom ich nasilenia) w skali od 1 (łagodne) do 5 (zgon z powodu zdarzenia niepożądanego). Od jesieni 2022 jest dostępna wersja 6.0 kryteriów NCI CTCAE [52]. W badaniach dla wnioskowanej terapii BOREAS i NOTUS nie podano szczegółów dotyczących stosowanych kryteriów oceny bezpieczeństwa [17, 18].

Ważnym punktem końcowym w terapii POChP jest ocena jakości życia pacjentów, do czego wykorzystuje się kwestionariusz szpitala św. Jerzego (SGRQ, ang. *St George's Respiratory Questionnaire*) (Tabela 22).

Tabela 21.
Narzędzia wykorzystywane w ocenie nasilenia objawów u pacjentów z POChP [17, 53]

Kwestionariusz	Opis	Interpretacja wyniku
E-RS-COPD	Kwestionariusz zawiera 11 pozycji, służących do oceny wpływu leczenia na nasilenie objawów u pacjentów ze stabilną POChP. Wyniki w skali od 0 do 40	Niższy wynik oznacza mniejsze nasilenie objawów
CAT	Skala oceniająca nasilenie objawów klinicznych choroby składająca się z 8 pytań. Wynik końcowy oznacza wartość współczynnika wpływu POChP na codzienne życie pacjenta i mieści się w zakresie 0–40, gdzie: • >30 oznacza bardzo wysoki współczynnik; • >20 wysoki współczynnik; • 10–20 – średnio wysoki współczynnik; • <10 niewielki współczynnik; • 5 – górna granica normy u zdrowych i niepalących pacjentów	Niższy wynik oznacza mniejsze nasilenie objawów

Tabela 22.
Opis kwestionariusza SGRQ wykorzystywanego w ocenie jakości życia pacjentów z POChP [17, 54, 55]

Kwestionariusz	Opis	Interpretacja wyniku
SGRQ	Kwestionariusz zaprojektowany do oceny wpływu obturacyjnych chorób dróg oddechowych (w tym POChP) na ogólny stan zdrowia, życie codzienne i dobrostan pacjentów. Zawiera 50 pytań, podzielonych na 3 domeny: objawy (nasilenie i częstotliwość), aktywność, wpływ na życie. Wyniki w skali od 0 do 100	Niższy wynik oznacza lepszą jakość życia

2.8.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) za klinicznie istotne punkty końcowe należy uznać punkty końcowe odnoszące się do:

- śmiertelności,
- przebiegu/nasilenia choroby,
- zależnej od zdrowia jakości życia,
- zdarzeń niepożądanych [56].

W badaniach BOREAS i NOTUS oceniających skuteczność i bezpieczeństwo DPL w terapii pacjentów z POChP i zapaleniem typu 2. pierwszorzędowym punktem końcowym był skorygowany roczny wskaźnik zaostrzeń choroby. Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniane były parametry spirometryczne tj. FEV1 i stosunek FEV1/FVC, a także nasilenie zaostrzeń, występowanie zdarzeń niepożądanych oraz jakość życia pacjentów [17, 18].

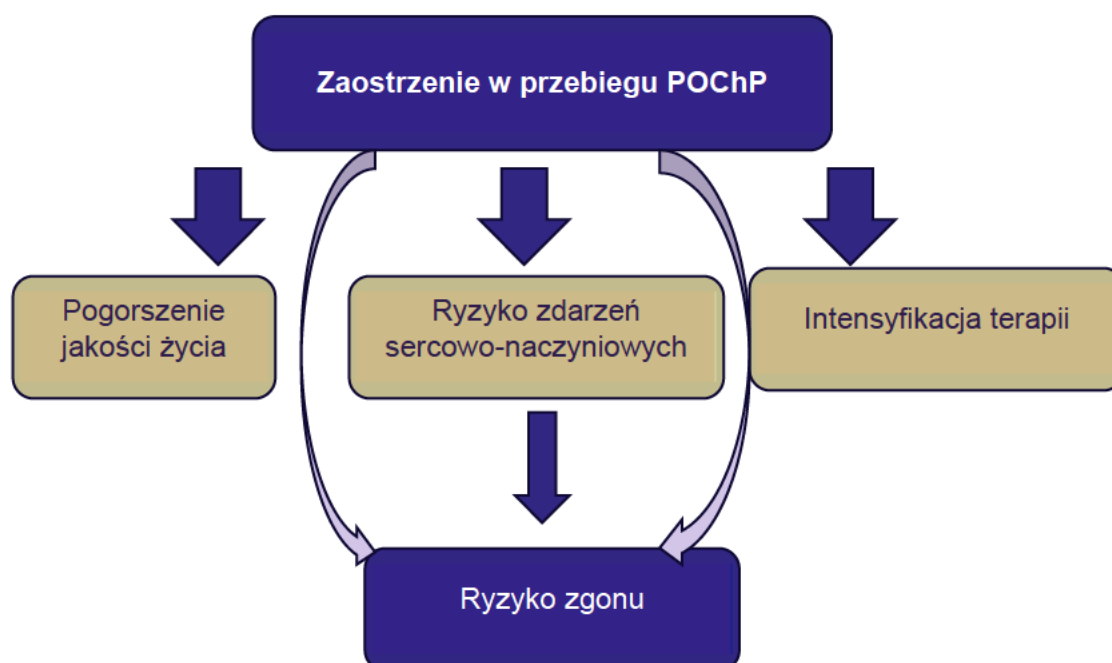
Zaostrzenia w przebiegu POChP są klinicznie istotnym punktem końcowym, gdyż ich występowanie wiąże się z pogorszeniem jakości życia, zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (Rozdz. 2.5), a także koniecznością intensywniejszej formy leczenia. Poza faktem, że zaostrzenia w

przebiegu POChP są uznane za klinicznie istotny punkt końcowy ich występowanie jest powiązane ze zwiększoną śmiertelnością (Rysunek 10).

W zidentyfikowanym prospektywnym badaniu Soler-Cataluña 2005 obejmującym 5-letnią obserwację 304 chorych na POChP wykazano, że występowanie ≥ 3 ciężkich zaostrzeń choroby wiąże się z ponad 4-krotnie wyższym ryzykiem zgonu w porównaniu z brakiem występowania zaostrzeń (HR = 4,30 [2,62; 7,02]; $p < 0,001$, Wykres 4) [8].

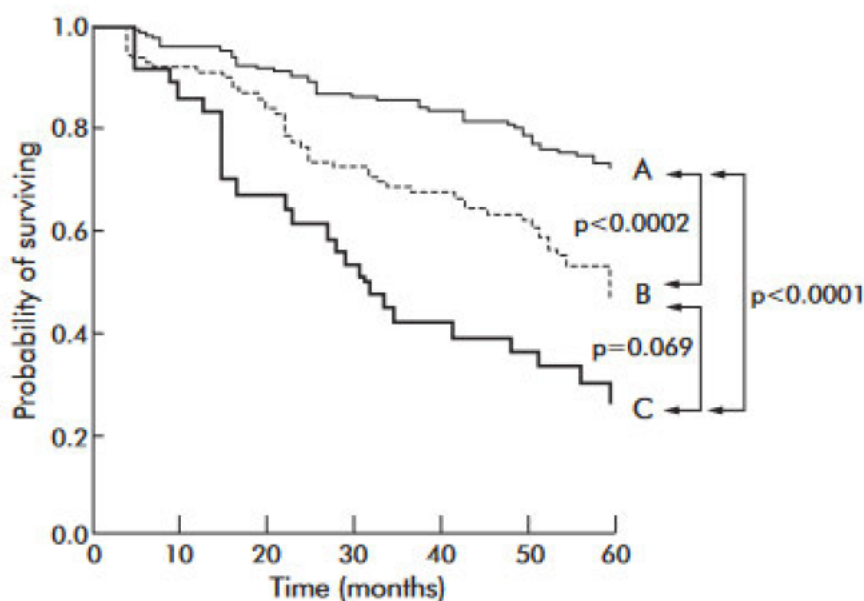
Analizy weryfikacyjne AOTMiT z ostatnich 3 lat (2021–2023) opracowane do wniosków refundacyjnych dotyczących POChP lub astmy, wskazały że w badaniach będących podstawą oceny efektywności leków stosowanych w astmie lub w POChP pierwszorzędowymi punktami końcowymi były parametry spirometryczne, liczba zaostrzeń oraz jakość życia. W badaniach nie analizowano ogólnego przeżycia pacjentów. W żadnej z odnalezionych analiz analitycy agencji nie odnieśli się do braku punktu końcowego związanego z przeżyciem pacjentów. Należy zaznaczyć, że wszystkie analizowane produkty otrzymały pozytywne opinie Rady Przejrzystości AOTMiT oraz pozytywne rekomendacje Prezesa AOTMiT, a ich procesy refundacyjne zakończyły się powodzeniem (Tabela 23).

Rysunek 10.
Zaostrzenia POChP jako istotny klinicznie punkt końcowy (opracowanie własne)



Wykres 4

Przeżycie całkowite pacjentów z POChP w zależności od częstości występowania ciężkich zaostrzeń choroby



Źródło grafiki: publikacja Soler-Catalun'a 2005 [8].

A – pacjenci, u których nie wystąpiło żadne ciężkie zaostrzenie choroby w ciągu ostatniego roku.

B – pacjenci, u których wystąpił 1 lub 2 ciężkie zaostrzenia choroby w ciągu ostatniego roku.

C – pacjenci, u których wystąpiły ≥3 zaostrzenia w ciągu roku.

Tabela 23.

Analiza ocen wniosków refundacyjnych dotyczących POChP lub astmy pod kątem akceptowalności stosowanych w badaniach punktów końcowych

Przedmiot analizy weryfikacyjnej (rok)	Wskazanie	Punkty końcowe		Uwagi dotyczące punktów końcowych	Opinie/Rekomendacje Rady Przejrzystości/ Prezesa AOTMiT	Refundacja
		Pierwszorzędowy	Drugorzędowe			
Fostex Nexthaler (2022)	Astma i POChP	- parametry spirometryczne (w tym FEV1) - jakość życia	- parametry spirometryczne; - bezpieczeństwo	Brak [57]	Pozytywne [58]	TAK [59]
Trixeo (2022)	POChP	roczna częstość zaostrzeń POChP	- czas do wystąpienia zaostrzenia, - parametry spirometryczne	Brak [30]	Pozytywne [60]	TAK [59]
Ateectura Breezhaler (2021)	Astma	zmiana w FEV1	- inne parametry spirometryczne, - zmiana w ACQ-7, - częstość zaostrzeń astmy	Brak [61]	Pozytywne [62]	TAK [59]
Dupixent (2021)	Astma	liczba rocznych zaostrzeń astmy i zmiana w FEV1	- czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy, - zmiana w FEV1, - zmiana w kwestionariuszu kontroli astmy	Brak [61]	Pozytywne [63]	TAK [59]

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w POChP zidentyfikowano i włączono do analizy 7 dokumentów opublikowanych przez 5 różnych organizacji. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej

Nazwa towarzystwa/organizacji	Obszar analizy	Rok publikacji	Ref.
Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR) – wytyczne konsultanta krajowego w dziedzinie chorób płuc i w dziedzinie medycyny rodzinnej	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w POChP	2024	[19]
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2026	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w POChP	2025 ^a	[25]
American Thoracic Society (ATS)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w POChP	2020 (2021)	[64]
European Respiratory Society (ERS)	Zalecenia terapeutyczne dotyczące odstawienia wziewnych glikokortykosteroidów	2020	[65]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w POChP	2019 [*]	[66]
	Wytyczne stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych w ciężkich zaostrzeniach POChP	2018	[67]
	Roflumilast jako uzupełnienie terapii rozszerzającej oskrzela w ciężkiej postaci POChP z przewlekłym zapaleniem oskrzeli	2017	[68]

^{*}data aktualizacji

a) Publikacja dokumentu nastąpiła w 2025 roku, ale w nazwie przytoczono rok 2025 i taką datą określano dokument w opisie wytycznych (GOLD 2026). Wytyczne GOLD 2026 zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Niemniej wychodząc naprzeciw prośbie AOTMiT zawartej w piśmie dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego zdecydowano o uwzględnieniu ich w niniejszej analizie.

Autorzy odnalezionych dokumentów z wytycznymi praktyki klinicznej podkreślają, że obok farmakoterapii istotną rolę w leczeniu POChP odgrywa zaprzestanie palenia tytoniu, aktywność fizyczna oraz edukacja pacjenta [19, 25, 66].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej GOLD 2026 oraz PTMR 2024 kluczowe w wyborze odpowiedniej strategii leczenia POChP jest zakwalifikowanie pacjenta do grupy A, B lub E (klasyfikacja ABE; Tabela 25). Dobór farmakoterapii powinien uwzględniać preferencje i możliwości pacjenta w zakresie użytkowania inhalatora [19, 25, 66]:

- w grupie A zalecane jest stosowanie ogólnie leku rozkurczającego oskrzela,
- w grupie B charakteryzującej się wyższym nasileniem objawów POChP rekomendowane jest stosowanie terapii dwulekowej złożonej z LABA + LAMA,
- w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do grupy E, a więc pacjentów, u których występują ≥ 2 zaostrzenia umiarkowane lub ≥ 1 wymagające hospitalizacji, oraz u których dodatkowo stwierdza

się ≥ 300 eozynofilów/ μl we krwi zalecana jest terapia trójkowa składająca się z substancji należących do grupy LABA, LAMA oraz wGKS (Tabela 25) [19, 25].

Autorzy wytycznych GOLD 2026 wskazują, że u pacjentów z grupy E z objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli, u których mimo leczenia LABA + LAMA + wGKS występują zaostrzenia choroby należy rozważyć dodanie do stosowanej terapii dupilumabu lub mepolizumabu (Rysunek 11) [2].

W pozostałych odnalezionych dokumentach z zaleceniami nie wymieniono dupilumabu, przy czym zarówno wytyczne PTMR 2024 jak i pozostałe wytyczne zostały opublikowane przed rejestracją dupilumabu we wskazaniu POChP (lipiec 2024 roku). [19, 25, 64, 66].

Wytyczne GOLD 2026 zawierają także informacje, że u pacjentów z grupy E, u których pomimo stosowania terapii trójkowej występują zaostrzenia można rozważyć zastosowanie roflumilastu lub azytromycyny. Przy czym są to opcje wskazywane niezależnie od poziomu eozynofilów we krwi. Ponadto roflumilast jest zalecany wyłącznie u pacjentów z FEV1 $< 50\%$, a azytromycyna u pacjentów niepalących [25].

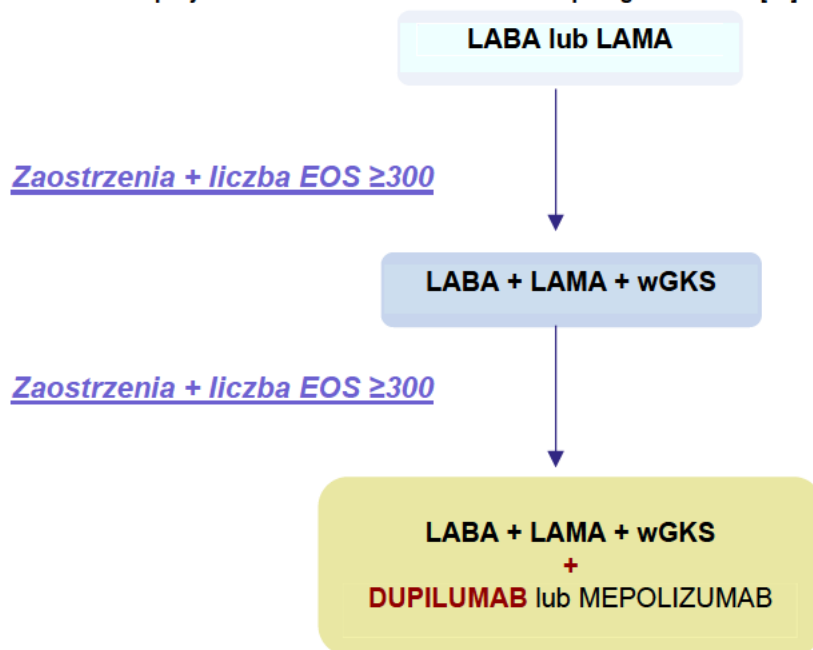
Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS; ang. *European Respiratory Society*) wydało w 2020 roku zalecenia dotyczące zasad odstawiania wGKS w POChP. Według ERS pacjenci leczeni wGKS powinni być monitorowani pod kątem częstości zaostrzeń (w tym tych wymagających hospitalizacji) wraz z badaniem liczby eozynofilów we krwi. Na podstawie wyników dotychczasowego leczenia powinna zostać podjęta decyzja o zaprzestaniu lub kontynuacji terapii wGKS. U pacjentów bez częstych zaostrzeń choroby należy rozważyć odstawienie wGKS, jednakże w populacji docelowej niniejszej analizy tj. u pacjentów z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ we krwi i dużą częstością zaostrzeń nie zaleca się odstawiania wGKS [56]. Odstawianie wGKS u pacjentów z POChP zostało omówione też w wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (ATS, ang. *American Thoracic Society*). ATS warunkowo rekomenduje odstawienie wGKS u pacjentów stosujących terapię trójkową, którzy w ostatnim roku nie doświadczyli zaostrzeń [55].

Tabela 25.
Schemat rozpoczęcia leczenia według grup ABE zgodnie z zaleceniami GOLD 2026 i PTMR 2024 [19, 25]

Grupa chorych	Występowanie zaostrzeń i nasilenie objawów	Leczenie
A	≤ 1 umiarkowane zaostrzenie nie prowadzące do hospitalizacji (mMRC < 2 ; CAT < 10)	Lek rozkurczający oskrzela
B	≤ 1 umiarkowane zaostrzenie nie prowadzące do hospitalizacji (mMRC ≥ 2 ; CAT ≥ 10)	LABA + LAMA
E	≥ 2 zaostrzenia umiarkowane lub ≥ 1 wymagające hospitalizacji	LABA + LAMA
	+ Jeśli EOS $\geq 300/\mu\text{l}$	LABA + LAMA + wGKS

LABA – długodziałający antagonistę receptorów muskarynowych (ang. long-acting muscarinic antagonist); LABA – długodziałający agonista receptora beta (ang. long-acting beta-agonist); wGKS – wziewne glikokortykosteroidy; mMRC – ang. modified Medical Research Council; CAT – test oceny POChP (ang. COPD Assessment Test); EOS – eozynofile (ang. eosinophils).

Rysunek 11.

Zalecenia leczenia pacjentów z POChP i EOS ≥ 300 komórek/ μ L wg GOLD 2026 [25]

EOS – eozynofile (ang. eosinophils);
Wartości EOS podano w odniesieniu do μ L krwi.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 17 września 2025 roku w sprawie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku obecnie w Polsce pacjenci z POChP mają dostęp do leczenia jedynie w ramach katalogu otwartego [59].

Pośród opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce w leczeniu POChP dostępne są produkty:

- jednolekowe (jednoskładnikowe), zawierające odrębnie lek z grupy LABA, LAMA, SAMA, wGKS,
- dwulekowe (dwuskładnikowe), zawierające LABA + LAMA, LABA + wGKS lub SABA + SAMA,
- trójkowe (trójskładnikowe), zawierające LABA + LAMA + wGKS,
- inne leki [59].

Dostępne produkty zawierające ww. grupy leków przedstawiono poniżej, przy czym produkty stosowane w ramach terapii standardowej w populacji będącej przedmiotem niniejszej analizy (produkty wchodzące w skład terapii trójkowej LABA+ LAMA + wGKS lub LABA + LAMA) przedstawia Tabela 26, a pozostałe grupy leków refundowanych w POChP przedstawia Tabela 27 i Tabela 28.

Refundacją we wskazaniu POChP nie są objęte wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej roflumilast i azytromycyna oraz żaden z leków biologicznych, w tym dupilumab [59].

Tabela 26.
Leki z grupy LABA, LAMA oraz wGKS refundowane w Polsce w leczeniu POChP [59, 69]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Dawka	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
LABA + LAMA + wGKS (w jednym inhalatorze)				
dipropionian beklometazonu + fumaran formoterolu + glikopironium	Trimbow aerozol inhalacyjny, roztwór	87 +5 +9 µg	Rp	30%
furoinian flutykazonu + umeklidynium + wilanterol	Trelegy Elipta proszek do inhalacji, podzielony	92+55+22 µg	Rp	30%
Dwuwodny fumaran formoterolu + glikopironium + budesonid	Trixeo Aerosphere, aerozol inhalacyjny, zawiesina	5+7,2+160 µg	Rp	30%
LABA + LAMA (w jednym inhalatorze)				
Indakaterol + bromek glikopironium	Ultibro Breezhaler, proszek do inhalacji w kapsułce twardej	85+43 µg	Rp	30%
Olodaterol + tiotropium	Spiolto Respimat, roztwór do inhalacji	2,5 + 2,5 µg	Rp	30%
Bromek umeklidynium + wilanterol	Anoro Elipta, proszek do inhalacji, podzielony	55 + 22 µg	Rp	30%

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Dawka	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
LABA + wGKS				
dipropionian beklometazonu + fumaran formoterolu	Formodual aeroszol inhalacyjny, roztwór	100+6 µg	Rp	ryczałt
dipropionian beklometazonu + dwuwodny fumaran formoterolu	Airiam aeroszol inhalacyjny, roztwór	100+6 µg	Rp	ryczałt
	Fostex aeroszol inhalacyjny, roztwór	100+6 µg	Rp	ryczałt
Budezonid + dwuwodny fumaran formeterolu	Airburo Frospiro, proszek do inhalacji	160+4,5 µg, 320+9 µg	Rp	ryczałt
	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji	80+4,5 µg, 160+4,5 µg, 320+9 µg	Rp	ryczałt
	DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji	160+4,5 µg, 320+9 µg	Rp	ryczałt
	Oxodil Combo proszek do inhalacji, podzielony	160+4,5 µg, 320+9 µg	Rp	ryczałt
	Symbicort Turbuhaler proszek do inhalacji	80+4,5 µg, 160+4,5 µg, 320+9 µg	Rp	ryczałt
	Symbicort aeroszol inhalacyjny, zawiesina	160+4,5 µg,	Rp	30%
	AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji	250+50 µg, 500+50 µg	Rp	ryczałt
propionian flutykazonu + salmeterol	Asaris proszek do inhalacji	100+50 µg + µg, 250+50 µg + µg, 500+50 µg + µg	Rp	ryczałt
	Asaris pMDI, aeroszol inhalacyjny, zawiesina	50 + 25 µg, 125 + 25 µg, 250 + 25 µg/	Rp	ryczałt
	Aurodisc, proszek do inhalacji, podzielony	100+50 µg, 250+50 µg, 500+50 µg	Rp	ryczałt
	Combaterol, aeroszol inhalacyjny, zawiesina	125+25 µg, 250+25 µg	Rp	ryczałt
	Duexon, aeroszol inhalacyjny, zawiesina,	125+25 µg, 250+25 µg, 50+25 µg	Rp	ryczałt
	Duexon Pro, proszek do inhalacji, podzielony	100+50 µg, 250+50 µg, 500+50 µg	Rp	ryczałt
	Fluticomb, aeroszol inhalacyjny, zawiesina	125+25 µg, 250+25 µg, 50+25 µg	Rp	ryczałt
	Salfumix Easyhaler, proszek do inhalacji	250+50 µg, 500+50 µg	Rp	ryczałt
	Salmex, proszek do inhalacji	100+50 µg + µg, 250+50 µg + µg, 500+50 µg + µg	Rp	ryczałt
	Seretide 125, aeroszol wziewny, zawiesina	125+25 µg	Rp	ryczałt
	Seretide 250, aeroszol wziewny, zawiesina	250+25 µg	Rp	ryczałt
	Seretide 50, aeroszol wziewny, zawiesina	50+25 µg	Rp	ryczałt

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Dawka	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
	Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji	100+50 µg	Rp	ryczałt
	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji	250+50 µg	Rp	ryczałt
	Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji	500+50 µg	Rp	ryczałt
	Veriflo, aerozol inhalacyjny, zawiesina	125+25 µg, 250+25 µg 50+25 µg	Rp	ryczałt
Bezwodny dipropionian beklometazonu + dwuwodny fumaran formoterolu	Fostex Nexthaler proszek do inhalacji, podzielony	100+6 µg	Rp	30%
LABA				
Fumaran formeterolu	Foradil, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych	12 µg	Rp	ryczałt
	Zafiron, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych	12 µg	Rp	ryczałt
Dwuwodny fumaran formoterolu	Atimos, aerozol inhalacyjny, roztwór	12 µg	Rp	ryczałt
	Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej	12 µg	Rp	ryczałt
	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji	12 µg	Rp	ryczałt
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji	4,5 µg, 9 µg	Rp	ryczałt
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych	12 µg	Rp	ryczałt
Salmeterol	Asmetic, proszek do inhalacji	50 µg	Rp	ryczałt
	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych	50 µg	Rp	ryczałt
	Serevent, aerozol inhalacyjny, zawiesina	25 µg	Rp	ryczałt
	Serevent Dysk, proszek do inhalacji	50 µg	Rp	ryczałt
LAMA				
Tiotropium	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardych	18 µg	Rp	ryczałt
	Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji	2,5 µg	Rp	30%
	Srivasso, proszek do inhalacji w kapsułce twardej	18 µg	Rp	ryczałt
	Ontipria, proszek do inhalacji w kapsułce twardej	18 µg	Rp	ryczałt
Bromek tiotropium	Braltus, proszek do inhalacji w kapsułce twardej,	10 µg	Rp	ryczałt
Bromek glikopironium	Seebri Breezhaler	44 µg	Rp	30%

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Dawka	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
budezonid	proszek do inhalacji w kapsułce twardej			
	wGKS			
	BDS N zawiesina do nebulizacji	0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml	Rp	ryczałt
	Benodil zawiesina do nebulizacji	0,125 mg/ml, 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml	Rp	ryczałt
	Budesonide Easyhaler proszek do inhalacji	100 µg, 200 µg, 400 µg	Rp	ryczałt
	Budezonid LEK-AM proszek do inhalacji w kapsułkach twardych	200 µg, 400 µg	Rp	ryczałt
	Budair aerosol inhalacyjny, roztwór	200 µg	Rp	ryczałt
	Budixon Neb zawiesina do nebulizacji	0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml	Rp	ryczałt
	Nebbud zawiesina do nebulizacji	0,25 mg/2ml, 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml	Rp	ryczałt
	Nebulin, zawiesina do nebulizacji	0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml	Rp	ryczałt
	Pulmicort zawiesina do nebulizacji	0,125 mg/ml, 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml	Rp	ryczałt
	Pulmicort Turbuhaler proszek do inhalacji	100 µg, 200 µg	Rp	ryczałt
	Alvesco aerosol inhalacyjny, roztwór	160 µg, 80 µg	Rp	ryczałt
	Cyxodil, aerosol inhalacyjny, roztwór	160 µg, 320 µg	Rp	ryczałt
propionian flutykazonu	Flixotide aerosol Inhalacyjny, zawiesina	50 µg, 125 µg, 250 µg	Rp	ryczałt
	Flixotide Dysk proszek do inhalacji	50 µg, 100 µg, 250 µg, 500 µg	Rp	ryczałt
	Flutixon, proszek do inhalacji w kapsułce twardej	125 µg, 250 µg	Rp	ryczałt

Rp – wydawane z przepisu lekarza

Tabela 27.

Leki z grupy krótko działających β -2 mimetyków oraz krótko działających leków antycholinergicznym refundowane w Polsce w leczeniu POChP [59, 69]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Dawka	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
SABA + SAMA				
Bromowodorek fenoterolu + bromek ipratropium	Berodual roztwór do nebulizacji	0,5+0,25 mg/ml	Rp	ryczałt
	Berodual N aerosol inhalacyjny, roztwór	50+21 µg	Rp	30%
SAMA				
Bromek ipratropium	Atrodil, aerosol inhalacyjny, roztwór	20 µg	Rp	ryczałt

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Dawka	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
	Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora	250 µg/ml	Rp	ryczałt
	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór	20 µg	Rp	ryczałt
	Ipavent Inhaler, aerozol wziewny, roztwór	20 µg	Rp	ryczałt

Rp-wydawane z przepisu lekarza

Tabela 28.
Inne leki refundowane w Polsce w leczeniu POChP [59, 69]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Dawka	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
Montelukast	Asmenol, tabletki powlekane	10 mg	Rp	30%
	Astmodil, tabletki powlekane	10 mg	Rp	30%
	Astmodil, tabletki do rozgryzania i żucia	4 mg, 5 mg	Rp	30%
	Milukante, tabl. powlekane	10 mg	Rp	30%
	Milukante, tabletki do rozgryzania i żucia	4 mg, 5 mg	Rp	30%
	Monkasta, tabletki powlekane	10 mg	Rp	30%
	Monkasta, tabletki do rozgryzania i żucia	4 mg, 5 mg	Rp	30%
	Montelukast Aurovitas, tabletki powlekane	10 mg	Rp	30%
	Montelukast Aurovitas, tabletki do rozgryzania i żucia,	4 mg, 5 mg	Rp	30%
	Montelukast Bluefish, tabletki powlekane	10 mg	Rp	30%
	Montelukast Medreg, tabletki powlekane	10 mg	Rp	30%
	Montelukast Sandoz, tabletki powlekane	10 mg	Rp	30%
	Montelukast Sandoz, tabletki do rozgryzania i żucia	4 mg, 5 mg	Rp	30%
	Orilukast, tabletki	10 mg	Rp	30%
	Orilukast, tabletki do rozgryzania i żucia	4 mg, 5 mg	Rp	30%
	Promonta 10 mg, tabletki powlekane	10 mg	Rp	30%
	Promonta 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia	4 mg	Rp	30%
	Promonta 5 mg, tabletki do rozgryzania i żucia	5 mg	Rp	30%
	Romilast, tabletki powlekane	10 mg	Rp	30%
	Romilast, tabletki do rozgryzania i żucia	4 mg, 5 mg	Rp	30%
Teofilina	Theospirex retard, tabl. powł. o Przedłużonym uwalnianiu,	150 mg	Rp	Ryczałt
	Theospirex retard 300 mg, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu	300 mg	Rp	Ryczałt

Rp- wydawane z przepisu lekarza.

4.2.Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania dupilumabu. W tym celu przeszukano strony internetowe agencji HTA działających na terenie Polski

(AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CAD-AMC/CADTH), Francji (HAS) oraz Niemiec (IQWiG).

Spośród 7 uwzględnionych agencji HTA 4 tj. HAS, NICE, CDA-AMC/CADTH¹ i IQWiG wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania dupilumabu w leczeniu pacjentów z POChP z podwyższonym poziomem eozynofiliów (Tabela 29) [70–73].

Szkocka agencja HTA, SMC wydała rekomendację, w której negatywnie odniosła się do finansowania dupilumabu w leczeniu POChP ze względu na kwestie związane z analizą ekonomiczną. Jednocześnie agencja nie miała uwag do analizy klinicznej [74].

Niemiecka agencja IQWiG w dokumencie ze stycznia 2025 roku informuje o dodanej korzyści wynikającej ze stosowania dupilumabu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii roflumilastem. Agencja zaznacza, że w przypadku potrzeby rozszerzenia zakresu prac przez komisję (G-BA), opracuje raport uzupełniający, na podstawie którego zostanie podjęta końcowa decyzja o zakresie dodatkowej korzyści terapeutycznej wynikającej ze stosowania dupilumabu [75].

Tabela 29.
Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania dupilumabu w leczeniu POChP

Agencja HTA	Rekomendacja	Wskazanie
AOTMiT	BR	x
NICE	Pozytywna [72]	Leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną POChP z towarzyszącą zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi [72]
SMC	Negatywna [74] ^b	Leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z POChP z towarzyszącą zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi pomimo stosowania LABA + LAMA + wGKS lub LABA + LAMA, gdy wGKS są przeciwwskazane [74]
CDA-AMC/CADTH	Pozytywna [73]	Leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z POChP przebiegającą z zapaleniem typu 2. [73]
PBAC	BR	x
HAS	Pozytywna [70]	Leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z POChP przebiegającą z podwyższonym poziomem eozynofiliów we krwi przy braku odpowiedzi na leczenie skojarzone LABA + LAMA + wGKS lub LABA + LAMA, gdy wGKS są przeciwwskazane [70]
IQWiG	Pozytywna [75] ^c	Leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z POChP charakteryzującą się podwyższoną liczbą eozynofiliów we krwi pomimo stosowania LABA + LAMA + wGKS lub LABA + LAMA, gdy wGKS są przeciwwskazane [75]

BR – brak rekomendacji

a) Data planowanej publikacji rekomendacji nieznana.

b) Niewystarczająco dokładna analiza ekonomiczna.

c) Dodatkowa korzyść u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia roflumilastem.

¹ Wychodząc naprzeciw prośbie AOTMiT zawartej w piśmie DWOK.4131.3.2026.2.ML dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (kwiecień 2026 roku) zdecydowano o aktualizacji niniejszego rozdziału, w tym szczególnie o uwzględnieniu opublikowanej w marcu 2026 roku rekomendacji NICE.

5. Definiowanie problemu decyzyjnego

5.1. Populacja

- Dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i z zapaleniem typu 2., charakteryzującym się podwyższoną liczbą eozynofiliów we krwi na poziomie ≥ 300 komórek/ μL , stosujący terapię trójkową złożoną z długodziałającego antagonisty muskarynowego (LAMA), długodziałającego beta-2-mimetyku (LABA) oraz kortykosteroidu wziewnego (wGKS) lub terapii dwulekowej złożonej z LAMA i LABA, jeśli stosowanie wGKS nie jest odpowiednie, u których w ciągu 12 mies. wystąpiły co najmniej 2 umiarkowane zaostrzenia choroby tj. zaostrzenia wymagające stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i/lub antybiotyku lub co najmniej 1 ciężkie zaostrzenie choroby tj. zaostrzenie wymagające hospitalizacji, oraz którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Populację docelową analiz stanowią pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Dupixent® [77] jest ogólne i dotyczy niekontrolowanej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) charakteryzującej się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi. Na potrzeby proponowanego programu lekowego doprecyzowano kryteria kwalifikacji zgodnie z przyjętymi i stosowanymi powszechnie definicjami.

Za zwiększoną liczbę eozynofiliów we krwi, zgodnie z zapisami w wytycznych GOLD 2026 oraz polskich wytycznych PTMR 2024 przyjęto wartość ≥ 300 komórek/ μL . Jest to punkt odcięcia wskazujący na występowanie zapalenia typu 2. Wartość ≥ 300 eozynofiliów/ μL we krwi stanowiła kryterium kwalifikacji do 2 badań rejestracyjnych (BOREAS i NOTUS) dla dupilumabu w terapii POChP. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że do stwierdzenia występowania lub braku cech eozynofilii u pacjenta z POChP potrzebne są wielokrotne pomiary lub długoterminowa, sięgająca nawet 12 miesięcy ocena tego parametru, gdyż nawet u pacjentów z cechami zapalenia typu 2., poziom eozynofiliów może spadać poniżej 300 w pojedynczych pomiarach (por. Rozdz. 2.5).

Z kolei niekontrolowana choroba została zdefiniowana na podstawie obecnych w literaturze kryteriów obejmujących liczbę i stopień ciężkości zaostrzeń [19].

Podwyższona liczba eozynofiliów we krwi jest biomarkerem występowania u pacjentów z POChP zapalenia typu 2. Pacjentów z tego typu zapaleniem cechuje zwiększone ryzyko występowania zaostrzeń, a także hospitalizacji oraz zgonu (Rozdz. 2.5). Jak dotąd nie było zarejestrowanego leczenia skierowanego na zwalczanie procesu zapalenia typu 2. (Rozdz. 2.7) – stąd też występuję wysoce niezaspokojona potrzeba medyczna dla zdefiniowanej wyżej populacji pacjentów.

5.2. Interwencja

- Dupilumab (DPL, produkt leczniczy Dupixent®) stosowany w skojarzeniu z terapią standardową LABA + LAMA + wGKS lub terapią LABA + LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni.

5.3. Komparator

- Terapia standardowa (ST; ang. *standard therapy*) obecnie refundowana w Polsce w populacji docelowej tj. terapia trójkowa LABA + LAMA + wGKS lub terapia dwulekowa LABA + LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni.

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna – tj. opcja terapeutyczna, która ma największe szanse na bycie zastąpioną przez ocenianą interwencję. Dupilumab zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym jest terapią dodawaną do aktualnie stosowanej standardowej terapii podtrzymującej. Wobec powyższego komparatorem dla dupilumabu jest terapia standardowa rozumiana jako terapia trójkowa złożona z leków należących do grup LABA, LAMA i wGKS lub w przypadku, gdy leczenie wGKS jest nieodpowiednie, terapia dwulekowa złożona z leków należących do grupy LABA i LAMA.

Pacjenci z POChP, zwłaszcza z ciężką postacią choroby, mogą obecnie stosować także inne leki, ale o charakterze doraźnym np. glikokortykosteroidy działające ogólnoustrojowo lub krótko działające leki rozkurczające oskrzela, które leczą zaostrzenia choroby lub leki stosowane w określonych sytuacjach klinicznych np. teofilina stosowana w zapobieganiu skurczom oskrzeli. Leki te nie stanowią alternatywy dla wnioskowanej interwencji (dupilumabu).

Obecnie refundowane substancje i produkty lecznicze stosowane w ramach terapii standardowej tj. terapii trójkowej LABA+ LAMA +wGKS lub terapii dwulekowej LABA + LAMA przedstawiono poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.

Obejmuje refundowane substancje i produkty lecznicze stosowane w ramach terapii standardowej tj. terapii trójkowej LABA+ LAMA +wGKS lub terapii dwulekowej LABA + LAMA, która stanowi komparator dla wnioskowanej terapii (DPL + ST)*

Substancja/substancje czynne	Produkt leczniczy
LABA + LAMA + wGKS (w jednym inhalatorze)	
Dipropionian beklometazonu + fumaran formoterolu + glikopirynium	Trimbow
Furoinian flutykazonu + umeklidynium + wilanterol	Trelegy Ellipta
Dwuwodny fumaran formoterolu + glikopirynium + budezonid	Trixeo Aerosphere
LABA + LAMA (w jednym inhalatorze)	
Indakaterol + bromek glikopirynium	Ultibro Breezhaler
Olodaterol + tiotropium	Spiolto Respimat
Bromek umeklidynium + wilanterol	Anoro Ellipta
LABA + wGKS (w jednym inhalatorze)	
Dipropionian beklometazonu + fumaran formoterolu	Formodual
Dipropionian beklometazonu + dwuwodny fumaran formoterolu	Airiam; Fostex
Budezonid + dwuwodny fumaran formoterolu	Airburo Frospiro, Bufomix Easyhaler, DuoResp Spiromax, , Oxodil Combo, Symbicort Turbuhaler, Symbicort aerosol
Propionian flutykazonu + salmeterol	AirFluSal Forspiro, Asaris, Aurodisc, Combaterol, Duexon, Duexon Pro, Fluticomb, Salfumix Easyhaler, Salmex, Seretide 125, Seretide 250, Seretide 50, Seretide Dysk 100, Seretide Dysk 500, Symflusal, Veriflo
Bezwodny dipropionian beklometazonu + dwuwodny fumaran formoterolu	Fostex Nexthaler
LABA	
Fumaran formoterolu	Foradil, Zafiron
Dwuwodny fumaran formoterolu	Atimos, Forastmin, Formoterol Easyhaler, Oxis Turbuhaler,, Oxodil PPH
Salmeterol	Asmetic, Pulmoterol, Serevent, Serevent Dysk
LAMA	
Tiotropium	Spiriva, Spiriva Respimat, Srivasso, Ontipria
Bromek tiotropium	Braltus
Bromek glikopirynium	Seebri Breezhaler
wGKS	
Budezonid	BDS N, Benodil, Budesonide Easyhaler, Budezonid LEK-AM, Budiair, Budixon Neb, Nebbud, Pulmicort, Pulmicort Turbuhaler
Cyklezonid	Alvesco, Cyxodil,
Propionian flutykazonu	Flixotide, Flixotide Dysk, Flurhinal, Flutixon

*Terapie trójkowej (LABA+ LAMA +wGKS) lub LABA + LAMA mogą być stosowane w ramach stosowania produktów 1-, 2-lekowych i jak i kombinacji leków 2-lekowych i jednolekowych, oraz samych produktów jednolekowych.

5.4. Punkty końcowe

- Roczna liczba zaostrzeń,
- czas do wystąpienia zaostrzenia,
- nasilenie zaostrzeń,
- czynność płuc,
- zaprzestanie udziału w badaniu i zaprzestanie terapii,
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia pacjentów.

5.5. Metodyka

- Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

6. Charakterystyka interwencji i komparatorów

6.1. Dupilumab (Dupixent)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyjątkiem kortykosteroidów, kod ATC: D11AH05 [77].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4R α / γ c) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2., takich jak atopowe zapalenie skóry, astma, PZZPzPN, ŚG, EZP i POChP. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u pacjentów zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2. [77].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w formie ampułko-strzykawki z osłoną na igłę [77]

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu [77].

Przezroczysty lub lekko opalizujący jałowy roztwór, bezbarwny do bledożółtego, niezawierający widocznych cząstek stałych, o pH około 5,9 [77].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Atopowe zapalenie skóry

Dorośli i młodzież

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego [77].

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego [77].

Astma

Dorośli i młodzież

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2., charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenku azotu (FeNO), patrz punkt 5.1, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów (wGKS) w dużych dawkach oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego [77].

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2., charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenku azotu (FeNO), patrz punkt 5.1, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w średnich lub dużych dawkach (wGKS) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego [77].

Przewlekłe zapalenie błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN)

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim PZZPzPN, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby [77].

Świerzb i guzki (ŚG)

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej świerzbiączką guzkową (ŚG), którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego [77].

Eozynofilowe zapalenie przełyku (EZP)

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, u których leczenie nie zapewnia kontroli choroby, jest nietolerowane lub chorzy nie kwalifikują się do terapii standardowej [77].

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Dupixent jest wskazany u dorosłych jako uzupełniające leczenie podtrzymujące niekontrolowanej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) charakteryzującej się zwiększoną liczbą eozynofiliów we

krwi, w skojarzeniu z kortykosteroidem wziewnym (wGKS), długodziałającym beta2-mimetykiem (LABA) i długodziałającym antagonistą muskarynowym (LAMA) lub w skojarzeniu z LABA i LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni [77].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka 300 mg co dwa tygodnie. Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Nie badano dawkowania leku przez okres dłuższy niż 52 tygodnie. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź terapeutyczna po 52 tygodniach leczenia POChP [77].

Sposób podawania

Dupilumab jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch, z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka. Jeżeli lek będzie podawany przez inną osobę, wstrzyknięcie można również wykonywać w ramię [77].

Każda ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. Zaleca się zmieniać za każdym razem miejsce wstrzyknięcia. Dupilumabu nie należy wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są obecne zasinienia lub blizny [77].

Pacjent może wstrzykiwać sobie dupilumab samodzielnie lub może go wstrzykiwać opiekun pacjenta, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Przed przystąpieniem do stosowania dupilumabu pacjenci i (lub) opiekunowie powinni zostać odpowiednio przeszkoleni w jego przygotowywaniu i podawaniu, zgodnie z punktem „Instrukcja użycia” na końcu ulotki dołączonej do opakowania. U dzieci w wieku 12 lat i starszych zaleca się podawanie dupilumabu przez osobę dorosłą lub pod jej nadzorem. U dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 roku życia dupilumab powinien być podawany przez opiekuna [77].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [77].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane wynikające ze stosowania dupilumabu to eozynofilia, ból stawów, odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból, opuchlizna i zasinienie) (Tabela 31) [77].

Ponadto u pacjentów z POChP zgłaszano dodatkowe zdarzenia niepożądane w postaci, stwardnienia, wysypki oraz zapalenia skóry w miejscu wstrzyknięcia [77].

Tabela 31.

Zestawienie często występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem dupilumabu [77]

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zapalenie spojówek*, opryszczka jamy ustnej*, eozynofilia, alergiczne zapalenie spojówek*, ból stawów**, odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból, opuchlizna, zasinienie)

*zaburzenia oka i opryszczka jamy ustnej występowały głównie w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry.

**zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

STATUS REJESTACYJNY

Produkt leczniczy Dupixent otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 26 września 2017 roku, ostatnie przedłużenie pozwolenia: 2 września 2022 roku [77].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku Dupixent, produkt leczniczy zawierający dupilumab, podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach programów lekowych:

- B.44. „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”,
- B.124. „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”,
- B.156. „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)” [59].

Żaden produkt leczniczy zawierający dupilumab nie jest finansowany w leczeniu POChP [59].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnym w Polsce preparatem dupilumabu jest Dupixent, którego wytwórcą są Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Sanofi Winthrop Industrie i Genzyme Ireland Limited. Podmiot odpowiedzialny: Sanofi Winthrop Industrie [69].

6.2. Produkty trójkowe (LABA + LAMA + wGKS)

6.2.1. Wilanterol + umeklidynium + furoinian flutykazonu (Trelegy Elipta)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne w połączeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z kortykosteroidami, kod ATC: R03AL08 [78].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Flutykazonu furoinian/umeklidynium/wilanterol to skojarzenie syntetycznego wziewnego kortykosteroidu, długo działającego antagonisty receptora muskarynowego i długo działającego agonisty receptora beta 2-adrenergicznego (wGKS/LAMA/LABA). Po inhalacji przez usta, umeklidynium i wilanterol działając miejscowo w drogach oddechowych, w odrębnych mechanizmach, powodują rozszerzenie oskrzeli, a flutykazonu furoinian zmniejsza stan zapalny [78].

Flutykazonu furoinian

Flutykazonu furoinian jest kortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Dokładny mechanizm działania flutykazonu furoinianu na objawy POChP nie jest znany. Wykazano, że kortykosteroidy mają szeroki zakres działań na wiele rodzajów komórek (np. eozynofile, makrofagi, limfocyty) i mediatorów (np. cytokin i chemokin) biorących udział w reakcji zapalnej.

Umeklidynium

Umeklidynium jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (określanym również jako lek przeciwcholinergiczny). Mechanizm działania rozszerzającego oskrzela umeklidynium polega na kompetycyjnym hamowaniu wiązania acetylocholino z receptorami muskarynowymi w mięśniach gładkich dróg oddechowych. Umeklidynium w warunkach *in vitro* wykazuje powolną odwracalność wobec podtypu M3 ludzkiego receptora muskarynowego i długi okres działania w warunkach *in vivo*, po podaniu bezpośrednio do płuc w modelach przedklinicznych.

Wilanterol

Wilanterol jest wybiórczym, długo działającym agonistą receptora beta2-adrenergicznego (LABA). Farmakologiczne działania agonistów receptora beta2-adrenergicznego, w tym wilanterolu, przynajmniej w części polegają na stymulacji wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, enzymu, który

katalizuje konwersję adenozyjno-trójfosforanu (ATP) do cyklicznego adenozyjno-3',5'-monofosforanu (cyklicznego AMP). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli i hamowanie uwalniania mediatorów wczesnej fazy reakcji alergicznej z komórek, zwłaszcza z komórek tłuszczowych [78].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji, podzielony. Biały proszek w jasnoszarym inhalatorze z beżową pokrywą ustnika i licznikiem dawek. Inhalator zawiera 14 lub 30 dawek [78].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Trelegy Ellipta jest wskazany do podtrzymującego leczenia u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, u których stosowanie leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą lub długo działającym β 2-agonistą w skojarzeniu z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego jest niewystarczające [78].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Zalecana i maksymalna dawka produktu leczniczego Trelegy Ellipta to jedna inhalacja raz na dobę, każdego dnia o tej samej porze. W przypadku pominięcia dawki następną dawkę należy zainhalować o zwykłej porze następnego dnia [78].

Sposób podawania

- przygotowanie dawki
 - otworzyć pokrywę inhalatora wtedy, gdy pacjent jest gotowy do inhalacji dawki,
 - nie należy wstrząsać inhalatorem. Należy przesunąć pokrywę w dół aż do usłyszenia „kliknięcia”. Produkt leczniczy jest gotowy do inhalacji. Potwierdza to wskazanie licznika dawek zmniejszone o 1,
 - jeśli wskazanie licznika nie zmniejszyło się po usłyszeniu kliknięcia oznacza to, że inhalator nie dostarczy dawki leku;
- inhalacja produktu leczniczego
 - Inhalator należy trzymać w pewnej odległości od ust i wykonać spokojny, głęboki wydech. Nie należy wykonywać wydechu do wnętrza inhalatora,
 - włożyć ustnik inhalatora do ust i objąć go szczelnie wargami. Nie należy blokować palcami wlotu powietrza w czasie inhalacji dawki,
 - wykonać jeden długo, równomierny i głęboki wdech, wstrzymać oddech minimum 3-4 sekundy, następnie wyjąć inhalator z ust i wykonać spokojny, delikatny wydech,

- w celu oczyszczenia ustnika należy użyć suchej chusteczki przed zamknięciem pokryw;
- zamykanie inhalatora i płukanie jamy ustnej
 - przesunąć pokrywę ku górze tak, aby zakryć ustnik,
 - po zainhalowaniu dawki przepłukać usta wodą – nie połykać [78].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [78].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Trelegy Ellipta to zapalenie nosogardzieli (7%), ból głowy (5%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (2%). Często występujące zdarzenia niepożądane dla Trelegy Ellipta zestawiono poniżej (Tabela 32). Dla produktu leczniczego nie raportowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) [78].

Tabela 32.

Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Trelegy Ellipta [78]

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, grypa, zapalenie nosogardzieli, kandydoza jamy ustnej i gardła, zakażenie dróg moczowych, ból głowy, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, zaparcie, bóle stawów, bóle pleców

STATUS REJESTACYJNY

Produkt leczniczy Trelegy Ellipta otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 15 listopada 2017 roku, ostatnie przedłużenie pozwolenia: 15 lipca 2022 roku [78].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku Trelegy Ellipta podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu A we wskazaniu „leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta 2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta 2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych” [59].

WYTÓWRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępny w Polsce preparatami zawierającymi flutykazonu furoinian, umeklidynium i wilanterol są:

- Elebrato Ellipta – wytwórcy: Glaxo Wellcome Production, Glaxo Operations Ltd; podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline Trading Services Limited,
- Trelegy Ellipta – wytwórca: Glaxo Wellcome Production, Glaxo Operations Ltd.; podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline Trading Services Limited [69].

6.2.2. Formoterol + glikopironium + budezonid (Triexo Aerosphere)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z kortykosteroidami, kod ATC: R03AL11 [79]

MECHANIZM DZIAŁANIA

Produkt leczniczy Triexo Aerosphere zawiera budezonid, glikokortykosteroid oraz dwa leki rozszerzające oskrzela: glikopironium, długo działającego antagonistę receptorów muskarynowych (lek przeciwcholinergiczny) i formoterol, długo działającego agonistę receptorów β_2 -adrenergicznych.

Budezonid jest glikokortykosteroidem, który po podaniu wziewnym wykazuje szybkie (występujące w ciągu kilku godzin) i zależne od dawki działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych.

Glikopironium jest długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych, często nazywanym także lekiem przeciwcholinergicznym. Głównym celem działania leków przeciwcholinergiczych są receptory muskarynowe znajdujące się w układzie oddechowym. W drogach oddechowych glikopironium wykazuje działanie farmakologiczne przez zahamowanie receptora M3 w mięśniach gładkich, co powoduje rozszerzenie oskrzeli. Działanie antagonistyczne jest kompetycyjne i odwracalne. Zapobieganie zwężeniu oskrzeli wywołanemu przez metylocholinę i acetylocholinę było zależne od dawki i utrzymywało się przez ponad 12 godzin.

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów β_2 -adrenergicznych, który po podaniu wziewnym powoduje szybkie i długotrwałe rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela jest zależne od dawki, a jego początek następuje w ciągu 1-3 minut po inhalacji. Działanie utrzymuje się co najmniej 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki [79].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny w postaci białej zawiesiny. Inhalator zawiera 120 dawek [79].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Trixeo Aerosphere jest wskazany w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora beta-2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora beta-2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (wpływ na kontrolę objawów i zapobieganie zaostrzeniom) [79].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Zalecana i maksymalna dawka Trixeo Aerosphere to dwie inhalacje dwa razy na dobę – dwie rano i dwie wieczorem. Jeżeli dawka została pominięta, należy przyjąć ją jak najszybciej, a kolejną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki [79].

Sposób podawania

Produkt podaje się wziewnie. W celu właściwego stosowania produktu pacjent powinien zostać poinstruowany przez członka fachowego personelu medycznego w zakresie prawidłowej obsługi inhalatora i właściwej techniki inhalacyjnej. Należy przygotować inhalator do użycia potrząsając nim i uruchomić go w powietrze cztery razy przed pierwszym użyciem lub dwa razy, jeżeli inhalator nie był używany przez ponad siedem dni, był poddany cotygodniowemu myciu lub został upuszczony. Po wykonaniu inhalacji należy przepłukać usta wodą, nie połykając jej [79].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [79].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi przy stosowaniu Trixeo Aerosphere są: zapalenie płuc (5%), ból głowy (3%), zakażenie układu moczowego (3%). Zestawienie często występujących zdarzeń niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 33). Dla produktu leczniczego nie raportowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) [79].

Tabela 33.

Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Trixeo Aerosphere [79]

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Kandydoza jamy ustnej, zapalenie płuc, hiperglikemia, niepokój, bezsenność, ból głowy, kołatanie serca, dysfonia, kaszel, nudności, skurcze mięśni, zakażenie układu moczowego

STATUS REJESTACYJNY

Produkt leczniczy Trixeo Aerosphere otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 9 grudnia 2020 roku [79].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku Trixeo Aerosphere podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu A we wskazaniu „leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta 2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta 2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych” [59].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnymi w Polsce preparatami zawierającym formoterolu fumaran, glikopionium i budezonid są:

- Trixeo Aerosphere – wytwórcy: AstraZeneca GmbH i AstraZeneca Dunkerque Production; podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca AB,
- Riltrava Aerosphere – wytwórcy: AstraZeneca GmbH i AstraZeneca Dunkerque Production; podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca AB [69].

6.2.3. Formoterol + glikopironium + dipropionian beklometazonu (Trimbow)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z glikokortykosteroidami; kod ATC: R03AL09 [80].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Trimbow zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium w postaci suchego proszku tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach, 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) [80].

Beklometazonu dipropionian

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

Formoterol

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

Glikopironium

Glikopironium jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (substancją o działaniu przeciwocholinergicznym), o dużym powinowactwie, podawanym wziewnie w leczeniu w celu rozszerzenia oskrzeli. Glikopironium działa poprzez blokowanie 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 wykazany ponad 4-krotnie większym selektywnym działaniu na ludzkie receptory M3 niż na ludzkie receptory M2 [80].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny w pojemniku ciśnieniowym. 1 pojemnik zawiera 60, 120 lub 180 rozpyleń [80].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

POChP

Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką 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 (wpływ na kontrolę objawów i zapobieganie zaostrzeniom) [80].

Astma

Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku [80].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Zalecana i maksymalna dawka to dwie inhalacje dwa razy na dobę. Pacjenci powinni przyjmować produkt leczniczy Trimbow codziennie, nawet w przypadku braku objawów [80].

Sposób podawania

Produkt podawany wziewnie. W celu właściwego stosowania produktu pacjent powinien zostać poinstruowany przez członka fachowego personelu medycznego w zakresie prawidłowej obsługi inhalatora i właściwej techniki inhalacyjnej. Przed pierwszym użyciem inhalatora pacjent powinien uwolnić jedno rozpylenie w powietrze w celu upewnienia się, że inhalator działa prawidłowo (przygotowanie). Przed przygotowaniem pojemników ciśnieniowych, zawierających 60, 120 lub 180 rozpyleń, licznik/wskaźnik powinien wskazywać odpowiednio 61, 121 lub 180. Po przygotowaniu licznik/wskaźnik powinien wskazywać 60, 120 lub 180. Podczas wdychania z inhalatora pacjent powinien stać lub siedzieć w pozycji wyprostowanej. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

1. zdjąć osłonę ochronną z ustnika i sprawdzić, czy ustnik jest czysty i pozbawiony kurzu oraz wszelkich zanieczyszczeń,
2. wykonać powolny wydech tak głęboki, jak to możliwe bez uczucia dyskomfortu, w celu opróżnienia płuc,
3. trzymać inhalator pionowo, do dołu ustnikiem, który należy umieścić między zębami, nie gryząc go, następnie należy objąć ustnik wargami, przy czym język powinien leżeć płasko pod ustnikiem,
4. jednocześnie wykonać powolny i głęboki wdech przez usta, aż płuca będą wypełnione powietrzem (co powinno zająć około 4 – 5 sekund). Bezpośrednio po rozpoczęciu wdechu mocno nacisnąć na górną część pojemnika ciśnieniowego w celu uwolnienia jednego rozpylenia,

5. następnie wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe bez uczucia dyskomfortu, po czym wyjąć inhalator z ust i powoli wykonać wydech. Nie należy wydychać powietrza do inhalatora,
6. następnie sprawdzić licznik dawek lub wskaźnik dawek, aby upewnić się, że przemieścił się odpowiednio.

Aby przyjąć drugą inhalację, pacjent powinien trzymać inhalator w pozycji pionowej przez około 30 sekund i powtórzyć czynności opisane w punktach od 2 do 6. Jeśli po inhalacji pojawi się mgiełka wydostająca się z inhalatora lub z boków ust, należy powtórzyć procedurę od punktu 2. Po użyciu inhalatora pacjent powinien zamknąć ustnik osłoną ochronną i sprawdzić licznik lub wskaźnik dawek. Po inhalacji pacjent powinien wypłukać jamę ustną i gardło wodą, nie połykając jej, lub umyć zęby szczoteczką [80].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [80].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem Trimbow u pacjentów z POChP należą kandydoza jamy ustnej (0,8%), skurcze mięśni (0,4%), suchość w jamie ustnej (0,4%) i dysfonia (0,3%). Do innych częstych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zdarzeń niepożądanych należą zapalenie płuc, zapalenie gardła, zakażenie dróg moczowych oraz zapalenie błony śluzowej nosa i gardła [80].

STATUS REJESTACYJNY

Produkt leczniczy Trimbow otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 17 lipca 2017 roku [80].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku Trimbow podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu A we wskazaniach:

- „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

dawkę kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku [59].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnymi w Polsce preparatami zawierającym dipropionian beklometazonu, formoterolu fumaran i glikopionium są:

- Trimbow – wytwórcy: Chiesi SAS, Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Chiesi Farmaceutici S.p.A.; podmiot odpowiedzialny: Chiesi Farmaceutici S.p.A.,
- Trydonis – wytwórcy: Chiesi SAS, Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Chiesi Farmaceutici S.p.A.; podmiot odpowiedzialny: Chiesi Farmaceutici S.p.A.,
- Riarify – wytwórcy: Chiesi SAS, Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Chiesi Farmaceutici S.p.A.; podmiot odpowiedzialny: Chiesi Farmaceutici S.p.A [69].

6.3. Produkty dwulekowe (LABA + LAMA)

6.3.1. Wilanterol + umeklidynium (Anoro Ellipta)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych. Leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z kortykosteroidami. Kod ATC: R03AL03 [81].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Umeklidynium z wilanterolem to skojarzenie wziewnego długo działającego antagonisty receptora muskarynowego z wziewnym długo działającym agonistą receptora beta 2-adrenergicznego. Po inhalacji przez usta obie substancje, działając miejscowo w drogach oddechowych, w odrębnych mechanizmach, powodują rozszerzenie oskrzeli [81].

Umeklidynium

Umeklidynium jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (określanym również jako lek przeciwcholinergiczny). Jest pochodną chinuklidyny, z aktywnością wobec różnych podtypów receptora muskarynowego. Mechanizm działania rozszerzającego oskrzela umeklidynium polega na kompetycyjnym hamowaniu wiązania acetylocholino z receptorami muskarynowymi w mięśniach gładkich dróg oddechowych. Umeklidynium wykazuje in vitro powolną odwracalność wobec podtypu M3

ludzkiego receptora muskarynowego i długi okres działania w warunkach in vivo, gdy podawany był bezpośrednio do płuc w modelach przedklinicznych.

Wilanterol

Wilanterol jest wybiórczym, długo działającym agonistą receptora beta2-adrenergicznego. Farmakologiczne działania agonistów receptora beta 2-adrenergicznego, w tym wilanterolu, przynajmniej w części polegają na stymulacji wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, enzymu, który katalizuje konwersję adenozy-no-trójfosforanu (ATP) do cyklicznego adenozy-no-3',5'-monofosforanu (cyklicznego AMP). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli i hamowanie uwalniania mediatorów wczesnej fazy reakcji alergicznej z komórek, zwłaszcza z komórek tucznych [81].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji, podzielony. Biały proszek w jasnoszarym inhalatorze z czerwoną pokrywą ustnika i licznikiem dawek. 1 inhalator zawiera 7 lub 30 dawek [81].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Anoro Ellipta jest wskazany do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP [81].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Zalecaną i maksymalną dawką jest jedna inhalacja raz na dobę. Produkt należy stosować każdego dnia o tej samej porze, by utrzymać rozszerzenie oskrzeli. W przypadku pominięcia dawki następną dawkę należy przyjąć następnego dnia o zwykłej porze [81].

Sposób podawania

Lek wyłącznie do stosowania wziewnego Inhalator zawiera podzielone dawki i jest gotowy do użycia. W celu wykonania inhalacji inhalator należy trzymać w pewnej odległości od ust i wykonać spokojny, głęboki wydech. Nie należy wykonywać wydechu do wnętrza inhalatora. Włożyć ustnik inhalatora do ust i objąć go szczelnie wargami. Nie należy blokować palcami wlotu powietrza w czasie inhalacji dawki. Należy wykonać jeden długi, równomierny i głęboki wdech. Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe (na co najmniej 3-4 sekundy). Wyjąć inhalator z ust, następnie wykonać powoli spokojny i delikatny wydech. W celu oczyszczenia ustnika inhalatora należy użyć suchej chusteczki zanim zamknie się jego pokrywą [81].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [81].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej zgłaszane zdarzenie niepożądane wynikające ze stosowania Anoro Ellipta to zapalenie nosogardła (9%). Do innych często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących zdarzeń niepożądanych należą: zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, kaszel, ból; jamy ustnej i gardła, zaparcia i suchość w jamie ustnej [81].

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Anoro Ellipta otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 8 maja 2014 roku, ostatnie przedłużenie pozwolenia: 15 stycznia 2019 roku [81].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku Anoro Ellipta podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu A we wskazaniu „Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia” [59].

WYTÓWRZY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnymi w Polsce preparatami zawierającym umeklidynium i wilanterol są:

- Anoro Ellipta – wytwórcy: Glaxo Wellcome Production, Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations); podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,
- Laventair Ellipta – wytwórcy: Glaxo Wellcome Production, Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations); podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited [69].

6.3.2. Indakaterol + glikopironium (Ultibro Breezhaler)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, kod ATC: R03AL04 [82].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Indakaterol i glikopironium podawane jednocześnie jako składniki produktu leczniczego Ultibro Breezhaler, sumują swoją skuteczność ze względu na różne sposoby ich działania ukierunkowanego na różne receptory i mechanizmy prowadzące do relaksacji mięśni gładkich. Ze względu na różną gęstość rozmieszczenia receptorów beta2-adrenergicznych i receptorów M3 w centralnych i obwodowych drogach oddechowych, agoniści receptorów beta2 powinni być bardziej skuteczni w relaksacji obwodowych dróg oddechowych, natomiast związek o działaniu przeciwocholinergicznym może skuteczniej oddziaływać na centralne drogi oddechowe. Dlatego, aby uzyskać działanie rozszerzające oskrzela zarówno w obwodowych, jak i centralnych drogach oddechowych płuca człowieka, korzystne może być połączenie agonisty receptorów beta2-adrenergicznych z antagonistą receptorów muskarynowych [82].

Indakaterol

Indakaterol jest długo działającym agonistą receptorów beta2-adrenergicznych przeznaczonym do podawania raz na dobę. Farmakologiczne działanie długo działających agonistów receptorów beta2-adrenergicznych, w tym indakaterolu, przynajmniej częściowo wynikają z pobudzenia wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, enzymu, który katalizuje przekształcanie adenosynotrifosforanu (ATP) do cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cyklicznego AMP). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje zwiotczenie mięśni gładkich w ścianie oskrzeli. Po inhalacji, indakaterol wykazuje miejscowe działanie rozszerzające oskrzela w płucach.

Glikopironium

Glikopironium jest długo działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwocholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym polegającym na rozszerzeniu oskrzeli u pacjentów z POChP. Głównym szlakiem przewodzenia bodźców wywołujących zwężenie oskrzeli są nerwy przywspółczulne, a nadmierne napięcie mięśni oskrzeli wywołane działaniem układu cholinergicznego jest głównym odwracalnym elementem obturacji dróg oddechowych w POChP. Glikopironium działa poprzez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholiny na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, powodując rozszerzenie dróg oddechowych [82].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej. Kapsułki z przezroczystym, żółtym wieczkiem oraz przezroczystym, bezbarwnym korpusem zawierające biały do prawie białego proszek, z oznaczeniem produktu „IGP110.50” w kolorze niebieskim wydrukowanym pod dwiema niebieskimi liniami na korpusie kapsułki i logo wytwórcy w kolorze czarnym, wydrukowanym na wieczku kapsułki [82].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Ultibro Breezhaler jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z POChP [82].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki raz na dobę za pomocą inhalatora Ultibro Breezhaler. Produkt leczniczy należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia. W razie pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć tak szybko, jak to możliwe tego samego dnia [82].

Sposób podawania

Produkt wyłącznie do podawania wziewnego. Nie wolno połykać kapsułek. Kapsułki należy podawać wyłącznie za pomocą inhalatora Ultibro Breezhaler. Należy stosować inhalator dostarczany z każdym nowym opakowaniem. Zaleca się poinstruowanie 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 [82].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [82].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem Ultibro Breezhaler zestawiono poniżej (Tabela 34).

Tabela 34.

Bardzo często i często zgłaszane zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Ultibro Breezhaler [82]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zapalenie nosogardzieli, zakażenie układu moczowego, zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa, nadwrażliwość układu immunologicznego, hiperglikemia i cukrzyca, zawroty głowy, ból głowy, kaszel, ból w obrębie jamy ustnej i gardła, w tym podrażnienie gardła, niestrawność, próchnica zębów, niedrożność pęcherza i zatrzymanie moczu, gorączka, ból w klatce piersiowej

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Ultibro Breezhaler otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 19 września 2013 roku, ostatnie przedłużenie pozwolenia: 22 maja 2019 roku [82].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku Anoro Ellipta podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu A we wskazaniu „przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia” [59].

WYTÓWCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępny w Polsce preparatami zawierającym glikopironium i indakaterol są:

- Ultibro Breezhaler – wytwórcy: Novartis Pharma GmbH, Novartis Farmacéutica S.A; podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited,
- Ulunar Breezhaler – wytwórcy: Novartis Pharma GmbH, Novartis Farmacéutica S.A; podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited [69].

6.3.3. Olodaterol + tiotropium (Spiolto Respimat)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki adrenergiczne w połączeniu z lekami przeciwcholinergicznymi kod ATC: R03AL06 [83].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Spiolto Respimat jest złożonym roztworem do inhalacji o stałej dawce, podawanym za pomocą inhalatora miękkiej mgły Spiolto Respimat. Zawiera długo działającego antagonistę receptorów muskarynowych – tiotropium oraz długo działającego agonistę receptorów beta2-adrenergicznych – olodaterol (LAMA/LABA). Substancje czynne zapewniają addytywne rozszerzenie oskrzeli dzięki odmiennym mechanizmom działania. Ponieważ receptory muskarynowe przeważają w centralnych drogach oddechowych, a beta 2-adrenoceptory wykazują wyższy poziom ekspresji w obwodowych drogach oddechowych, kombinacja tiotropium i olodaterolu powinna zapewniać optymalne rozszerzenie oskrzeli we wszystkich obszarach płuc [83].

Tiotropium

Bromek tiotropiowy jest długo działającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych. Wykazuje on zbliżone 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 acetylocholino i prowadząc do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Jako produkt przeciwocholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela.

Olodaterol

Olodaterol wykazuje wysokie powinowactwo i wysoką selektywność w stosunku do ludzkiego receptora beta 2-adrenergicznego. Wywiera on swoje działanie farmakologiczne poprzez wiązanie i aktywację receptorów beta2- adrenergicznych po podaniu wziewnym. Aktywacja tych receptorów w drogach oddechowych powoduje stymulację wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, tj. enzymu, który pośredniczy w syntezie 3',5'-cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP). Podwyższone stężenie cAMP wywołuje rozszerzenie oskrzeli przez rozluźnienie komórek mięśni gładkich dróg oddechowych. Olodaterol posiada profil przedkliniczny długo działającego, wybiórczego agonisty receptora beta 2-adrenergicznego (LABA) o szybkim początku działania i czasie działania wynoszącym co najmniej 24 godziny [83].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Przezroczysty, bezbarwny roztwór do inhalacji [83].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt Spiolto Respimat jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP [83].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do podawania wziewnego. Wkład może być stosowany jedynie z inhalatorem Respimat. Na jedną dawkę leczniczą (inhalację) składają się dwa rozpylenia z inhalatora Respimat [83].

Sposób podawania

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do podawania wziewnego. Wkład z lekiem można umieszczać i używać wyłącznie w inhalatorze wielokrotnego użytku Respimat (re-usable). Jest przeznaczony do użytku przez jednego pacjenta i dostarczania wielu dawek przez jeden wkład z lekiem.

Inhalator umożliwia wymianę wkładu z lekiem i może być używany z maksymalnie 6 wkładami. Pacjenci powinni zapoznać się z instrukcją użycia inhalatora przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Spiolto Respimat. W celu zapewnienia właściwego stosowania produktu leczniczego wykwalifikowany pracownik medyczny powinien pokazać pacjentowi, jak korzystać z inhalatora [83].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na tiotropium lub olodaterol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, występowanie w przeszłości nadwrażliwości na atropinę lub jej pochodne, np. ipratropium lub oksytropium [83].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Dla produktu leczniczego Spiolto Respimat nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) [83].

STATUS REJESTARCYJNY

Produkt leczniczy Spiolto Respimat otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 22 stycznia 2016 roku, ostatnie przedłużenie pozwolenia: 20 listopada 2020 roku [83].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku Spiolto Respimat podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu A we wskazaniu „Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia” [59].

WYTÓWRZY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnymi w Polsce preparatami zawierającym tiotropium i olodaterol są:

- Spiolto Respimat – wytwórcy: Boehringer Ingelheim France, Boehringer Ingelheim Espana S.A., Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG; podmiot odpowiedzialny: Boehringer Ingelheim International GmbH,
- Yanimio Respimat – wytwórcy: Boehringer Ingelheim France, Boehringer Ingelheim Espana S.A., Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG; podmiot odpowiedzialny: Boehringer Ingelheim International GmbH [69].

6.4. Produkty dwulekowe (LABA + wGKS)

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę preparatów zawierających lek z grupy LABA i wGKS w jednym inhalatorze stosowane w leczeniu POChP. Prezentowano charakterystykę jednego produktu leczniczego stanowiącego przedstawiciela spośród wszystkich preparatów zawierających określone substancje czynne.

6.4.1. Fumaran formoterolu + dipropionian beklometazonu (Formodual)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych: leki adrenergiczne, stosowane wziewnie, kod ATC: R03 AK08 [84].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Produkt 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 [84].

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 [84].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór. Roztwór bezbarwny do żółtawego [84].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Astma

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.

POChP

Leczenie objawowe pacjentów z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) (wartość FEV1 < 50% wartości należnej) oraz nawracającymi w przeszłości zaostrzeniami, u których występują wyraźne objawy choroby pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela [84].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

POChP: Dawka zalecana u dorosłych w wieku 18 lat i powyżej: dwie inhalacje dwa razy na dobę [84].

Sposób podawania

W celu zapewnienia właściwego zastosowania produktu, lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik opieki medycznej powinni pokazać pacjentowi, jak prawidłowo posługiwać się inhalatorem. Prawidłowe zastosowanie ciśnieniowego inhalatora z dozownikiem jest konieczne w celu zapewnienia skuteczności leczenia. Należy zalecić pacjentowi, by dokładnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał instrukcji stosowania tam zawartej. Inhalator produktu leczniczego Formodual jest wyposażony w licznik lub wskaźnik dawek w tylnej części dozownika, który pokazuje ile dawek leku pozostało. Dla wielkości opakowania 120 dawek, za każdym razem, gdy pacjent naciska pojemnik, zostaje uwolniona dawka leku, a licznik dawek pokazuje o jedną dawkę mniej. Dla wielkości opakowania 180 dawek, za każdym razem, gdy pacjent naciska pojemnik, wskaźnik dawek nieznacznie się obraca, a ilość pozostałych dawek jest pokazywana w odstępach co 20 dawek [84].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran dwuwodny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [84].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Formodual to zapalenie gardła, zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej, ból głowy i dysfonia, a ich występowanie zostało określone jako częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Dodatkowo w badaniach klinicznych dotyczących POChP obserwowano zdarzenia niepożądane w postaci zmniejszenia stężenia kortyzolu we krwi i migotania przedsionków [84].

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Formodual otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 12 lipca 2007 roku, ostatnie przedłużenie pozwolenia: 19 października 2011 roku [84]

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku Formodual podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu A we wskazaniu „Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli” [59].

WYTÓWRZY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnymi w Polsce preparatami zawierającym fumaran formoterolu i dipropionian beklometazonu są:

- Formodual – wytwórcy: Chiesi SAS, Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Chiesi Pharmaceutici S.p.A.; podmiot odpowiedzialny: Chiesi Farmaceutici S.p.A. [69].

6.4.2. Dwuwodny fumaran formoterolu + dipropionian beklometazonu (Fostex)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych: leki adrenergiczne, stosowane wziewnie, kod ATC: R03 AK08 [85].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Produkt Fostex 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 [85].

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 [85].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór. Roztwór bezbarwny do żółtawego [85].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Astma

Fostex 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 beta2-agonistów [85].

POChP

Leczenie objawowe pacjentów z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) (wartość FEV1 < 50% wartości należnej) oraz nawracającymi w przeszłości zaostrzeniami, u których występują wyraźne objawy choroby pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela [85].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

POChP: Dawka zalecana u dorosłych w wieku 18 lat i powyżej: Dwie inhalacje dwa razy na dobę [85].

Sposób podawania

Fostex jest przeznaczony do podawania wziewnego. W celu zapewnienia właściwego zastosowania produktu, lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik opieki medycznej powinni pokazać pacjentowi, jak prawidłowo posługiwać się inhalatorem. Prawidłowe zastosowanie ciśnieniowego inhalatora z dozownikiem jest konieczne w celu zapewnienia skuteczności leczenia. Należy zalecić pacjentowi, by dokładnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał instrukcji stosowania tam zawartej. Inhalator produktu leczniczego Fostex jest wyposażony w licznik lub wskaźnik dawek w tylnej części dozownika, który pokazuje ile dawek leku pozostało. Dla wielkości opakowania 120 dawek, za każdym razem, gdy pacjent naciska pojemnik, zostaje uwolniona dawka leku, a licznik dawek pokazuje o jedną dawkę mniej. Dla wielkości opakowania 180 dawek, za każdym razem, gdy pacjent naciska pojemnik, wskaźnik dawek nieznacznie się obraca, a ilość pozostałych dawek jest pokazywana w odstępach co 20 dawek [85].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran dwuwodny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [85].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Fostex to zapalenie gardła, zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej, ból głowy i dysfonia, a ich występowanie zostało określone jako częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Dodatkowo w badaniach klinicznych dotyczących POChP obserwowano zdarzenia niepożądane w postaci zmniejszenia stężenia kortyzolu we krwi i migotania przedsionków [85].

STATUS REJESTACYJNY

Produkt leczniczy Fostex otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 21 czerwca 2007 roku, ostatnie przedłużenie pozwolenia: 10.10.2011 roku [85].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku Fostex podlega finansowaniu ze środków publicznych w

ramach katalogu A we wskazaniu „Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli” [59].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnymi w Polsce preparatami zawierającym dwuwodny fumaran formoterolu i dipropionian beklometazonu są:

- Fostex (100 µg + 6 µg) – wytwórcy: Chiesi SAS, Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Chiesi Pharmaceutici S.p.A.; podmiot odpowiedzialny: Chiesi Farmaceutici S.p.A.,
- Airiam – wytwórcy: Oy Medfiles Ltd, Hormosan Pharma GmbH; podmiot odpowiedzialny: Zentiva, k.s.,
- Formodual (200 µg + 6 µg) – wytwórcy: Chiesi SAS, Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Chiesi Pharmaceutici S.p.A.; podmiot odpowiedzialny: Chiesi Farmaceutici S.p.A.,
- Fostex NEXThaler (200 µg + 6 µg) – wytwórcy: Chiesi SAS, Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Chiesi Pharmaceutici S.p.A.; podmiot odpowiedzialny: Chiesi Farmaceutici S.p.A. [69].

6.4.3. Dwuwodny fumaran formoterolu + budezonid (Duoresp Spiromax)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych. Kod ATC: R03AK07 [86].

MECHANIZM DZIAŁANIA

DuoResp Spiromax zawiera formoterol i budezonid, które mają różne sposoby działania i wykazują wzajemne działanie zmniejszające zaostrzenia astmy. Specyficzne właściwości budezonidu i formoterolu pozwalają na stosowanie w skojarzeniu do leczenia podtrzymującego i doraźnego albo do leczenia podtrzymującego astmy [86].

Budezonid

Budezonid jest glikokortykosteroidem, który podany wziewnie wykazuje zależne od dawki działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych, co powoduje zmniejszenie nasilenia objawów i mniej zaostrzeń astmy. Wziewny budezonid powoduje lżejsze działania niepożądane niż kortykosteroidy ogólnoustrojowe. Dokładny mechanizm odpowiedzialny za działanie przeciwzapalne glikokortykosteroidów nie jest znany.

Formoterol

Formoterol jest selektywnym agonistą receptora β_2 -adrenergicznego, który podany wziewnie powoduje szybkie i długo działające rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela zależy od dawki i występuje w ciągu 1 do 3 minut. Czas trwania działania wynosi co najmniej 12 godzin po przyjęciu pojedynczej dawki [86].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Biały proszek do inhalacji [86].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Astma

DuoResp Spiromax jest wskazany u dorosłych i młodzieży (w wieku co najmniej 12 lat) w regularnym leczeniu astmy, w którym właściwe jest stosowanie leczenia skojarzonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego agonisty receptora β_2 -adrenergicznego):

- u pacjentów z niedostateczną kontrolą wziewnymi kortykosteroidami i przyjmowanymi doraźnie wziewnymi krótko działającymi agonistami receptora β_2 -adrenergicznego, lub
- u pacjentów z odpowiednią już kontrolą zarówno wziewnymi kortykosteroidami, jak i długo działającymi agonistami receptora β_2 -adrenergicznego [86].

POChP

Produkt DuoResp Spiromax jest wskazany do stosowania u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat w leczeniu objawowym pacjentów z POChP z natężoną objętością wydechową pierwszosekundową (FEV₁) < 70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) i powtarzającymi się zaostrzeniami choroby w wywiadzie, u których występują znaczące objawy pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela [86].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

W POChP: Dorośli (w wieku co najmniej 18 lat): 1 inhalacja dwa razy na dobę [86].

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania wziewnego. W celu skutecznego leczenia, DuoResp Spiromax należy stosować prawidłowo. Dlatego pacjentom należy zalecić, aby uważnie przeczytali ulotkę dla pacjenta i postępowali zgodnie z instrukcjami stosowania podanymi w ulotce. Ważne jest również, aby pacjentowi zalecić, by nie potrząsali inhalatorem przed użyciem i nie wykonywali wydechu przez Spiromax, jak również nie blokowali otworów wentylacyjnych, gdy przygotowują się do wykonania wdechu. Pacjentom należy również zalecić, aby wypłukali jamę ustną wodą po inhalacji leku [86].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [86].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem DuoResp Spiromax należą zakażenia drożdżakami Candida w obrębie jamy ustnej, zapalenie płuc, bóle głowy, drżenie, kołatanie serca, podrażnienie gardła, kaszel i dysfonia, a ich występowanie określono jako częste ($\geq 1/100$ do $<1/10$) [86].

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy DuoResp Spiromax otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 28 kwietnia 2014 roku, ostateczne przedłużenie pozwolenia: 8 kwietnia 2019 roku [86].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku DuoResp Spiromax podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu A we wskazaniu „Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli” [59].

WYTÓWRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępными w Polsce preparatami zawierającym dwuwodny fumaran formoterolu i budezonid są:

- DuoResp Spiromax – wytwórcy: Teva Operations Polska Sp. z o.o., Norton (Waterford) Limited, T/A Teva Pharmaceuticals Ireland, Teva Pharmaceutical Europe B.V.; podmiot odpowiedzialny: Teva Pharma B.V.,
- Airbufo Forspiro – wytwórcy: Aeropharm GmbH, Lek Pharmaceuticals d.d., Salutas Pharma GmbH; podmiot odpowiedzialny: Sandoz GmbH,
- Bufar Easyhaler - wytwórca: Orion Corporation Orion Pharma; podmiot odpowiedzialny: Orion Corporation,
- Bufomix Easyhaler – wytwórca: Orion Corporation; podmiot odpowiedzialny: Orion Corporation,
- Oxodil Combo – wytwórcy: Aeropharm GmbH, Salutas Pharma, Lek Pharmaceuticals, d.d.; podmiot odpowiedzialny: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.,
- Symbicort – wytwórca: ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION; podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca AB,

- Symbicort Turbuhaler – wytwórcy: AstraZeneca AB, AstraZeneca UK Limited, AstraZeneca GmbH; podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca AB,
- BiResp Spiromax – wytwórcy: Teva Operations Polska Sp. z o.o., Norton (Waterford) Limited, T/A Teva Pharmaceuticals Ireland, Teva Pharmaceutical Europe B.V.; podmiot odpowiedzialny: Teva Pharma B.V.,
- Budesonide/Formoterol Teva Pharma B.V. – wytwórcy: Teva Operations Poland Sp. z o.o., Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Norton (Waterford) Limited, T/A Teva Pharmaceuticals Ireland; podmiot odpowiedzialny: Teva Pharma B.V. [69].

6.4.4. Salmeterol + propionian flutykazonu (Salmex)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki działające na receptory adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych. Kod ATC: R 03 AK 06 [87].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Salmex zawiera salmeterol i flutykazonu propionian, substancje o różnych mechanizmach działania [87].

Salmeterol

Salmeterol jest wybiórczym, długo działającym (12 godzin) agonistą receptorów beta2-adrenergicznych, o długim łańcuchu bocznym, który wiąże się z miejscem pozareceptorowym. Salmeterol powoduje rozszerzenie oskrzeli trwające dłużej, przynajmniej 12 godzin, w porównaniu do działania zalecanych dawek zwykle stosowanych krótko działających β_2 -agonistów.

Flutykazonu propionian:

Flutykazonu propionian podawany wziewnie w zalecanych dawkach, wywiera działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, którego wynikiem jest zmniejszenie nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy oskrzelowej; wywołuje mniej działań niepożądanych niż kortykosteroidy podawane ogólnie [87].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji [87].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Astma oskrzelowa

Salmex jest wskazany do systematycznego leczenia astmy oskrzelowej, gdy zalecane jest jednocześnie stosowanie długo działającego β 2-mimetyku i wziewnego kortykosteroidu:

- u pacjentów, u których objawów astmy nie można opanować mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego β 2-mimetyku, stosowanego doraźnie, lub
- u pacjentów, u których objawy astmy można opanować kortykosteroidem wziewnym i długo działającym β 2-mimetykiem.

Uwaga: Produkt leczniczy Salmex w dawce: 100 μ g + 50 μ g, nie jest przeznaczony do stosowania w przypadku ciężkiej astmy u dorosłych i u dzieci [87].

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Salmex w dawce: 500 μ g + 50 μ g, jest wskazany w objawowym leczeniu pacjentów z POChP z FEV1 <60% wartości należnej (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela), z powtarzającymi się zaostrzeniami w wywiadzie, u których utrzymują się istotne objawy choroby pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela [87].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

POChP: Jedna inhalacja produktu leczniczego Salmex, (500 μ g + 50 μ g), zawierająca 500 mikrogramów flutykazonu propionianu i 50 mikrogramów salmeterolu dwa razy na dobę [87].

Salmex jest przeznaczony wyłącznie do stosowania wziewnego [87].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na substancję pomocniczą [87].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku Salmex przedstawiono poniżej (Tabela 36).

Tabela 35.
Zestawienie często występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Salmex [87]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Bóle głowy ^a , zapalenie części nosowej gardła ^{b,c}	Kandydoza jamy ustnej i gardła, zapalenie płuc ^{a,c} , zapalenie oskrzeli ^{a,c} , hipokaliemia ^c , chrypka, bezgłos, zapalenie zatok ^{a,c} , łatwiejsze siniaczenie ^{a,c} , złamania pourazowe ^{a,c} , bóle stawów, bóle mięśni

a) Opisywane często w grupie placebo.

b) Opisywane bardzo często w grupie placebo.

c) Opisywane w trakcie 3-letniej obserwacji u pacjentów z POChP.

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Salmex otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 20 grudnia 2012 roku, ostateczne przedłużenie pozwolenia: 30 maja 2018 roku [87].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku Salmex podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu A we wskazaniu „Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli” [59].

WYTÓWCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępными w Polsce preparatami zawierającym salmeterol i propionian flutykazonu są:

- Salmex – wytwórca: Celon Pharma Sp. z o.o.; podmiot odpowiedzialny: Celon Pharma S.A.,
- AirFluSal – wytwórca: Salutas Pharma GmbH; podmiot odpowiedzialny: Sandoz GmbH,
- AirFluSal Forspiro – wytwórca: Aeropharm GmbH; podmiot odpowiedzialny: Sandoz GmbH,
- Asaris – wytwórca: Polfarmex S.A.; podmiot odpowiedzialny: Polfarmex S.A.,
- Aurodisc – wytwórcy: APL Swift Services (Malta) Ltd., Oy Medfiles Ltd, SPECIAL PRODUCTS LINE S.p.A; podmiot odpowiedzialny: Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.,
- Combaterol – wytwórca: Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.; podmiot odpowiedzialny: Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.,
- Duexon – wytwórcy: Adamed Pharma S.A., Genetic S.p.A; podmiot odpowiedzialny: Adamed Pharma S.A.,
- Duexon Pro – wytwórcy: STADA Arzneimittel AG, Clonmel Healthcare Ltd., Adamed Pharma S.A., STADA Arzneimittel GmbH; podmiot odpowiedzialny: Adamed Pharma S.A.,
- Flixodil Combo – wytwórcy: Genetic S.p.A, Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA; podmiot odpowiedzialny: Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A.,
- Fluticomb – wytwórcy: Genetic S.p.A, Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA; podmiot odpowiedzialny: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.,
- Neuair Airmaster – wytwórcy: Oy Medfiles Ltd, HWI pharma services GmbH; podmiot odpowiedzialny: Neutec Inhaler Ireland Limited,
- Salflumix Easyhaler – wytwórca: Orion Corporation; podmiot odpowiedzialny: Orion Corporation,
- Seretide 50 – wytwórca: Glaxo Wellcome Production; podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,
- Seretide 125 – wytwórca: Glaxo Wellcome Production; podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,

- Seretide 250 – wytwórca: Glaxo Wellcome Production; podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,
- Seretide Dysk 100 – wytwórca: Glaxo Wellcome Production; podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,
- Seretide Dysk 250 – wytwórca: Glaxo Wellcome Production; podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,
- Seretide Dysk 500 – wytwórca: Glaxo Wellcome Production; podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,
- Symflusal – wytwórca: ELPEN Pharmaceutical Co.Inc.; podmiot odpowiedzialny: Symphar Sp. z o.o.,
- Veriflo – wytwórca: Genetic S.p.A; podmiot odpowiedzialny: Zentiva, k.s. [69].

6.4.5. Bezwodny dipropionian beklometazonu + dwuwodny fumaran formoterolu (Fostex Nexthalter)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki adrenergiczne, stosowane wziewnie: formoterol i inne leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych. Kod ATC: R03AK08 [88].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Beklometazonu dipropionian, stosowany wziewnie w zalecanych dawkach, wykazuje 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 ogólnoustrojowo [88].

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 dawki [88].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji. Wielodawkowy inhalator zawiera biały lub prawie biały proszek [88].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Bezwodny dipropionian beklometazonu + dwuwodny fumaran formoterolu (Fostex Nexthaler) jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziwnego kortykosteroidu i długo działającego beta2 -agonisty):

- -u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego beta2 -agonisty, lub
- u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających beta2 -agonistów [88].

W leczeniu objawowym pacjentów z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) (wartość FEV1 < 50% wartości należnej) oraz nawracającymi w przeszłości zaostrzeniami, u których występują wyraźne objawy choroby pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela [88].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawka zalecana u dorosłych w wieku 18 lat i powyżej:

Dwie inhalacje dwa razy na dobę [88] .

Szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Fostex NEXThaler u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek [88].

Sposób podawania

Inhalator w produkcie Fostex NEXThaler to inhalator aktywowany wdechem. Wykazano, że pacjenci z astmą o średnim i dużym nasileniu oraz pacjenci z POChP są w stanie wytworzyć na tyle silny przepływ wdechowy, aby uruchomić uwalnianie dawki leku z inhalatora. Uwalnianie produktu Fostex NEXThaler nie zależy od natężenia przepływu powietrza, w zakresie przepływu wdechowego, jaki może być wygenerowany w inhalatorze przez tę populację pacjentów. W celu zapewnienia skutecznego leczenia konieczne jest prawidłowe zastosowanie inhalatora. Należy zalecić pacjentowi, by dokładnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał instrukcji stosowania w niej zawartej. Dla wygody lekarza prowadzącego, instrukcja ta zamieszczona została poniżej. Jeżeli pacjent nie wykona inhalacji, liczba dawek widoczna w okienku na pojemniku nie powinna się zmienić po zamknięciu wieczka. Należy poinstruować pacjenta, aby otwierał wieczko inhalatora jedynie w razie potrzeby. W przypadku, gdy pacjent otworzył inhalator, lecz nie wykonał inhalacji, a następnie zamknął wieczko, dawka zostaje wycofana do pojemnika z proszkiem wewnątrz inhalatora i może być użyta bezpiecznie następna dawka. Po inhalacji pacjenci powinni wypłukać jamę ustną i gardło wodą lub umyć zęby [88].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran dwuwodny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [88].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Do często występujących zdarzeń związanych z beklometazonu dipropionianem formoterolem, podawanymi w skojarzeniu (w produkcie Fostex NEXThaler) należały zapalenie płuc oraz drżenie. Nie obserwowano bardzo częstych zdarzeń niepożądanych [88].

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Fostex NEXThaler otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 1 kwietnia 2013 roku, ostatnie przedłużenie pozwolenia: 6 listopada 2017 roku [88].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku Fostex NEXThaler podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu A we wskazaniu „Asthma; Chronically obstructive pulmonary disease” [59].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Jedynym zarejestrowanym w Polsce produktem zawierającym bezwodny dipropionian beklometazonu + dwuwodny fumaran formoterolu jest Fostex Nexthaler, którego wytwórcami są Chiesi Farmaceutici S.p.A., Chiesi Pharmaceuticals GmbH, a podmiotem odpowiedzialnym Chiesi Farmaceutici S.p.A [69].

6.5. Produkty jednolekowe (LABA)

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę preparatów zawierających jedną substancję stosowaną w leczeniu POChP. Prezentowano charakterystykę jednego produktu leczniczego stanowiącego przedstawiciela spośród wszystkich preparatów zawierających określoną substancję czynną.

6.5.1. Fumaran formoterolu (Zafiron)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Selektywni agoniści receptora β 2-adrenergicznego, kod ATC: R03AC13 [89]

MECHANIZM DZIAŁANIA

Formoterol jest silnym lekiem pobudzającym wybiórczo receptory β 2-adrenergiczne. Wywiera działanie rozszerzające oskrzela u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie to występuje szybko (w ciągu 1 do 3 minut) i utrzymuje się przez 12 godzin po inhalacji. W dawkach leczniczych działanie na układ krążenia jest nieznaczne i występuje jedynie w sporadycznych przypadkach. Formoterol hamuje uwalnianie histaminy i leukotrienów, które powstają w płucach w wyniku reakcji alergicznej. W doświadczeniach na zwierzętach obserwowano pewne właściwości przeciwzapalne, takie jak hamowanie obrzęku i gromadzenia komórek biorących udział w reakcjach zapalnych [89].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych [89].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Wskazaniami do stosowania leku Zafiron są:

- Zapobieganie i leczenie zwężenia oskrzeli u pacjentów z odwracalną lub nieodwracalną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w tym z przewlekłym zapaleniem oskrzeli i rozedmą płuc. Wykazano, że Zafiron poprawia jakość życia u pacjentów z POChP,
- Zapobieganie i leczenie zwężenia oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową, jako uzupełnienie terapii kortykosteroidami podawanymi wziewnie,
- Zapobieganie skurczowi oskrzeli wywołanemu przez alergeny wziewne, zimne powietrze lub wysiłek fizyczny [89].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Leczenie podtrzymujące POChP: inhalacja zawartości 1 do 2 kapsułek do inhalacji (12 do 24 μ g) dwa razy na dobę [89].

Sposób podawania

Produkt do stosowania wziewnego u dorosłych oraz dzieci w wieku powyżej 6 lat [89].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na formoterol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [89].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej zgłaszane zdarzenie niepożądane wynikające ze stosowania produktu leczniczego Zafiron to bóle głowy, kołatanie serca i drżenie mięśni, zgłaszane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Nie zgłaszano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) [89].

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Zafiron otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 25 lutego 2003 roku, ostatnie przedłużenie pozwolenia: 22 września 2012 roku [89].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku Zafiron podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu A we wskazaniu „Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli”. Innym finansowanym ze środków publicznych produktem leczniczym zawierającym fumaran formoterolu jest Foradil [59].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnymi w Polsce preparatami zawierającymi fumaran formoterolu są:

- Zafiron – wytwórcy: Adamed Pharma S.A.; podmiot odpowiedzialny: Adamed Pharma S.A.,
- Foradil – wytwórcy: Novartis Pharmaceutica SA, Novartis Pharma GmbH, Novartis Poland Sp. z o.o.; podmiot odpowiedzialny: Sandoz GmbH,
- Foramed – wytwórcy: Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.; podmiot odpowiedzialny: Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o. [69].

6.5.2. Dwuwodny fumaran formoterolu (Atimos)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki adrenergiczne, leki wziewne; selektywni agoniści receptorów β_2 -adrenergicznych. Kod ATC: R03 AC13 [90].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Formoterol jest lekiem, którego działanie polega głównie na wybiórczym pobudzaniu receptorów β_2 -adrenergicznych. Formoterol działa rozszerzająco na oskrzela u pacjentów z odwracalnymi obturacyjnymi chorobami dróg oddechowych. Działanie rozpoczyna się w ciągu 1-3 minut. Znaczące rozszerzenie oskrzeli utrzymuje się przez 12 godzin po wziewnym przyjęciu leku. U ludzi formoterol jest skuteczny w zapobieganiu skurczowi oskrzeli wywołanemu przez metacholinę [90].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór [90].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Długotrwałe leczenie objawowe umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej astmy oskrzelowej u pacjentów wymagających regularnego leczenia rozszerzającego oskrzela w skojarzeniu z długotrwałym leczeniem przeciwzapalnym (glikokortykosteroidami wziewnymi i (lub) doustnymi). Leczenie glikokortykosteroidami powinno być kontynuowane.

Atimos jest wskazany w łagodzeniu objawów zwężenia oskrzeli u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) [90].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Dorośli (w wieku od 18 lat)

Zazwyczaj stosuje się jedną dawkę aerozolu dwa razy na dobę (jedną rano i jedną wieczorem, 24 mikrogramy formoterolu fumaranu dwuwodnego na dobę). W przypadku wskazania do regularnego stosowania, nie należy stosować więcej niż 2 dawki aerozolu na dobę. W razie konieczności, w celu złagodzenia objawów choroby, można przyjąć dodatkowe dawki aerozolu, oprócz dawek przepisanych do regularnego stosowania, tak by maksymalna całkowita dawka dobową wynosiła 4 dawki aerozolu (regularne plus dodatkowe). Nie należy stosować więcej niż 2 dawki aerozolu jednorazowo tym samym czasie. Pacjenci nie powinni używać inhalatora dłużej niż przez trzy miesiące od daty wydania przez farmaceutę [90].

Sposób podawania

W celu zapewnienia właściwego zastosowania leku, lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik opieki medycznej powinni pokazać pacjentowi, jak posługiwać się inhalatorem. Przed pierwszym użyciem inhalatora, lub jeśli inhalator nie był używany przez 3 dni lub dłużej, należy wykonać jedno rozpylenie w

powietrze w celu upewnienia się, czy urządzenie działa prawidłowo. Jeśli to możliwe, podczas inhalacji pacjenci powinni stać lub siedzieć w pozycji wyprostowanej.

1. Zdjąć wieczko ochronne z ustnika.
2. Wykonać wydech tak głęboki, jak to tylko możliwe.
3. Trzymać pojemnik w pozycji pionowej, trzonem skierowanym do góry i następnie umieścić ustnik w ustach i objąć go szczelnie wargami
4. Wykonać głęboki wdech przez usta, jednocześnie naciskając denko inhalatora w celu uwolnienia dawki leku.
5. Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe bez wysiłku, a następnie wyjąć inhalator z ust.

Jeśli planowane jest przyjęcie kolejnej dawki leku, inhalator należy trzymać nadal w pozycji pionowej i odczekać około pół minuty, a następnie powtórzyć czynności opisane w punktach 2 do 5. Po użyciu należy nałożyć wieczko ochronne. UWAGA: czynności opisanych w punktach 2-4 nie należy wykonywać zbyt szybko. Jeśli pojawi się „mgiełka” nad górnym otworem ustnika lub z boku jamy ustnej, należy powtórzyć wszystkie czynności zaczynając od punktu 2 [90].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [90].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej zgłaszane zdarzenie niepożądane wynikające ze stosowania produktu leczniczego Atimos to drżenie, ból głowy, kołatanie serca i kaszel, występujące często ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Nie zgłaszano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) [90].

STATUS REJESTACYJNY

Produkt leczniczy Atimos otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 20 września 2006 roku, ostatnie przedłużenie pozwolenia 26.08.2011 roku [90].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku Atimos podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu A we wskazaniu „Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli”. Inne produkty lecznicze zawierające dwuwodny fumaran formoterolu, finansowane ze środków publicznych to Forastmin, Formoterol Easyhaler, Oxis Turbuhaler i Oxodil PPH [59].

WYTÓWRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnymi w Polsce preparatami zawierającymi dwuwodny fumaran formoterolu są:

- Atimos – wytwórcy: Chiesi Farmaceutici S.p.A., Chiesi Pharmaceuticals GmbH; podmiot odpowiedzialny: Chiesi Farmaceutici S.p.A.,
- Forastmin – wytwórcy: Bausch Health Poland Sp. z o.o., SMB Technology S.A.; podmiot odpowiedzialny: Bausch Health Ireland Limited,
- Formoterol Easyhaler – wytwórca: Orion Corporation; podmiot odpowiedzialny: Orion Corporation,
- Oxis Turbuhaler – wytwórca: AstraZeneca AB; podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca AB,
- Oxodil PPH – wytwórcy: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., SMB Technology S.A.; podmiot odpowiedzialny: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. [69].

6.5.3. Salmeterol (Pulmoterol)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Selektywni agoniści receptora β_2 -adrenergicznego; kod ATC: R 03 AC 12 [91].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Salmeterol jest wybiórczym, długo działającym (12 godzin) agonistą receptorów β_2 -adrenergicznych, o długim łańcuchu bocznym, który wiąże się z miejscem pozareceptorowym. Te właściwości farmakologiczne salmeterolu zapewniają bardziej skuteczne zapobieganie wywołanemu przez histaminę skurczowi oskrzeli i powodują rozszerzenie oskrzeli trwające dłużej, przynajmniej 12 godzin, w porównaniu do działania zalecanych dawek zwykle stosowanych krótko działających β_2 -agonistów. U ludzi salmeterol hamuje wczesną i późną fazę reakcji na alergen wżewne, a działanie to utrzymuje się do 30 godzin po podaniu pojedynczej dawki leku nawet wówczas, gdy działanie rozszerzające oskrzela już ustąpi. Pojedyncza dawka salmeterolu zmniejsza nadreaktywność oskrzeli. Te właściwości leku wskazują, że salmeterol wykazuje dodatkowe, poza rozkurczem oskrzeli działania, niemniej ich pełne znaczenie kliniczne nie jest poznane. Mechanizm działania salmeterolu różni się od mechanizmu działania przeciwzapalnego kortykosteroidów, dlatego nie należy przerywać stosowania kortykosteroidów ani zmniejszać ich dawki, gdy zaleca się stosowanie salmeterolu [91].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych. Przezroczyste, bezbarwne kapsułki twarde zawierające biały lub kremowy proszek [91].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Pulmoterol jest wskazany do regularnego, długotrwałego objawowego leczenia odwracalnej obturacji dróg oddechowych u pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Pulmoterol jest wskazany szczególnie u pacjentów z dusznościami nocnymi i (lub) objawami występującymi w ciągu dnia, związanymi z odwracalną obturacją oskrzeli (np. duszność powysiłkowa, trudny do uniknięcia kontakt z alergenami). U pacjentów wymagających stosowania więcej niż dwa razy na dobę krótko działających leków rozszerzających oskrzela (np. salbutamol) lub doustnego regularnego stosowania teofiliny, można zastąpić wymienione leki salmeterolem. U pacjentów leczonych optymalnymi dawkami steroidów wziewnych, dołączenie salmeterolu może spowodować dodatkowe zmniejszenie objawów choroby [91].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Dorośli

Inhalacja zawartości jednej kapsułki (1 x 50 µg salmeterolu) dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Brak istotnych wskazań dotyczących stosowania produktu leczniczego Pulmoterol u dzieci i młodzieży [91].

Sposób podawania

Pulmoterol jest przeznaczony wyłącznie do stosowania wziewnego za pomocą inhalatora. Pulmoterol jest stosowany w postaci inhalacji, dwa razy na dobę, rano i wieczorem, z zachowaniem 12-godzinnego odstępu. W celu uzyskania pełnego działania leczniczego, salmeterol należy stosować regularnie. Pełne działanie lecznicze może wystąpić po przyjęciu kilkunastu dawek leku [91].

PRZECIWWSKAZANIA

Pulmoterol jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na salmeterolu ksynafrican lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [91].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej zgłaszane zdarzenie niepożądane wynikające ze stosowania produktu leczniczego Pulmoterol to występujące często ($\geq 1/100$, $< 1/10$) bóle głowy, drżenia, kołatanie serca i kurcze mięśni [91].

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Pulmoterol otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 30 kwietnia 2004 roku, ostatnie przedłużenie pozwolenia 4 września 2013 roku [91].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku Pulmoterol podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu A we wskazaniu „Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli”. Inne preparaty zawierające salmeterol, finansowane ze środków publicznych: Asmetec, Serevent, Serevent Dysk [59].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnymi w Polsce preparatami zawierającymi fumaran formoterolu są:

- Pulmoterol – wytwórca: Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.; podmiot odpowiedzialny: Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.,
- Pulveril – wytwórcy: Fannin (UK) Limited, Salutas Pharma GmbH, Aeropharm GmbH, Fannin Limited; podmiot odpowiedzialny: Sandoz GmbH,
- Serevent – wytwórcy: Glaxo Wellcome Production, Glaxo Wellcome GmbH & Co. KG; podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,
- Serevent Dysk – wytwórca: Glaxo Wellcome Production; podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,
- Asmetec – wytwórca i podmiot odpowiedzialny: Polframex S.A. [69].

6.6. Produkty jednolekowe (LAMA)

6.6.1. Bromek tiotropium/tiotropium (Braltus)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki przeciwcholinergiczne, kod ATC: R03B B04 [92].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Bromek tiotropiowy jest długo działającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, w medycynie klinicznej określanym jako lek przeciwocholinergiczny. Poprzez wiązanie się z receptorami muskarynowymi w mięśniówce gładkiej oskrzeli, bromek tiotropiowy hamuje cholinergiczne (zwiększające oskrzela) działanie acetylocholino wydzielanej na zakończeniach nerwów przywspółczulnych. Wykazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M1 do M5). Bromek tiotropiowy, działając jako kompetycyjny i odwracalny antagonist receptorów M3 w drogach oddechowych, powoduje rozszerzenie oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Długotrwałe działanie jest prawdopodobnie spowodowane bardzo powolną dysocjacją cząsteczki produktu od receptora M3, przy czym okres połowicznej dysocjacji jest znacznie dłuższy w porównaniu z ipratropium. Jako lek przeciwocholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują ogólnoustrojowe objawy działania przeciwocholinergicznego mieszczą się w dopuszczalnym zakresie [92].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej. Bezbarwne i przezroczyste kapsułki rozmiar 3, zawierające biały proszek [92].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Braltus jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Braltus jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych [92].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Droga podania: Podanie wziewne [92].

Zalecana dawka

Dorośli w wieku 18 lat i starsi: Zaleca się inhalację zawartości jednej kapsułki raz na dobę, za pomocą inhalatora Zonda. Inhalację należy przeprowadzać o tej samej porze każdego dnia. Nie należy stosować dawki większej niż zalecana. Dawka dostarczona z jednej kapsułki (10 mikrogramów) jest wystarczająca i jest standardową dawką w leczeniu produktem leczniczym Braltus. Kapsułki produktu leczniczego Braltus mogą być stosowane tylko wziewnie; nie należy ich połykać. Kapsułki produktu leczniczego Braltus mogą być inhalowane wyłącznie za pomocą inhalatora Zonda [92].

Sposób podawania

Inhalator Zonda jest dostosowany tylko do kapsułek produktu leczniczego Braltus; nie należy go używać do podawania innych leków. Kapsułki produktu leczniczego Braltus należy podawać tylko za pomocą inhalatora Zonda. Nie wolno używać innego inhalatora do podawania kapsułek produktu leczniczego Braltus. Należy poradzić pacjentowi, aby postępował dokładnie tak jak opisano to w instrukcji użytkowania zawartej w ulotce. Należy poinformować pacjenta o dodatkowych zdjęciach na wewnętrznej stronie klapy pudełka, które przedstawiają prawidłowy sposób umieszczenia kapsułki w inhalatorze. Aby uniknąć ryzyka zadławienia należy poinstruować pacjenta, aby NIGDY nie wkładał kapsułek bezpośrednio do ustnika [92].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną bromek tiotropiowy, atropinę lub jej pochodne, takie jak ipratropium czy oksytropium, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, w tym laktozę jednowodną, która zawiera białka mleka [92].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leku Braltus jest suchość błony śluzowej jamy ustnej, a jej częstość występowania określa się jako częste ($>1/100$ do $<1/10$). Ze względu na zawartość laktozy, która może zawierać śladowe ilości białek mleka, u osób z ciężką nadwrażliwością lub alergią na białko mleka mogą występować reakcje alergiczne [92].

STATUS REJESTACYJNY

Produkt leczniczy Braltus otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 3 listopada 2016 roku [92].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku Braltus podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu A we wskazaniu „Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 $<50\%$ oraz ujemną próbą rozkurczową”. Inne preparaty zawierające tiotropium, finansowane ze środków publicznych: Ontipria, Spiriva, Spiriva Respimat, Srivasso [59].

WYTÓWRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępny w Polsce preparatami zawierającym tiotropium są:

- Acopair – wytwórca: Ferrer Internacional, S.A.; podmiot odpowiedzialny: Mylan Healthcare Sp. z o.o.,

- Braltus – wytwórcy: Teva Operations Poland Sp. z o.o., Laboratorios Liconsa S.A., Actavis Ltd., Teva Pharma B.V.; podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.,
- Ontipria – wytwórca: Helm AG, podmiot odpowiedzialny: Zentiva, k.s.,
- Spiriva Respimat – wytwórcy: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Boehringer Ingelheim Espana S.A., Boehringer Ingelheim France; podmiot odpowiedzialny: Boehringer Ingelheim International GmbH,
- Spiriva – wytwórcy: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Boehringer Ingelheim France; podmiot odpowiedzialny: Boehringer Ingelheim International GmbH,
- Srivasso – wytwórca: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG; podmiot odpowiedzialny: Boehringer Ingelheim International GmbH,
- Tiotropium Elpen – wytwórca: ELPEN Pharmaceutical Co.Inc.; podmiot odpowiedzialny: ELPEN Pharmaceutical Co.Inc,
- Braltus (import równoległy) – importer: InPharm Sp. z o.o.; podmiot odpowiedzialny w kraju eksportu: Teva Pharmaceuticals S.R.L.; kraj eksportu: Rumunia [69].

6.6.2. Bromek glikopironium (Seebri Breezhaler)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki przeciwocholinergiczne, kod ATC: R03BB06 [93].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Glikopironium jest długo działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwocholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym polegającym na rozszerzeniu oskrzeli u pacjentów z POChP. Głównym szlakiem przewodzenia bodźców wywołujących zwężenie oskrzeli są nerwy przywspółczulne, a nadmierne napięcie mięśni oskrzeli wywołane działaniem układu cholinergicznego jest jedynym odwracalnym elementem obturacji dróg oddechowych w POChP. Glikopironium działa poprzez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholiny na mięśnie gładkie dróg oddechowych, powodując w ten sposób ich rozszerzenie [93].

Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptorów muskarynowych wykazującym do nich duże powinowactwo. W badaniach wiązania radioligandów wykazano ponad 4-krotną selektywność dla ludzkich receptorów M3 względem ludzkich receptorów M2. Lek charakteryzuje się szybkim początkiem działania, o czym świadczą kinetyczne parametry asocjacji/dysocjacji w obrębie receptora oraz początek działania po inhalacji leku obserwowany w badaniach klinicznych. Długi czas działania leku można częściowo przypisać utrzymywaniu się stężenia substancji czynnej w płucach, co znajduje odzwierciedlenie w przedłużonym okresie półtrwania glikopironium w fazie końcowej po wziewnym

podaniu przez inhalator Seebri Breezhaler w odróżnieniu od okresu półtrwania po podaniu dożylnym [93].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej (proszek do inhalacji).

Przezroczyste, pomarańczowe kapsułki zawierające biały proszek, z oznaczeniem produktu „GPL50” w kolorze czarnym wydrukowanym nad czarną linią i logo wytwórcy w kolorze czarnym, wydrukowanym pod czarną linią [93].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Seebri Breezhaler jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) [93].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki raz na dobę za pomocą inhalatora Seebri Breezhaler.

Zaleca się, by produkt leczniczy Seebri Breezhaler podawać o tej samej porze każdego dnia. W razie pominięcia dawki leku, następną dawkę należy przyjąć tak szybko, jak to możliwe. Należy pouczyć pacjentów, by nie przyjmowali więcej niż jednej dawki na dobę [93].

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania wziewnego.

Kapsułki należy podawać wyłącznie za pomocą inhalatora Seebri Breezhaler. Kapsułki należy wyjąć z blistra dopiero bezpośrednio przed użyciem. Nie wolno połykać kapsułek. 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 [93].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [93].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Seebri Breezhaler zestawiono poniżej (Tabela 36). Najczęstszym przeciwocholinergicznym działaniem niepożądanym była suchość błony śluzowej jamy ustnej (2,4%). Dla produktu leczniczego nie raportowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) [93].

Tabela 36.

Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Seebri Breezhaler [93].

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zapalenie części nosowej gardła ^a , bezsenność, ból głowy ^a , suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie żołądka i jelit, bóle mięśniowo-szkieletowe ^{a,b} , zakażenie układu moczowego ^c

a) Występowały częściej w przypadku stosowania glikopirynium niż placebo jedynie w bazie zawierającej dane z okresu 12 miesięcy.

b) Zgłoszenia otrzymane po wprowadzeniu produktu leczniczego Seebri Breezhaler do obrotu. Zgłoszenia te były dobrowolne i pochodziły z populacji o nieznanym liczebności, stąd wiarygodne oszacowanie częstości występowania lub związku przyczynowego z narażeniem na działanie leku nie zawsze jest możliwe. Z tego względu częstość określono na podstawie doświadczenia z badań klinicznych.

c) Obserwowane częściej w przypadku stosowania glikopirynium niż placebo jedynie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Seebri Breezhaler otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 28 września 2012 roku, ostatnie przedłużenie pozwolenia 19 lipca 2017 roku [93].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku Seebri Breezhaler podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu A we wskazaniu „Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia” [59].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnymi w Polsce preparatami zawierającymi bromek glikopirynium są:

- Seebri Breezhaler – wytwórcy: Novartis Pharma GmbH, Novartis Farmacéutica S.A.; podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited,
- Enurev Breezhaler – wytwórcy: Novartis Farmaceutica S.A., Novartis Pharma GmbH; podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited,
- Sialanar – wytwórcy: Centre Specialites Pharmaceutiques (CSP), Unither Liquid Manufacturing, BCM Limited; podmiot odpowiedzialny: Proveca Pharma Limited,
- Tovanor Breezhaler – wytwórcy: Novartis Pharma GmbH, Novartis Farmacéutica S.A, Novartis Farmacéutica, S.A.; podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited [69].

6.7. Produkty jednolekowe (wGKS)

6.7.1. Budezonid (Pulmicort Turbuhaler)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane wziewnie. Glikokortykosteroidy. Kod ATC: R03B A02 [94].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Budezonid jest glikokortykosteroidem wykazującym silne miejscowe działanie przeciwzapalne. Dokładny mechanizm działania glikokortykosteroidów w leczeniu astmy nie jest w pełni poznany. Prawdopodobnie ważną rolę odgrywają reakcje przeciwzapalne polegające na zahamowaniu uwalniania mediatorów reakcji zapalnej i zahamowaniu odpowiedzi immunologicznej zależnej od cytokin. Siła działania budezonidu, mierzona jako powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego, jest około 15 razy większa niż siła działania prednizolonu. Budezonid działa przeciwzapalnie, co powoduje, że zmniejsza skurcz oskrzeli zarówno we wczesnej, jak i późnej fazie reakcji alergicznej. U pacjentów z nadwrażliwością oskrzeli budezonid zmniejsza wpływ histaminy i metacholiny na drogi oddechowe [94].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji [94].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Astma oskrzelowa. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) [94].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu Pulmicort Turbuhaler jest 400 µg podawane dwa razy na dobę. Jeśli pacjentom z POChP stosującym doustne glikokortykosteroidy przepisuje się produkt Pulmicort Turbuhaler, należy podczas zmniejszania dawki glikokortykosteroidów doustnych stosować u nich te same zalecenia, które podano w części „Pacjenci leczeni doustnymi glikokortykosteroidami” [94].

Sposób podawania

Szczegółowa instrukcja prawidłowego używania inhalatora Turbuhaler jest dołączona do każdego opakowania leku. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia zakażeń grzybiczych w obrębie jamy ustnej i gardła, pacjent powinien wypłukać jamę ustną wodą po każdej inhalacji [94].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na budesonid [94].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Dla leku Pulmicort Turbuhaler zgłaszano często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące zdarzenia niepożądane: kandydoza jamy ustnej i gardła, zapalenie płuc, kaszel, chrypka (rzadko u dzieci), podrażnienie gardła, bezgłos (rzadko u dzieci) [94].

STATUS REJESTACYJNY

Produkt leczniczy Pulmicort Turbuhaler otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu 6 sierpnia 1996 roku, ostatnie przedłużenie pozwolenia 19 sierpnia 2011 roku [94].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku Pulmicort Turbuhaler podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu A we wskazaniu „Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli” [59].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępными w Polsce preparatami zawierającym budesonid są

- Pulmicort Turbuhaler – wytwórca: AstraZeneca AB; podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca AB,
- BDS N – wytwórca: Genetic S.p.A; podmiot odpowiedzialny: Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.,
- Benodil – wytwórcy: Genetic S.p.A, Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.; podmiot odpowiedzialny: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.,
- Budesonide Easyhaler – wytwórca: Orion Corporation Orion Pharma; podmiot odpowiedzialny: Orion Corporation,
- Budenofalk – wytwórca: Dr. Falk Pharma GmbH; podmiot odpowiedzialny: Dr. Falk Pharma GmbH,
- Budixon Neb – wytwórcy: Genetic S.p.A., Adamed Pharma S.A.; podmiot odpowiedzialny: Adamed Pharma S.A.,

- Budair – wytwórcy: All-Gen Pharmaceuticals &Generics bv, Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Chiesi Farmaceutici S.p.A.; podmiot odpowiedzialny: Chiesi Farmaceutici S.p.A.,
- Budezonid LEK-AM – wytwórca: Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.; podmiot odpowiedzialny: Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.,
- Cortiment MMX – wytwórca: Cosmo S.p.A.; podmiot odpowiedzialny: Ferring GmbH,
- Entocort – wytwórcy: Recipharm Fontaine, AstraZeneca AB, Astrea Fontaine; podmiot odpowiedzialny: Tillotts Pharma GmbH,
- Miflonide Breezhaler – wytwórcy: Novartis Farmacéutica, S.A., Novartis Pharma GmbH, Novartis Poland Sp. z o.o.; podmiot odpowiedzialny: Novartis Poland Sp. z o.o.,
- Nebbud – wytwórcy: Merckle GmbH, Northon Healthcare Ltd. t/a IVAX Pharmaceuticals UK; podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.,
- Pulmicort – wytwórca: AstraZeneca AB; podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca AB,
- Ribuspir – wytwórcy: Chiesi Farmaceutici S.p.A., All-Gen Pharmaceuticals &Generics bv, Chiesi Pharmaceuticals GmbH; podmiot odpowiedzialny: Chiesi Farmaceutici S.p.A.,
- Tafen Nasal – wytwórca: Lek Pharmaceuticals d.d.; podmiot odpowiedzialny: Sandoz GmbH,
- Tafen Nasal 32 mcg – wytwórcy: Salutas Pharma GmbH, Lek Pharmaceuticals d.d., LEK S.A.; podmiot odpowiedzialny: Sandoz GmbH,
- Tafen Nasal 64 mcg – wytwórcy: Salutas Pharma, Lek Pharmaceuticals d.d., LEK S.A.; podmiot odpowiedzialny: Sandoz GmbH,
- Jorveza – wytwórca: Dr. Falk Pharma GmbH; podmiot odpowiedzialny: Dr. Falk Pharma GmbH,
- Pulmicort (import równoległy) – importerzy: InPharm Sp. z o.o., Medezin Sp. z o.o., Delfarma Sp. z o.o., PharmaVitae Sp. z o.o. sp. k.; podmiot odpowiedzialny w kraju eksportu: AstraZeneca A.E., AstraZeneca S.A.; kraj eksportu: Grecja [69].

6.7.2. Cyklezonid (Alvesco)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, glikokortykosteroidy podawane wziewnie, kod ATC: R03B A08 [95].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Cyklezonid wykazuje małe powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego. Cyklezonid podany wziewnie ulega konwersji enzymatycznej w płucach do głównego metabolitu (C21-demetylopropionilo-cyklezonidu), który wykazuje wyraźne działanie przeciwzapalne i dlatego jest uważany za czynny metabolit [95].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór, przezroczysty i bezbarwny [95].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Alvesco jest wskazany w leczeniu przewlekłej astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych) [95].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie u osób dorosłych i młodzieży:

Zalecana dawka produktu leczniczego Alvesco wynosi 160 mikrogramów raz na dobę, a nasilenie objawów zmniejsza się w ciągu 24 godzin po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Alvesco. Zwiększenie dawki do 640 mikrogramów na dobę (podawanej w dawkach po 320 mikrogramów dwa razy na dobę) może być korzystne dla niektórych pacjentów z ciężką astmą. Niemniej jednak, dawka wynosząca 160 mikrogramów na dobę zapewnia odpowiednią kontrolę astmy u większości pacjentów. Dlatego większe dawki należy podawać wyłącznie w przypadku stwierdzenia dodatkowej korzyści klinicznej u regularnie monitorowanych pacjentów. Po uzyskaniu kontroli należy indywidualnie dobrać dawkę produktu leczniczego Alvesco i stopniowo ją zmniejszać aż do ustalenia minimalnej dawki niezbędnej do utrzymania skutecznej kontroli astmy. Dawka zmniejszona do 80 mikrogramów raz na dobę może u niektórych pacjentów stanowić skuteczną dawkę podtrzymującą. Alvesco najlepiej stosować wieczorem, jednak wykazano, że skuteczne jest także przyjmowanie produktu leczniczego Alvesco rano. Ostateczną decyzję dotyczącą stosowania produktu leczniczego rano lub wieczorem należy pozostawić lekarzowi [95].

Sposób podawania

Pacjenta należy poinstruować, jak prawidłowo posługiwać się inhalatorem. Jeśli inhalator jest nowy lub nie był używany przez tydzień lub dłużej, należy trzy dawki leku uwolnić „w powietrze”. Wstrząsanie inhalatorem nie jest konieczne, ponieważ zawiera on roztwór aerozolowy. W trakcie inhalacji pacjent powinien siedzieć lub stać, trzymając inhalator pionowo, z kciukiem na podstawie poniżej ustnika.

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na cyklezonid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [95].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Alvesco w dawce od 40 do 1280 mikrogramów na dobę u około 5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane. W większości przypadków działania te były łagodne i nie było konieczne przerwanie leczenia produktem leczniczym Alvesco [95].

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Alvesco otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 21 stycznia 2005 roku, ostatnie przedłużenie pozwolenia 8 kwietnia 2014 roku [95].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku Alvesco podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu A we wskazaniu „Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli” [59].

WYTÓWRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnym w Polsce preparatem zawierającym cyklezonid są:

- Alvesco – wytwórcy: AstraZeneca AB, Takeda GmbH, Covis Pharma Europe B.V.; podmiot odpowiedzialny: Covis Pharma Europe B.V.,
- Alvesco 160 (import równoległy) – importer: InPharm Sp. z o.o.; podmiot odpowiedzialny w kraju eksportu: Covis Pharma Europe B.V. [69].

6.7.3. Propionian flutykazonu (Flixotide)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych drogą wziewną, glikokortykosteroidy.
Kod ATC: R 03 BA 05 [96].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Flutykazonu propionian jest glikokortykosteroidem. Podawany wziewnie w zalecanych dawkach wywiera silne działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, którego wynikiem jest zmniejszenie nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy oskrzelowej; wywołuje mniej działań niepożądanych niż ogólnie działające kortykosteroidy [96].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina [96].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Flixotide jest wskazany do stosowania w:

- astmie oskrzelowej - zapobiegawczo:
 - astma łagodna - u pacjentów, którzy wymagają codziennego objawowego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela,
 - astma umiarkowana - niestabilna lub nasilająca się astma, mimo regularnego stosowania leków zapobiegających napadom astmy lub tylko rozszerzających oskrzela,
 - astma ciężka - u pacjentów z ciężką postacią przewlekłej astmy oskrzelowej oraz wymagających stosowania doustnych steroidów w celu opanowania objawów astmy. Rozpoczęcie stosowania wziewnego flutykazonu propionianu u wielu osób pozwala zmniejszyć dawki albo całkowicie odstawić steroidy stosowane doustnie;
- przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP):
 - flutykazonu propionian wskazany jest w leczeniu POChP, w skojarzeniu z długo działającym beta2-agonistą, takim jak salmeterol [96].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

500 µg dwa razy na dobę, w skojarzeniu z długo działającym beta2-agonistą, takim jak salmeterol. Lek musi być stosowany codziennie dla uzyskania optymalnej korzyści, co może potrwać od trzech do sześciu miesięcy. W razie braku poprawy, pacjenta należy poddać ponownej ocenie klinicznej [96].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Flixotide, aerozol inhalacyjny jest przeznaczony wyłącznie do podawania wziewnego. W celu ułatwienia stosowania produktu leczniczego oraz zapobiegania ewentualnym objawom niepożądanym w obrębie jamy ustnej i gardła pacjentom leczonym steroidami wziewnymi, zwłaszcza osobom, które mają trudności ze skoordynowaniem wdechu z uwalnianiem produktu leczniczego z inhalatora (np. dzieciom i pacjentom w podeszłym wieku) zaleca się stosowanie komory inhalacyjnej. Pacjentów należy poinformować o profilaktycznym zastosowaniu flutykazonu propionianu oraz o tym, że produkt leczniczy należy stosować regularnie, nawet jeśli objawy choroby ustąpiły. Działanie terapeutyczne występuje w ciągu 4 do 7 dni [96].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na substancję pomocniczą [96].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym wynikającym ze stosowania produktu leczniczego Flixotide jest występująca bardzo często ($\geq 1/10$) kandydoza jamy ustnej i gardła. Ponadto często ($\geq 1/100$) zgłaszano przypadki występowania zapalenia płuc, chrypki, bezgłosu oraz łatwiejszego siniaczenia [96].

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Flixotide otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 29 grudnia 2000 roku, ostatnie przedłużenie pozwolenia 20 grudnia 2010 roku [96].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku Flixotide podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu A we wskazaniu „Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli” [59].

WYTÓWCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępными w Polsce preparatami zawierającym propionian flutykazonu są:

- Flixotide (aerozol inhalacyjny/aerozol wziewny) – wytwórcy: Glaxo Wellcome S.A., Glaxo Wellcome Production; podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,
- Flixotide (zawiesina do nebulizacji) – wytwórca: GlaxoSmithKline Trading Services Limited; podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,
- Cutivate – wytwórcy: Delpharm Poznań S.A., GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.; podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,
- Fanipos – wytwórcy: Teva Czech Industries s.r.o., Teva Operations Polska Sp. z o.o.; podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.,
- Flixonase Nasule – wytwórca: GlaxoSmithKline Trading Services Limited; podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,
- Flixonase – wytwórca: Glaxo Wellcome S.A.; podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,
- Flixotide Dysk – wytwórca: Glaxo Wellcome Production; podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,
- Flonase Allergy – wytwórcy: Springdew Limited, Glaxo Wellcome S.A., GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH; podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Sp. z o.o.,

- Flutixon Neb – wytwórcy: Adamed Pharma S.A., Genetic S.p.A; podmiot odpowiedzialny: Adamed Pharma S.A.,
- Flutixon – wytwórca: Adamed Pharma S.A.; podmiot odpowiedzialny: Adamed Pharma S.A.,
- Flurhinal – wytwórcy: S&D Pharma CZ, spol. s r.o., Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Cipla Europe NV, Amring Farma S.R.L., Cipla (EU) Limited; podmiot odpowiedzialny: Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. [69].

6.8. Kategoria dostępności i poziom odpłatności technologii opcjonalnych

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 17 września 2025 roku w sprawie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku obecnie w Polsce leki stosowane w ramach terapii standardowej finansowane są w ramach katalogu otwartego [59].

Tabela 37.

Leki z grupy LABA, LAMA oraz wGKS refundowane w Polsce w leczeniu POChP [59, 69]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Dawka	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
LABA + LAMA + wGKS (w jednym inhalatorze)				
dipropionian beklometazonu + fumaran formoterolu + glikopironium	Trimbow aerozol inhalacyjny, roztwór	87 +5 +9 µg	Rp	30%
furoinian flutykazonu + umeklidynium + wilanterol	Trelegy Ellipta proszek do inhalacji, podzielony	92+55+22 µg	Rp	30%
Dwuwodny fumaran formoterolu + glikopironium + budesonid	Trixeo Aerosphere, aerozol inhalacyjny, zawiesina	5+7,2+160 µg	Rp	30%
LABA + LAMA (w jednym inhalatorze)				
Indakaterol + bromek glikopironium	Ultibro Breezhaler, proszek do inhalacji w kapsułce twardej	85+43 µg	Rp	30%
Olodaterol + tiotropium	Spiolto Respimat, roztwór do inhalacji	2,5 + 2,5 µg	Rp	30%
Bromek umeklidynium + wilanterol	Anoro Ellipta, proszek do inhalacji, podzielony	55 + 22 µg	Rp	30%
LABA + wGKS				
dipropionian beklometazonu + fumaran formoterolu	Formodual aerozol inhalacyjny, roztwór	100+6 µg	Rp	ryczałt
dipropionian beklometazonu + dwuwodny fumaran formoterolu	Airiam aerozol inhalacyjny, roztwór	100+6 µg	Rp	ryczałt
	Fostex aerozol inhalacyjny, roztwór	100+6 µg	Rp	ryczałt
Budesonid + dwuwodny fumaran formoterolu	Airburo Frospiro, proszek do inhalacji	160+4,5 µg, 320+9 µg	Rp	ryczałt
	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji	80+4,5 µg, 160+4,5 µg, 320+9 µg	Rp	ryczałt

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Dawka	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
	DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji	160+4,5 µg, 320+9 µg	Rp	ryczałt
	Oxodil Combo proszek do inhalacji, podzielony	160+4,5 µg, 320+9 µg	Rp	ryczałt
	Symbicort Turbuhaler proszek do inhalacji	80+4,5 µg, 160+4,5 µg, 320+9 µg	Rp	ryczałt
	Symbicort aerozol inhalacyjny, zawiesina	160+4,5 µg,	Rp	30%
propionian flutykazonu + salmeterol	AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji	250+50 µg, 500+50 µg	Rp	ryczałt
	Asaris proszek do inhalacji	100+50 µg + µg, 250+50 µg + µg, 500+50 µg + µg	Rp	ryczałt
	Asaris pMDI, aerozol inhalacyjny, zawiesina	50 + 25 µg, 125 + 25 µg, 250 + 25 µg/	Rp	ryczałt
	Aurodisc, proszek do inhalacji, podzielony	100+50 µg, 250+50 µg, 500+50 µg	Rp	ryczałt
	Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina	125+25 µg, 250+25 µg	Rp	ryczałt
	Duexon, aerozol inhalacyjny, zawiesina,	125+25 µg, 250+25 µg, 50+25 µg	Rp	ryczałt
	Duexon Pro, proszek do inhalacji, podzielony	100+50 µg, 250+50 µg, 500+50 µg	Rp	ryczałt
	Fluticomb, aerozol inhalacyjny, zawiesina	125+25 µg, 250+25 µg, 50+25 µg	Rp	ryczałt
	Salfumix Easyhaler, proszek do inhalacji	250+50 µg, 500+50 µg	Rp	ryczałt
	Salmex, proszek do inhalacji	100+50 µg + µg, 250+50 µg + µg, 500+50 µg + µg	Rp	ryczałt
	Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina	125+25 µg	Rp	ryczałt
	Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina	250+25 µg	Rp	ryczałt
	Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina	50+25 µg	Rp	ryczałt
	Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji	100+50 µg	Rp	ryczałt
	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji	250+50 µg	Rp	ryczałt
	Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji	500+50 µg	Rp	ryczałt
	Veriflo, aerozol inhalacyjny, zawiesina	125+25 µg, 250+25 µg, 50+25 µg	Rp	ryczałt
Bezwodny dipropionian beklometazonu + dwuwodny fumaran formoterolu	Fostex Nexthaler proszek do inhalacji, podzielony	100+6 µg	Rp	30%

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Dawka	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
LABA				
Fumaran formeterolu	Foradil, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych	12 µg	Rp	ryczałt
	Zafiron, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych	12 µg	Rp	ryczałt
Dwuwodny fumaran formoterolu	Atimos, aerozol inhalacyjny, roztwór	12 µg	Rp	ryczałt
	Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej	12 µg	Rp	ryczałt
	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji	12 µg	Rp	ryczałt
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji	4,5 µg, 9 µg	Rp	ryczałt
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych	12 µg	Rp	ryczałt
Salmeterol	Asmetic, proszek do inhalacji	50 µg	Rp	ryczałt
	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych	50 µg	Rp	ryczałt
	Serevent, aerozol inhalacyjny, zawiesina	25 µg	Rp	ryczałt
	Serevent Dysk, proszek do inhalacji	50 µg	Rp	ryczałt
LAMA				
Tiotropium	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardych	18 µg	Rp	ryczałt
	Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji	2,5 µg	Rp	30%
	Srivasso, proszek do inhalacji w kapsułce twardej	18 µg	Rp	ryczałt
	Ontipria, proszek do inhalacji w kapsułce twardej	18 µg	Rp	ryczałt
Bromek tiotropium	Braltus, proszek do inhalacji w kapsułce twardej,	10 µg	Rp	ryczałt
Bromek glikopironium	Seebri Breezhaler proszek do inhalacji w kapsułce twardej	44 µg	Rp	30%
wGKS				
budezonid	BDS N zawiesina do nebulizacji	0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml	Rp	ryczałt
	Benodil zawiesina do nebulizacji	0,125 mg/ml, 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml	Rp	ryczałt
	Budesonide Easyhaler proszek do inhalacji	100 µg, 200 µg, 400 µg	Rp	ryczałt

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Dawka	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
	Budezonid LEK-AM proszek do inhalacji w kapsułkach twardych	200 µg, 400 µg	Rp	ryczałt
	Budair aerosol inhalacyjny, roztwór	200 µg	Rp	ryczałt
	Budixon Neb zawiesina do nebulizacji	0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml	Rp	ryczałt
	Nebbud zawiesina do nebulizacji	0,25 mg/2ml, 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml	Rp	ryczałt
	Nebulin, zawiesina do nebulizacji	0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml	Rp	ryczałt
	Pulmicort zawiesina do nebulizacji	0,125 mg/ml, 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml	Rp	ryczałt
	Pulmicort Turbuhaler proszek do inhalacji	100 µg, 200 µg	Rp	ryczałt
cyklezonid	Alvesco aerosol inhalacyjny, roztwór	160 µg, 80 µg	Rp	ryczałt
	Cyxodil, aerosol inhalacyjny, roztwór	160 µg, 320 µg	Rp	ryczałt
propionian flutykazonu	Flixotide aerosol Inhalacyjny, zawiesina	50 µg, 125 µg, 250 µg	Rp	ryczałt
	Flixotide Dysk proszek do inhalacji	50 µg, 100 µg, 250 µg, 500 µg	Rp	ryczałt
	Flutixon, proszek do inhalacji w kapsułce twardej	125 µg, 250 µg	Rp	ryczałt

Rp – wydawane z przepisu lekarza

7. Bibliografia

1. MZ. Mapa Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026. Epidemiologia. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gbd/> (14.6.2024).
2. (2025) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2025 Report. Dostęp: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/> (9.4.2025).
3. (2023) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2024 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Dostęp: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> (12.6.2024).
4. Szczeklik A, Gajewski P. 7. Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych [wydanie elektroniczne, dostępne w aplikacji EmPendium]* Kraków 2023.
5. Ho T-W, Tsai Y-J, Ruan S-Y, Huang C-T, Lai F, Yu C-J, Group THS. (2014) In-Hospital and One-Year Mortality and Their Predictors in Patients Hospitalized for First-Ever Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Nationwide Population-Based Study. *PLOS ONE* 9(12):e114866.
6. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. (2012) Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 67(11):957–963.
7. Kuczyńska HA, Sienkiewicz Z. (2019) Wpływ przewlekłej obturacyjnej choroby płuc na funkcjonowanie pacjenta w rodzinie. *Geriatrics* (13):83–89.
8. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. (2005) Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 60(11):925–931.
9. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, Vestbo J, Tal-Singer R, Castaldi PJ, Silverman EK, Hersh CP, COPDGene and ECLIPSE Investigators. (2018) Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 141(6):2037–2047.e10.
10. Bélanger M, Couillard S, Courteau J, Larivée P, Poder TG, Carrier N, Girard K, Vézina F-A, Vanasse A. (2018) Eosinophil counts in first COPD hospitalizations: a comparison of health service utilization. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 13:3045–3054.
11. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. (2022) Single-Inhaler Triple versus Dual Bronchodilator Therapy in COPD: Real-World Comparative Effectiveness and Safety. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 17:1975–1986.
12. Alcázar-Navarrete B, Jamart L, Sánchez-Covisa J, Juárez M, Graefenhain R, Sicras-Mainar A. (2022) Clinical Characteristics, Treatment Persistence, and Outcomes Among Patients With COPD Treated With Single- or Multiple-Inhaler Triple Therapy: A Retrospective Analysis in Spain. *CHEST* 162(5):1017–1029.
13. Update on FDA Priority Review of Dupixent® (dupilumab) for the Treatment of COPD Patients with Type 2 Inflammation | Regeneron Pharmaceuticals Inc. Dostęp: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/update-fda-priority-review-dupixent-dupilumab-treatment-copd/> (5.9.2024).
14. FDA. (2018) Priority Review. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review> (5.9.2024).
15. Press Release: Dupixent approved in the EU as the first-ever targeted therapy for patients with COPD. Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2024/2024-07-03-05-38-39-2907918> (6.9.2024).
16. Press Release: Dupixent approved in the US as the first-ever biologic medicine for patients with COPD. Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2024/2024-09-27-13-35-00-2954551> (3.10.2024).
17. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Mannent LP, Patel N, Staudinger HW, Yancopoulos GD, Mortensen ER, i in. (2023) Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med* 389(3):205–214.
18. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Patel N, Yancopoulos GD, Akinlade B, Maloney J, Lu X, Bauer D, i in. (2024) Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med* 390:2274–2283.
19. Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej. (2024) Wytyczne konsultanta krajowego w dziedzinie chorób płuc oraz konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej dotyczące diagnostyki i leczenia POCHP w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej z dnia 16 lutego 2024. Dostęp: <https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/2024/02/Standard-POCHP-16.02.2024.pdf> (12.6.2024).
20. WHO. (2019) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - ICD 10 Version: 2019. Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2019/en> (12.6.2024).
21. WHO. (2024) International Classification of Diseases - ICD 11. Dostęp: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en> (12.6.2024).
22. Płusa T. (2018) Właściwe rozpoznanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc a personalizowane leczenie. *Lekarz POZ* 4(5):388–395.

23. NFZ. (2021) NFZ o zdrowiu. Choroby odtytoniowe. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-choroby-odtytoniowe> (13.6.2024).
24. Adeyoye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. (2022) Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Respiratory Medicine* 10(5):447–458.
25. (2025) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2026. Report. Dostęp: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2026/01/GOLD-REPORT-2026-v1.3-8Dec2025_WMV2.pdf.
26. Boers E, Barrett M, Su JG, Benjafield AV, Sinha S, Kaye L, Zar HJ, Vuong V, Tellez D, Gondalia R, Rice MB, Nunez CM, Wedzicha JA, Malhotra A. (2023) Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA Network Open* 6(12):e2346598.
27. WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). (14.6.2024).
28. Jankowski M, Bochenek B, Wieczorek J, Figurski M, Gruszczynska M, Goryński P, Pinkas J. (2023) Epidemiological Characteristics of 101,471 Patients Hospitalized with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Poland in 2019: Multimorbidity, Duration of Hospitalization, In-Hospital Mortality. *Advances in Respiratory Medicine* 91(5):368–382.
29. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Trelegy Elipta (fluticasoni furoas +umeclidinium + vilanterolum) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące przewlekłej obturacyjnej choroby płuc stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β2-agonistą. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/141/AWA/OT.4330.11.2018_Trelegy_Elipta_POChP_2018.10.18.pdf.
30. AOTMiT. (2022) Wniosek o objęcie refundacją leku Trixeo Aerosphere. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/093/AWA/93_AWA_OT_4230.9.2022_Trixeo_Aerosphere_BIP_REOPTR.pdf (13.6.2024).
31. 
32. Miravittles M, Monteagudo M, Solntseva I, Alcázar B. (2021) Blood Eosinophil Counts and Their Variability and Risk of Exacerbations in COPD: A Population-Based Study. *Arch Bronconeumol* 57(1):13–20.
33. Pierzchała W, Niżankowska-Mogilnicka E, Gajewski P, Mejza F. (2023) Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP). *Medycyna Praktyczna*. Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.6>. (12.6.2024).
34. dillonbenngrove. (2022) New Frontiers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Where Are We Heading? *EMJ* 10:2–10.
35. Sanofi. (2024) Role of type 2 Inflammation. Dostęp: <https://pro.campus.sanofi/copd/articles/role-of-type-2-inflammation> (19.8.2024).
36. Healthline.com. What Is Type 2 Inflammation? Dostęp: <https://www.healthline.com/health/type-2-inflammation> (19.8.2024).
37. Kozielski J. Diagnostyka duszności w chorobach płuc. *Folia Cardiologica Excerpta* 8(supl. B):1–8.
38. Central and Eastern European Society of Technology Assessment in Health Care (CEESTAHC). (2018) Przewlekła obturacyjna choroba płuc. Dostęp: https://www.chiesi.pl/img/download/POCHP_sklad_scalony_FINAL.pdf.
39. O'Donnell D, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk D, Balter M, Ford G, Gervais A, Goldstein R, Hodder R, Kaplan A, Keenan S, Lacasse Y, Maltais F, Road J, i in. (2007) Canadian Thoracic Society Recommendations for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – 2007 Update. *Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society* 14 Suppl B:5B-32B.
40. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agustí A, Brook R, Criner GJ, Franssen FME, Humbert M, Hurst JR, O'Donnell D, Pantoni L, Papi A, Rodriguez-Roisin R, Sethi S, Torres A, i in. (2021) An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 204(11):1251–1258.
41. Abe Y, Suzuki M, Kimura H, Shimizu K, Takei N, Oguma A, Matsumoto-Sasaki M, Goudarzi H, Makita H, Nishimura M, Konno S. (2023) Blood eosinophil count variability in chronic obstructive pulmonary disease and severe asthma. *Allergology International* 72(3):402–410.
42. Damps-Konstańska I, Cynowska B, Kuziemski K, Krakowiak P, Jassem E. (2012) Zintegrowany model opieki nad chorymi na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) w praktyce lekarza rodzinnego. *Forum Medycyny Rodzinnej* 6(1):14–23.
43. Rubinsztajn R, Chazan R. (2011) An Analysis of the Causes of Mortality and Co-Morbidities in Hospitalised Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Advances in Respiratory Medicine* 79(5):343–346.
44. Wallström O, Stridsman C, Lindberg A, Nyberg F, Vanfleteren LEGW. (2024) Exacerbation history and risk of myocardial infarction and pulmonary embolism in chronic obstructive pulmonary disease. *CHEST* 0(0):
45. Zamzam MA, Azab NY, El Wahsh RA, Ragab AZ, Allam EM. (2012) Quality of life in COPD patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 61(4):281–289.

46. ZUS. Portal Statystyczny Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Dostęp: <https://psz.zus.pl/> (17.6.2024).
47. NFZ. NFZ Statystyki. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (27.8.2024).
48. Zastosowanie leków mukoaktywnych. Dostęp: <https://www.termedia.pl/pulmonologia/Zastosowanie-lekow-mukoaktywnych,41496.html> (17.10.2024).
49. EMA. (2024) Dupixent - opinion on variation to marketing authorisation | European Medicines Agency. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/dupixent> (25.6.2024).
50. EMA. (2024) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dupixent (dupilumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf (18.6.2024).
51. Sanofi. (2023) American Thoracic Society Sanofi Investor Call. Dostęp: <https://www.sanofi.com/assets/dotcom/content-app/events/investor-presentation/2023/ats-call/ATS-Presentation-FINAL-v2.pdf>.
52. (2022) National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60.
53. COPD Assessment Test (CAT). Dostęp: <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srm/questionnaires/copd.php> (5.9.2024).
54. St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Dostęp: <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srm/questionnaires/sgrq.php> (10.7.2024).
55. St. George's Respiratory Questionnaire. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/cgi-bin/GetPdf.cgi?id=phd003584.2> (10.7.2024).
56. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
57. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Fostex Nexthaler (beklometazon dipropionianu+ formoterol fumaranu dwuwodnego) we wskazaniu: astma oskrzelowa i POChP Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/095/AWA/95_AWA_OT.4320.8.2022_Fostex_Nexthaler_22.12.22_BIP.pdf.
58. AOTMiT. 95/2022 ZLC. Fostex Nexthaler, Beclometasoni dipropionas anhydricus Formoteroli fumaras dihydricus, proszek do inhalacji, (100 mcg 6 mcg)/dawkę inh., 2 inhalatory 180 dawek, kod GTIN: 08025153003205Fostex Nexthaler, Beclometasoni dipropionas anhydricus Formoteroli fumaras dihydricus, proszek do inhalacji. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7843-95-2022-zlc> (13.9.2024).
59. MZ. (2025) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <http://www.gov.pl/attachment/de1d87b4-8645-49e5-8ec3-f0db81eb05b1> (23.9.2025).
60. Bochenek A. 93/2022 ZLC. Trixeo Aerosphere, Formoteroli fumaras dihydricus Glycopyrronium Budesonidum, Aeroszol inhalacyjny, zawiesina, 5 mcg 7,2 mcg 160 mcg, 1 poj. 120 dawek. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7839-93-2022-zlc> (13.9.2024).
61. AOTMiT. (2021) Wniosek o objęcie refundacją leku Atecura Breezhaler (indakaterol i mometazonu furoinian) we wskazaniu: podtrzymujące leczenie astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótkodziałających beta2 mimetyków Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/007/AWA/5_6_7_AWA_OT.4320.2.2021_Atecura_Breezhaler_BIP.pdf.
62. AOTMiT. P. 7/2021 ZLC Atecura Breezhaler, Indakaterol Mometazonu furoinian, Proszek do inhalacji w kapsułce twardej,. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7237-7-2021-zlc> (13.9.2024).
63. AOTMiT. 86/2021 ZLC Dupixent, dupilumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2, amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7412-86-2021-zlc> (13.9.2024).
64. Gartman EJ, Mulpuru SS, Mammen MJ, Alexander PE, Nici L, Aaron SD, Ruminjo JK, Thomson CC. (2021) Summary for Clinicians: Clinical Practice Guideline on Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals ATS* 18(1):11–16.
65. Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME, Janssens W, Pavord I, Rigau D, McDonnell MJ, Roche N, Sin DD, Stolz D, Suissa S, Wedzicha J, Miravittles M. (2020) Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. *European Respiratory Journal* 55(6):.
66. NICE. (2019) Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. NICE Recommendation. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115> (19.6.2024).
67. NICE. (2018) Chronic obstructive pulmonary disease (acute exacerbation): antimicrobial prescribing. NICE Recommendation. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng114> (19.6.2024).

68. NICE. (2017) Roflumilast for treating chronic obstructive pulmonary disease. NICE Recommendations. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta461> (19.6.2024).
69. URPL. (2024) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 20 grudnia 2024 w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2024/141/akt.pdf.
70. HAS. (2024) DUPIXENT (dupilumab) - Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) - Extension d'indication. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3556159/en/dupixent-dupilumab-bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpco (9.4.2025).
71. NICE. (2024) Dupilumab for treating moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease ID6235. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11246> (26.6.2024).
72. NICE UK. (2026) Dupilumab for treating severe asthma with type 2 inflammation. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta751/resources/dupilumab-for-treating-severe-asthma-with-type-2-inflammation-pdf-82611370398661>.
73. CDA_AMC CADTH. (2026) Dupilumab (Dupixent). Dostęp: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0870-Dupixent-FINAL_REC.pdf.
74. SMC. Medicines advice. dupilumab (Dupixent). Dostęp: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-full-smc2801/> (8.4.2025).
75. IQWiG. [A24-118] Dupilumab (COPD) - Addendum to Project A24-79. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/a24-118.html> (9.4.2025).
76. CDA-AMC. Dupilumab | CDA-AMC. Dostęp: <https://www.cda-amc.ca/dupilumab-6> (8.4.2025).
77. EMA. (2024) charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent (dupilumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf (16.7.2024).
78. EMA. (2023) Charakterystyka Produktu Leczniczego Trelegy Ellipta (flutikazon furoinianu+bromek umeklidynium+wilanterol). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trelegy-ellipta-epar-product-information_pl.pdf (17.7.2024).
79. EMA. (2023) Charakterystyka Produktu Leczniczego Triexo Aerosphere (fumaran formeterolu, bromek glikopironiowy, budesonid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trixeo-aerosphere-epar-product-information_pl.pdf (17.7.2024).
80. EMA. (2022) Charakterystyka Produktu Leczniczego Trimbow (beklometazon, bromek glikopironium, formoterol). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trimbow-epar-product-information_pl.pdf (17.7.2024).
81. EMA. (2022) Charakterystyka Produktu Leczniczego Anoro Ellipta. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/anoro-ellipta-epar-product-information_pl.pdf (17.7.2024).
82. EMA. (2021) Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultibro Breezhaler (glikopironium+indakaterol). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ultibro-breezhaler-epar-product-information_pl.pdf (18.7.2024).
83. Charakterystyka Produktu Leczniczego Spiolto Respimat. Dostęp: https://www.boehringer-ingelheim.com/sites/default/files/pl/2024-02/Spiolto%20Respimat_ChPL_15.12.2022_0.pdf (18.7.2024).
84. Chiesi. (2023) Charakterystyka produktu leczniczego Formodual (fumaran formoterolu+dipropionian beklometazonu). Dostęp: <https://www.chiesi.pl/en/formodual/> (13.9.2024).
85. Chiesi. (2023) Charakterystyka produktu leczniczego Fostex (dwuwodny fumaran formoterolu+dipropionian beklometazonu). Dostęp: <https://www.chiesi.pl/en/fostex/> (13.9.2024).
86. EMA. (2024) Charakterystyka produktu leczniczego DuoResp Spiromax (dwuwodny fumaran formoterolu+budesonid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/duoresp-spiromax-epar-product-information_pl.pdf (13.9.2024).
87. RPL. Charakterystyka produktu leczniczego Salmex (salmeterol+propionian flutykazonu). Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (13.9.2024).
88. CHPLBeclometasoni dipropionas+Formoteroli fumaras dihydricus (Fostex Nexthaler). Dostęp: [blob:https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/2634a0d5-346e-459a-a3b0-afeac857365](https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/2634a0d5-346e-459a-a3b0-afeac857365).
89. RPL. (2023) Charakterystyka produktu leczniczego Zafiron (fumaran formeterolu). Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (28.8.2024).
90. RPL. (2022) Charakterystyka produktu leczniczego Atimos (dwuwodny fumaran formoterolu). Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (28.8.2024).
91. RPL. Charakterystyka produktu leczniczego Pulmoterol (salmeterol). Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (28.8.2024).
92. RPL. (2019) Charakterystyka produktu leczniczego Braltus (bromek tiotropium). Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (29.8.2024).

93. EMA. (2021) Charakterystyka produktu leczniczego Seebri Breezhaler (bromek glikopirynium). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/seebri-breezhaler-epar-product-information_pl.pdf (29.8.2024).
94. AstraZeneca. (2022) Charakterystyka produktu leczniczego Pulmicort Turbuhaler (budezonid). Dostęp: https://www.astrazeneca.pl/content/dam/az-pl/SPC/SPC_PulmicortTBH_2022-11-25.pdf (29.8.2024).
95. RPL. (2021) Charakterystyka produktu leczniczego Alvesco (cyklezonid). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (29.8.2024).
96. RPL. Charakterystyka produktu leczniczego Flixotide (propionian flutykazonu). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (29.8.2024).
97. Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. (2014) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc Dotyczące Rozpoznawania i Leczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc. *Advances in Respiratory Medicine* 82(3):227–263.
98. Trościanko-Wilk E. (2019) Jakość życia pacjentów z zaostrzeniem choroby obturacyjnej. Dostęp: <https://ppm.umw.edu.pl/docstore/download/@UMW3fb4e17791ea499dbc223c911d025fac/Tro%C5%9Bcianko-Wilk%20Ewelina-wcag.pdf>.

8. Spis tabel wykresów i rysunków

Spis tabel

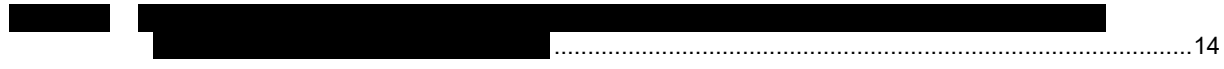
Tabela 1.	Kody ICD–10 określające POChP [20].....	10
Tabela 2.	Chorobowość na POChP na świecie w 2019 roku na podstawie raportu „NFZ o zdrowiu. Choroby odtytoniowe”[23]	11
Tabela 3.	Umieralność na POChP w Europie w 1990 i 2019 roku na podstawie raportu „NFZ o zdrowiu. Choroby odtytoniowe”[9].....	12
Tabela 4.	Chorobowość na POChP w Polsce w 2019 roku na podstawie Mapy Potrzeb Zdrowotnych [1]	13
Tabela 5.	Zapadalność na POChP w Polsce w 2019 roku na podstawie Mapy Potrzeb Zdrowotnych [1].....	13
Tabela 6.	Umieralność na POChP w Polsce w 2019 roku na podstawie Mapy Potrzeb Zdrowotnych [1]	13
Tabela 7.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD–10 J44 stosujących refundowane przez NFZ terapie trójkowe w latach 2015–2017 i w 2023 roku ^a [30].....	14
		14
Tabela 9.	Odsetek pacjentów leczonych terapią trójkową w POChP ze zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi – analiza podstawowa	15
Tabela 10.	Odsetek pacjentów z zaostrzeniami POChP pomimo stosowania terapii trójkowej	15
Tabela 11.	Klasyfikacja nasilenia POChP wg ATS/ERS 2021 [1].....	19
Tabela 12.	Badania pomocnicze stosowane w rozpoznaniu POChP [4].....	21
Tabela 13.	Różnicowanie cech POChP i astmy [38, 39]	22
Tabela 14.	Skala nasilenia duszności (MRC) [37].....	22
Tabela 15.	Zmodyfikowana skala nasilenia duszności (mMRC) [37].....	22
Tabela 16.	Ocena zaostrzeń na podstawie podjętych interwencji terapeutycznych [19]	24
Tabela 17.	Klasyfikacja zaostrzeń wg Kryteriów Rzymskich (GOLD 2026) [19, 25].....	24
Tabela 18.	Kwalifikacja pacjenta do grupy ABE w oparciu o występowaniu zaostrzeń POChP [19]	25
Tabela 19.	Świadczenia ZUS wydane w latach 2022–2025 z powodu innych przewlekłych obturacyjnych chorób płuc (ICD 10 J44) [46]	28
Tabela 20.	Konsekwencje utraty zdrowia z powodu POChP w Polsce na podstawie danych z Map Potrzeb Zdrowotnych za rok 2019 [1].....	28
Tabela 21.	Narzędzia wykorzystywane w ocenie nasilenia objawów u pacjentów z POChP [17, 53]	33
Tabela 22.	Opis kwestionariusza SGRQ wykorzystywanego w ocenie jakości życia pacjentów z POChP [17, 54, 55]	33
Tabela 23.	Analiza ocen wniosków refundacyjnych dotyczących POChP lub astmy pod kątem akceptowalności stosowanych w badaniach punktów końcowych	35
Tabela 24.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej	36
Tabela 25.	Schemat rozpoczęcia leczenia według grup ABE zgodnie z zaleceniami GOLD 2026 i PTMR 2024 [19, 25]	37
Tabela 26.	Leki z grupy LABA, LAMA oraz wGKS refundowane w Polsce w leczeniu POChP [59, 69].....	39
Tabela 27.	Leki z grupy krótko działających β -2 mimetyków oraz krótko działających leków antycholinergicznym refundowane w Polsce w leczeniu POChP [59, 69]	42
Tabela 28.	Inne leki refundowane w Polsce w leczeniu POChP [59, 69]	44
Tabela 29.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania dupilumabu w leczeniu POChP.....	45
Tabela 30.	Obecnie refundowane substancje i produkty lecznicze stosowane w ramach terapii standardowej tj. terapii trójkowej LABA+ LAMA +wGKS lub terapii dwulekowej LABA + LAMA, która stanowi komparator dla wnioskowanej terapii (DPL + ST)*	48
Tabela 31.	Zestawienie często występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem dupilumabu [77].....	53
Tabela 32.	Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Trelegy Ellipta [78]	56
Tabela 33.	Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Trixeo Aerosphere [79].....	59

Tabela 34.	Bardzo często i często zgłaszane zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Ultibro Breezhaler [82]	67
Tabela 35.	Zestawienie często występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Salmex [87].....	80
Tabela 36.	Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Seebri Breezhaler [93].....	96
Tabela 37.	Leki z grupy LABA, LAMA oraz wGKS refundowane w Polsce w leczeniu POChP [59, 69].....	104

Spis wykresów

Wykres 1.	Liczba chorych na POChP w przeliczeniu na 1 tys. ludności w Polsce i wybranych krajach Europy w 2019 roku (na podstawie [23]).....	12
Wykres 2.	Ocena funkcjonowania pacjenta z POChP [7].....	27
Wykres 3.	Ocena samodzielności pacjentów z POChP według grup wiekowych [7].....	28
Wykres 4.	Przeżycie całkowite pacjentów z POChP w zależności od częstości występowania ciężkich zaostrzeń choroby	35

Spis rysunków

Rysunek 1.	Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet need</i>) pacjentów z POChP, u których występuje zapalenie typu 2	9
Rysunek 2.	Endotypy POChP [22]	18
Rysunek 3.	Badania czynnościowe stosowane w rozpoznaniu POChP [4].....	20
Rysunek 4.	Elementy składowe całościowej oceny pacjenta z POChP [19]	20
Rysunek 5.	Schorzenia współistniejące z POChP [19].....	23
Rysunek 6.	Wpływ wysokiego poziomu eozynofili we krwi na zaostrzenia i hospitalizacje w POChP (opracowanie własne na podstawie [9, 10]).....	26
Rysunek 7.	Liczba hospitalizacji z powodu POChP i innych obturacyjnych chorób układu oddechowego na podstawie danych NFZ za rok 2023 [47]	28
Rysunek 8.	Niefarmakologiczne metody leczenia POChP [4]	29
Rysunek 9.	Mechanizm działania dupilumabu w POChP [17]	31
Rysunek 10.	Zaostrzenia POChP jako istotny klinicznie punkt końcowy (opracowanie własne).....	34
Rysunek 11.	Zalecenia leczenia pacjentów z POChP i EOS ≥ 300 komórek/ μ L wg GOLD 2026 [25]	38

Aneks A. Skale stosowane w ocenie nasilenia objawów POChP

A.1. Kwestionariusz oceny stopnia nasilenia objawów klinicznych w skali CAT

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

Źródło: Śliwiński 2014 [97]

A.2. Kwestionariusz oceny jakości życia SGRQ

część 1

Pytania dotyczące częstotliwości występowania trudności w oddychaniu podczas ostatnich 4 tygodni.
Proszę zaznaczyć (☒) tylko jedną odpowiedź przy każdym pytaniu.

	Przez większość dni w tygodniu	Przez kilka dni w tygodniu	Przez kilka dni w miesiącu	Tylko w czasie infekcji dróg oddechowych	Wcale
1. W ciągu ostatnich 4 tygodni kaszlałem/kaszałam:	☐	☐	☐	☐	☐
2. W ciągu ostatnich 4 tygodni odkrztuszałem/odkrztuszałam wydzielinę (flegmę/plwocinę)	☐	☐	☐	☐	☐
3. W ciągu ostatnich 4 tygodni miałem/miałam duszność:	☐	☐	☐	☐	☐
4. W ciągu ostatnich 4 tygodni miałem/miałam napady świszczącego oddechu:	☐	☐	☐	☐	☐
5. Ile razy, w ciągu ostatnich 4 tygodni, cierpiał/a Pan/Pani z powodu ciężkich lub bardzo nieprzyjemnych trudności z oddychaniem?	<i>Proszę zaznaczyć (☒) jedną odpowiedź:</i> Więcej niż 3 razy ☐ 3 razy ☐ 2 razy ☐ 1 raz ☐ Wcale ☐				
6. Jak długo trwały najczęściej przebiegające trudności w oddychaniu? <i>(Jeżeli nie było ciężkiego ataku proszę przejść do pyt. 7)</i>	<i>Proszę zaznaczyć (☒) jedną odpowiedź:</i> Tydzień lub więcej ☐ Trzy lub więcej dni ☐ Jeden lub dwa dni ☐ Mniej niż jeden dzień ☐				
7. Przez ile dni w przeciętnym tygodniu w ciągu ostatnich 4 tygodni nie miał/miała Pan/Pani trudności w oddychaniu?	<i>Proszę zaznaczyć (☒) jedną odpowiedź:</i> Nie było takich dni ☐ 1 lub 2 dni ☐ 3 lub 4 dni ☐ Prawie codziennie ☐ Codziennie ☐				
8. Jeśli miewa Pan/Pani świszczący oddech, to czy jest on nasilony w godzinach porannych?	<i>Proszę zaznaczyć (☒) jedną odpowiedź:</i> Nie ☐ Tak ☐				

Źródło: Trościanko-Wilk 2019 [98].

Punkt 1

Jak mógłby/mogłaby Pan/Pani

Jeśli kiedykolwiek pracował/a Pan/Pani

Problemy w oc

Punkt 2

W poniższych pytaniach proszę okre

Sp

Q

Wcho

Uprawianie sportu lub uczes

Źródło: Trościanko-Wilk 2019 [98].

Punkt 3

Dodatkowe pytania dotyczące obecnego

Kiedy
Kaszel lub duszność

Punkt 4

Poniższe pytania dotyczą innych problemów

Kaszel lub pro
Moja choroba
Odczuwam strach
Czuję, że moje

Stalę

W

Punkt 5

Poniższe pytania dotyczą Pana/Państwa punkt 6.

Przyjmowanie leków w
Odczuwam r

Mo

Źródło: Trościanko-Wilk 2019 [98].

Punkt 6

Poniższe pytania dotyczą tych dzieł oddechowe.

Nie mogę wyk

Chodzę woln

Wchodząc po s

Jeśli się ś

ogro

rov

Punkt 7

Chcielibyśmy się dowiedzieć, jak p

Nie m

Źródło: Trościanko-Wilk 2019 [98].

A oto lista innych czynności, których wy
żadnego z tych stwierżeń, one mają pr

Spacer lub wyprowadzanie psa
Prace w domu lub w ogrodzie
Współżycie seksualne
Pójście do kościoła, pubu, klubu lub
Wychodzenie z domu w czasie niepo
Odwiedziny u przyjaciół lub rodziny,

Proszę wymienić inne ważne dla Pa

A teraz proszę zaznaczyć tylko jedno
wpływa na Pana/Panią:

Nie powstr

Powstrzymuje m

Powstrzymuje mnie od

Powstrzymuje mnie od

Dziękujemy za wypełnienie tego kwestiona
wszystkie pytania.

Źródło: Trościanko-Wilk 2019 [98].