Trimbow NEXThaler® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, wrzesień 2024 (aktualizacja marzec 2025)

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Konsultacje

[redacted]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

[redacted]

Informacje dodatkowe

Dokument poprawiony i zaktualizowany w związku z pismem AOTMiT OT.423.0.3.2025.4.JSi z dnia 7 marca 2025 r.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **4**

Streszczenie **6**

1 Cel analizy **8**

2 Problem zdrowotny **9**

2.1 Definicja problemu zdrowotnego 9

2.2 Etiologia i patogeneza 9

2.2.1 Czynniki rozwoju POChP 9

2.2.2 Mechanizm uszkodzeń płuc w POChP 11

2.2.3 Niedrożność przepływu powietrza 12

2.2.4 Ograniczenie przepływu powietrza 12

2.2.5 Przyczyny zaostrzeń w przebiegu POChP 12

2.3 Rozpoznawanie 13

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 17

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą 17

2.6 Aktualne postępowanie medyczne 19

2.6.1 Cel leczenia 19

2.6.2 Leczenie farmakologiczne 21

2.6.3 Niezaspokojone potrzeby w leczeniu stabilnej POChP 27

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne 29

2.8 Wybór populacji docelowej 33

3 Interwencja **34**

3.1 Charakterystyka interwencji 34

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii 35

3.1.2 Zarejestrowane wskazania 35

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania 35

3.1.4 Mechanizm działania 35

3.1.5 Przeciwwskazania 36

3.1.6 Przedawkowanie 36

3.1.7 Działania niepożądane 36

3.1.8 Kompetencje personelu medycznego 39

3.2 Status refundacyjny w Polsce 39

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla Trimbow NEXThaler® 40

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla Trimbow NEXThaler® 41

3.5 Rekomendacje refundacyjne 42

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT 42

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych 42

4 Technologie opcjonalne 46
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania 46
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce 46
4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów 50
4.3.1 Zarejestrowane wskazania 51
4.3.2 Dawkowanie i sposób podania 51
4.3.3 Mechanizm działania 51
4.3.4 Przeciwwskazania 52
4.3.5 Przedawkowanie 52
4.3.6 Działania niepożądane 52
4.3.7 Kompetencje personelu medycznego 55
5 Efekty zdrowotne 56
6 Rodzaj i jakość dowodów 58
7 Podsumowanie 59
Spis rysunków 60
Spis tabel 61
Bibliografia 62

Wykaz skrótów i akronimów

AATD	niedobór alfa-1 antytrypsyny (ang. alpha-1 antitrypsin deficiency)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group
BAI	MDI uruchamiane oddechem (ang. *breath-actuated MDIs*)
BDB	dipropionian beklometazonu
BOLD	The Burden of Obstructive Lung Diseases
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAT	test CAT (ang. *COPD Assessment Test*)
CCQ	Kwestionariusz kliniczny POChP (ang. *Clinical COPD Questionnaire*)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. *confidence interval*)
DALY	Wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. *disability adjusted life-years*)
DL_{CO}	badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach (ang. *diffusion lung capacity for carbon monoxide*)
DPI	inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*)
FEV_1	natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. *forced expiratory volume*)
FF	dwuwodny fumaran formoterolu
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*)
G	glikopironium
G-BA	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
GOLD	Globalna strategia zapobiegania, diagnozy i leczenia POChP (ang. *global strategy for prevention, diagnosis and management of copd*)
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Francuska agencja HTA - Haute Authorite de Sante
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
ICS	wziewne kortykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroid*)
IQWIG	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LABA	długo działające beta-mimetyki (ang. *long-acting beta-agonist*)
LAMA	długo działające leki antymuskarynowe (ang. *long-acting muscarinic antagonists*)
MDI	inhalatory ciśnieniowe dozujące (ang. *metered dose inhaler*)
mMRC	Kwestionariusz nasilenia duszności (ang. *Medical Research Council*)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence

NIHR	Brytyjski narodowy instytut badawczy - National Institute for Health Research
PBS	Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. population, intervention, comparison, outcomes, study)
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*)
RSS	Schemat podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)
SABA	krótko działający lek rozszerzający oskrzela - beta-mimetyk (ang. *short-acting b2-agonists)*
SAMA	krótko działający lek rozszerzający oskrzela antymuskarynowy (ang. *short-acting muscarinic antagonists*)
SGRQ	kwestionariusz układu oddechowego św. Jerzego (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*)
SMI	inhalator mgiełkowy (ang. *soft mist inhalers*)
VHC	zaworowa komora przytrzymująca (ang. *valved holding chamber*)
YLD	Lata życia spędzone w stanie niepełnosprawności (ang. *years lived with disability*)
YLL	Utracone lata życia (ang. *years of life lost*)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych Trimbow NEXThaler® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium 88/5/9 µg) w leczeniu dorosłych pacjentów 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.

Problem zdrowotny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to heterogenna choroba płuc charakteryzująca się przewlekłymi objawami ze strony układu oddechowego (duszność, kaszel, wytwarzanie plwociny i/lub zaostrzenia) wynikającymi z nieprawidłowości w drogach oddechowych (zapalenie oskrzeli, zapalenie oskrzelików) i/lub pęcherzyków płucnych (rozedma płuc), które powodują utrzymującą się, często postępująca, niedrożność przepływu powietrza [GOLD 2024, Celli 2022].

Epidemiologia

Dane epidemiologiczne dla Polski oszacowano w oparciu o Mapy potrzeb zdrowotnych na temat przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, które raportują dane za 2019 r. [Mapy potrzeb zdrowotnych]. Zgodnie z tymi danymi, zapadalność na POChP wyniosła 94 464,15 (245,8/100 000), natomiast rozpowszechnienie wynosiło 1 430 280,50 (3 721,4/100 000) i odnotowano 10 259,31 (26,7/100 000) zgonów związanych z tą chorobą.

Metody leczenia

Chorzy na POChP powinni mieć indywidualnie dobierane leczenie w oparciu o nasilenie objawów i ryzyko zaostrzeń. Leczenie można eskalować/deeskalować w zależności od obecności dominujących objawów (cech uleczalnych), takich jak duszność i ograniczenie wysiłku fizycznego, oraz ciągłego występowania zaostrzeń podczas leczenia podtrzymującego. Do podstawowych leków należą LAMA - długo działające leki antymuskarynowe (ang. long-acting muscarinic antagonists), LABA - długo działające beta-mimetyki (ang. long-acting beta-agonist), oraz u cześci pacjaneów również ICS - wziewne glikokortykosteroidy (ang. inhaled corticosteroid). Połączenia LABA+LAMA+ICS jest zalecany pacjentom z grupy E wg GOLD ze współpistniejąca eozynofilią.

Sytuacja refundacyjna

W chwili obecnej lek Trimbow NEXThaler® nie jest refundowany. Rerundowany jest preparat Trimbow® w postaci aerozolu inhalacyjnego (pMDI).

Zakres wskazań objętych refundacją to:

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

Schemat PICOS

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

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci 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
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi Trimbow NEXThaler® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 88/5/9 µg) (proszek do inhalacji);
- (C) komparatory, do których należy:
    - Trimbow® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 87/5/9 µg) (aerozol inhalacyjny);
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
    - z zakresu skuteczności klinicznej:

      zmiana FEV_1;

      średnie zużycie leków ratunkowych;
    - z zakresu bezpieczeństwa:

      zdarzenia niepożądane;

      ciężkie zdarzenia niepożądane;

      zdarzenia niepożądane, które skutkowały przerwaniem badania.
- (S) typ badań, tj.:
    - Opracowania pierwotne:

      randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne.
    - Opracowania wtórne:

      przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.
    - Badania efektywności praktycznej:

      jakiekolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych Trimbow NEXThaler® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 88/5/9 µg) w leczeniu dorosłych pacjentów 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.

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

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

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to heterogenna choroba płuc charakteryzująca się przewlekłymi objawami ze strony układu oddechowego (duszność, kaszel, wytwarzanie plwociny i/lub zaostrzenia) wynikającymi z nieprawidłowości w drogach oddechowych (zapalenie oskrzeli, zapalenie oskrzelików) i/lub pęcherzyków płucnych (rozedma płuc), które powodują utrzymującą się, często postępująca, niedrożność przepływu powietrza [GOLD 2024, Celli 2022].

2.2 Etiologia i patogeneza

POChP jest końcowym rezultatem złożonych, kumulujących się i dynamicznych interakcji gen-środowisko w ciągu całego życia, które mogą uszkodzić płuca i/lub zmienić ich normalne procesy rozwojowe lub starzenie się. Zrozumienie związków i interakcji pomiędzy podłożem genetycznym (G) i różnorodnymi czynnikami ryzyka środowiskowego (E) w ciągu życia (T) wymaga dalszych badań. Niedawno zaproponowano termin GETomics w celu zilustrowania złożonej i dynamicznej serii interakcji między genetyką a środowiskiem na przestrzeni czasu. Zgodnie z propozycją GETomics końcowy wynik danej interakcji GxE zależy nie tylko od G i E, ale także na T, określany zarówno na podstawie wieku, w którym zachodzi dana interakcja (rozwój vs. starzenie się), jak i wcześniejszej historii interakcji GxE, z którymi dana osoba spotkała się wcześniej w swoim życiu (pamięć biologiczna) [GOLD 2024, Agustí 2022a].

2.2.1 Czynniki rozwoju POChP

- **Czynniki ryzyka środowiskowego**
    - **Palenie papierosów**

U palaczy papierosów częściej występują objawy ze strony układu oddechowego i zaburzenia czynności płuc, występuje większe roczne tempo spadku FEV_1 i większa śmiertelność z powodu POChP w porównaniu z osobami niepalącymi [GOLD 2024, Kohansal 2009]. Jednak u mniej niż 50% nałogowych palaczy rozwija się POChP [GOLD 2024, Rennard 2006]. Inne rodzaje tytoniu [GOLD 2024, Raad 2011, She 2014, Gunen 2016], marihuana [GOLD 2024, Tan 2009] oraz bierne palenie [GOLD 2024, Chen 2023] również są czynnikami ryzyka POChP.

    - **Narażenie na biomasę**

Drewno, odchody zwierzęce, pozostałości pożniwne i węgiel, zwykle spalane w otwartym ogniu lub słabo działających piecach, mogą prowadzić do bardzo wysokiego poziomu zanieczyszczenia powietrza w gospodarstwach domowych w krajach o niskich i średnich dochodach [GOLD 2024, Orozco-Levi 2006]. Narażenie gospodarstw domowych na zanieczyszczenia powietrza wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju POChP [GOLD 2024, Mortimer 2022].

    - **Narażenie zawodowe**

Narażenie zawodowe, w tym organiczne i nieorganiczne pyły, środki chemiczne i opary, jest niedocenianym środowiskowym czynnikiem ryzyka POChP [GOLD 2024, Eisner 2010, Paulin

2015].U osób narażonych na wdychanie dużych dawek pestycydów częściej występują objawy ze strony układu oddechowego i niedrożność dróg oddechowych. i POChP [GOLD 2024, Lytras 2018, Faruque 2021].

- **Zanieczyszczenie powietrza**

Zanieczyszczenie powietrza jest główną światową, przyczyną POChP, odpowiedzialną za około 50% przypisanego ryzyka POChP w krajach o niskich i średnich dochodach [GOLD 2024, VizHub 2024]. U osób nigdy nie palących zanieczyszczenie powietrza jest głównym znanym czynnikiem ryzyka POChP [GOLD 2024, GBD 2020]. Zła jakość powietrza wynikająca z zanieczyszczenia powietrza zwiększa także ryzyko zaostrzeń POChP, hospitalizacji i śmiertelności [GOLD 2024,Li 2016, Ross 2023].

- **Czynniki genetyczne**

Zaobserwowano istotne rodzinne ryzyko wystąpienia obturacji dróg oddechowych u osób palących i będących rodzeństwem pacjentów z ciężką POChP [GOLD 2024, McCloskey 2001], co sugeruje, że genetyka (w połączeniu ze środowiskowymi czynnikami ryzyka) może wpływać na tę podatność. Najlepiej udokumentowanym genetycznym czynnikiem ryzyka POChP są mutacje w genie SERPINA1, które prowadzą do dziedzicznego niedoboru α-1-antytrypsyny [GOLD 2024, Stoller 2005], głównego krążącego inhibitora proteaz serynowych. Do chwili obecnej zidentyfikowano setki wariantów genetycznych związanych z obniżoną funkcją płuc i ryzykiem POChP, w tym geny kodujące metaloproteinazę macierzy 12, S-transferazę glutationową, alfa-nikotynowy receptor acetylocholiny i białko oddziałujące z hedgehog [GOLD 2024, Hunninghake 2009, Ding 2019]. Jednak indywidualna wielkość ich efektu jest niewielka [Gold 2024, Cho 2022] i nie jest pewne, czy geny te są bezpośrednio odpowiedzialne za POChP, czy też są jedynie markerami innych genów przyczynowych [GOLD 2024].

- **Trajektorie czynności płuc: rozwój i starzenie się**

Prawidłowy przebieg czynności płuc może zostać zmieniony przez procesy zachodzące w czasie ciąży, porodu, dzieciństwa i dojrzewania, które wpływają na wzrost płuc (a zatem szczytową czynność płuc) i/lub procesy skracające fazę plateau i/lub przyspieszające fazę starzenia (a zatem przyspieszające normalne tempo pogarszania się czynności płuc wraz z wiekiem) [GOLD 2024, Augusti 2019] np. (mała masa urodzeniowa, czynniki niekorzystne w dzieciństwie, wiek, dysanapsis).

- **Astma i nadreaktywność dróg oddechowych**

Astma może być także czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłej obturacji dróg oddechowych i POChP [GOLD 2024, Silva 2004] .

- **Przewlekłe zapalenie oskrzeli**

Przewlekłe zapalenie oskrzeli jest częstym, ale zmiennym schorzeniem u pacjentów z POChP [GOLD 2024, de Oca 2012].

- **Infekcje**

Ciężkie infekcje dróg oddechowych u dzieci powiązano z pogorszeniem czynności płuc i nasileniem objawów ze strony układu oddechowego w wieku dorosłym [GOLD 2024, De Marco 2011]. Przewlekła infekcja oskrzeli, szczególnie wywołana przez Pseudomonas aeruginosa, została powiązana z przyspieszonym spadkiem FEV_1 [GOLD 2024, Martinez-Garcia 2022]. Gruźlica oraz zakażenie wirusem HIV są również czynnikami ryzyka POChP [GOLD 2024].

- **Płeć**

Dane z krajów rozwiniętych wykazały, że częstość występowania POChP jest prawie taka sama u mężczyzn i kobiet, co prawdopodobnie odzwierciedla zmieniające się wzorce palenia tytoniu [GOLD 2024, Landis 2012]. Choć są one kontrowersyjne, niektóre badania sugerują, że kobiety mogą być bardziej podatne na szkodliwe skutki palenia niż mężczyźni, co prowadzi do poważniejszych chorób w przypadku równoważnej ilości wypalonych papierosów [GOLD 2024].

- **Status społeczno-ekonomiczny**

Ubóstwo jest konsekwentnie powiązane z obturacją dróg oddechowych [GOLD 2024, Townend 2017], a niższy status społeczno-ekonomiczny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju POChP [GOLD 2024, Beran 2015, Gershon 2011].

2.2.2 Mechanizm uszkodzeń płuc w POChP

- **Zmiany zapalne**

POChP charakteryzuje się zwiększoną liczbą makrofagów w obwodowych drogach oddechowych, miąższu płuc i naczyniach płucnych, wraz ze zwiększoną liczbą aktywowanych neutrofili i zwiększoną liczbą limfocytów [GOLD 2024, Barnes 2016]. U niektórych pacjetów z POChP przebieg zapalny charakteryzuje się zwiększoną liczbą eozynofilów i komórek ILC2 [GOLD 2024, GINA 2017].

Stres oksydacyjny może również przyczyniać się do rozwoju POChP [GOLD 2024, Barnes 2016, Domej 2014].

- **Zmiany strukturalne**

U pacjentów z POChP występuję brak równowagi w płucach pomiędzy proteazami pochodzącymi z komórek zapalnych i nabłonkowych, które rozkładają składniki tkanki łącznej, a antyproteazami, które równoważą to działanie [GOLD 2024, Stockley 1999].

U pacjentów z POChP i u bezobjawowych palaczy odnotowano zwłóknienie okołooskrzelowe i zmętnienia śródmiąższowe [GOLD 2024]. Nadmierna produkcja czynników wzrostu może występować u palaczy i pacjentów z POChP [GOLD 2024, Churg 2006]. Zapalenie może poprzedzać rozwój zwłóknienia lub powtarzające się urazy samej ściany dróg oddechowych mogą prowadzić do nadmiernej produkcji tkanki mięśniowej i włóknistej [GOLD 2024, Rennard 2011].

Zmiany patofizjologiczne

- Utrudnienie przepływu powietrza i zatrzymanie gazów;
- Hiperinflacja;

- Zaburzenia wymiany gazowej w płucach;
- Nadciśnienie płucne;
- Zaostrzenie objawów ze strony układu oddechowego;
- Wielochorobowość [GOLD 2024].

2.2.3 Niedrożność przepływu powietrza

W POChP niedrożność przepływu powietrza jest spowodowana połączeniem choroby małych dróg oddechowych (która zwiększa opór dróg oddechowych) i zniszczenia miąższu (rozedma płuc, która zmniejsza normalny odrzut elastyczny miąższu płuc), których względny udział jest różny u poszczególnych osób. Przewlekły stan zapalny powoduje zmiany strukturalne, zwężenie małych dróg oddechowych, wysięk w świetle małych dróg oddechowych i zniszczenie miąższu płuc, co prowadzi do utraty przyczepów pęcherzykowych do małych dróg oddechowych i zmniejszenia odrzutu sprężystego płuc. Z kolei zmiany te zmniejszają zdolność dróg oddechowych do pozostania otwartymi podczas wydechu. Utrata małych dróg oddechowych może również przyczyniać się do niedrożności przepływu powietrza i dysfunkcji śluzowo-rzęskowej [GOLD 2024, McDonough 2011].

2.2.4 Ograniczenie przepływu powietrza

Nieprawidłowości strukturalne w drogach oddechowych, pęcherzykach płucnych i krążeniu płucnym u pacjentów z POChP zmieniają normalny rozkład wentylacji i perfuzji. Jest to główny mechanizm nieprawidłowej wymiany gazowej w płucach, skutkujący różnym stopniem hipoksemii tętniczej, bez hiperkapnii lub z nią [GOLD 2024, McDonough 2011]. Rzadko zmniejszona wentylacja może być również spowodowana zmniejszonym napędem wentylacyjnym (np. środkami uspokajającymi i nasennymi), powodując hiperkapnię oddechową niewydolność i kwasicę [GOLD 2024, Rodriguez-Roisin 2009]. Zniszczenie miąższu spowodowane rozedmą płuc prowadzi również do zmniejszenia zdolności dyfuzyjnej płuc. Wymiana gazowa w płucach pogarsza się w miarę postępu choroby [GOLD 2024].

2.2.5 Przyczyny zaostrzeń w przebiegu POChP

Zaostrzenia u pacjentów z POChP mogą być spowodowane wieloma różnymi czynnikami (pojedynczo lub w połączeniu), w tym infekcjami dróg oddechowych bakteryjnymi lub wirusowymi (które mogą współistnieć), zanieczyszczeniami środowiska lub nieznanymi czynnikami. Podczas zaostrzeń obserwuje się wzmożenie stanu zapalnego dróg oddechowych i ogólnoustrojowego, zwiększone zatrzymywanie gazów i hiperinflację przy zmniejszonym przepływie wydechowym, co odpowiada zwiększonej duszności [GOLD 2024, Parker 2005]

i pogorszeniu nieprawidłowości wentylacja-perfuzja, które mogą skutkować hipoksemią tętniczą z hiperkapnią lub bez [GOLD 2024, Babera 1997]. Inne stany, takie jak między innymi zapalenie płuc, niewydolność płuc i/lub serca, mogą imitować lub pogarszać zaostrzenie POChP i należy je wziąć pod uwagę w klinicznym leczeniu tych epizodów [GOLD 2024, Celli 2021].

2.3 Rozpoznawanie

Rozpoznanie POChP należy rozważyć u każdego pacjenta, u którego występuje duszność, przewlekły kaszel lub plwocina i/lub narażenie na czynniki ryzyka choroby w wywiadzie (Tab. 1). W tym kontekście do postawienia diagnozy niezbędne jest badanie spirometryczne – stosunek FEV_1/FVC <0,70 (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) wskazuje na trwałe ograniczenie przepływu powietrza, a zatem i POChP [GOLD 2024, Buist 2007].

Tab. 1. Wskaźniki kliniczne umożliwiające rozważenie rozpoznania POChP [GOLD 2024].

Duszność	Postępująca w czasie
	Pogorszająca się w trakcie ćwiczeń
	Trwała
Nawracający świszczący oddech	
Chroniczny kaszel	Może mieć charakter przerywany i może być nieproduktywny
Nawracające infekcje dróg oddechowych	
Historia czynników ryzyka	Dym tytoniowy
	Dym z domowych kuchenek i pieców grzewczych
	Pyły, opary, dymy, gazy i inne chemikalia występujące w miejscu pracy
	Czynniki indywidualne (np. czynniki genetyczne, nieprawidłowości rozwojowe, niska waga urodzenia, infekcje dróg oddechowych w wieku dziecięcym, wcześniactwo itd.)

Ocena wstępna [GOLD 2024]:

- spirometria – badanie konieczne do rozpoznania i podstawowe w monitorowaniu POChP. Wg wytycznych GOLD kryterium rozpoznania POChP jest wartość wskaźnika FEV_1/FVC po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela na poziomie 0,7. Na podstawie wskaźnika FEV_1 klasyfikuje się ciężkość obturacji;

Tab. 2. Klasyfikacja nasilenia ograniczenia przepływu powietrza w POChP (w oparciu o FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) [GOLD 2024].

Stopień ograniczenia przepływu powietrza	Nasilenie	Klasyfikacja
$FEV_1 \geq 80\%$ wn.	lekka	GOLD 1
$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ wn.	umiarkowana	GOLD 2
$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ wn.	ciężka	GOLD 3
$FEV_1 < 30\%$ wn.	bardzo ciężka	GOLD 4

Ponieważ istnieje jedynie słaba korelacja między nasileniem obturacji dróg oddechowych, a objawami odczuwanymi przez pacjenta lub pogorszeniem jego stanu zdrowia, konieczna jest formalna ocena objawów przy użyciu zwalidowanych kwestionariuszy.

- Charakter i wielkość obecnych objawów;
    - Kwestionariusz nasilenia duszności (ang. *Medical Research Council* (mMRC)) był pierwszym kwestionariuszem opracowanym do pomiaru duszności, która jest kluczowym objawem u wielu pacjentów z POChP, chociaż często jest

nierozpoznawana. Warto zauważyć, że wynik mMRC dobrze wiąże się z innymi wielowymiarowymi miernikami stanu zdrowia i przewiduje przyszłe ryzyko śmiertelności.

- Najbardziej wszechstronne kwestionariusze stanu zdrowia dotyczące konkretnej choroby, takie jak kwestionariusz przewlekłej choroby układu oddechowego (CRQ) i kwestionariusz układu oddechowego św. Jerzego (SGRQ) są ważnymi narzędziami badawczymi, ale są zbyt skomplikowane, aby można je było stosować w rutynowej praktyce.
- Test CAT (ang. *COPD Assessment Test)* to 8-elementowy kwestionariusz oceniający stan zdrowia pacjentów z POChP. Daje wyniki w zakresie od 0 do 40, wynik ≥10 wskazuje na duże nasilenie objawów.
- Test CCQ (ang. *Clinical COPD Questionnaire*) wyniki >1—1,5 wskazują na duże nasilenie objawów.
- W raporcie GOLD 2023 zaproponowano dalszą ewolucję narzędzia oceny łączonej ABCD, które uwzględniało kliniczne znaczenie zaostrzeń, niezależnie od poziomu objawów u pacjenta. przedstawia tę propozycję. Grupy A i B pozostały niezmienione, ale grupy C i D połączono w jedną grupę nazwaną „E", aby podkreślić kliniczne znaczenie zaostrzeń.

Tab. 3. Narzędzie ABE oceny stanu chorych na POChP [GOLD 2024].

Ocena objawów i historii zaostrzeń		Ocena objawów (jedna ze skal)	
		mMRC 0-1 CAT<10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10
Historia zaostrzeń	0 lub 1 (nieprowadzące do hospitalizacji)	A	B
	≥ 2 lub ≥ 1 prowadzące do hospitalizacji	E	

- Występowanie w przeszłości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń;
- Liczba eozynofili we krwi;
- Obecność i rodzaj innych chorób (wielochorobowość).

Badania dodatkowe [GOLD 2024]:

- **Badania fizjologiczne**
  - objętość płuc - u pacjentów z POChP od wczesnych stadiów choroby występuje zatrzymywanie gazów (zwiększenie objętości zalegającej), a w miarę pogłębiania się obturacji dróg oddechowych dochodzi do hiperinflacji statycznej (zwiększenia całkowitej pojemności płuc), szczególnie podczas wysiłku fizycznego (hiperinflacja dynamiczna). Zmiany te można udokumentować pletyzmografią ciała lub, mniej dokładnie, pomiarem objętości płuc metodą rozcieńczenia helu;
  - badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach — zmniejszenie DL_{CO} w zaawansowanej rozedmie; pomocne u chorych z dusznością, która wydaje się nieproporcjonalna do stopnia obturacji dróg oddechowych;

- pulsoksymetrię można stosować do oceny nasycenia krwi tętniczej tlenem i potrzeby dodatkowej tlenoterapii. Jeżeli nasycenie krwi tętniczej obwodowej tlenem wynosi ≤ 92%, należy zmierzyć gazometrię krwi tętniczej ze względu na niedoskonałą korelację pomiędzy nasyceniem krwi tętniczej wykrytym za pomocą pulsoksymetrii w porównaniu z gazometrią krwi tętniczej;
- ocena tolerancji wysiłku, która koreluje z ogólnym stanem zdrowia i rokowaniem:

  - testy marszowe — np. test 6-minutowego marszu lub wahadłowy test marszowy (stopniowany lub wytrzymałościowy);

  - sercowo-płucną próbę wysiłkową z użyciem bieżni lub cykloergometru;

  -monitorowanie aktywności za pomocą akcelerometrów lub innych urządzeń.

- **Badania obrazowe**
  - zdjęcie RTG klatki piersiowej nie jest przydatne do ustalenia rozpoznania POChP, ale służy do ustaleniu obecności istotnych chorób współistniejących. Zmiany radiologiczne związane z POChP mogą obejmować objawy nadmiernego rozdęcia płuc (spłaszczenie przepony i zwiększenie objętości zamostkowej przestrzeni powietrznej), nadmierną przezroczystość płuc i szybkie zwężanie się znamion naczyniowych;
  - tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości jest pomocna w przypadku wątpliwości diagnostycznych, pozwala rozpoznać typ rozedmy, nasilenie i lokalizację zmian rozedmowych, wykryć towarzyszące rozstrzenie oskrzeli oraz służy do diagnostyki chorób współistniejących;
  - Zmiany sugerujące miąższowe zwłóknienie płuc lub stan zapalny są częste w obrazach CT klatki piersiowej zarówno u palaczy, jak i osób niepalących i zostały nazwane śródmiąższowymi nieprawidłowościami płuc, gdy zostały wykryte przypadkowo u pacjentów bez rozpoznanej śródmiąższowej choroby płuc.
- **Inne badania**
  - badania w kierunku niedoboru α1-antytrypsyny — u chorych na POChP żyjących na obszarach o częstym występowaniu AATD, w wieku <45 lat lub z silnie obciążającym wywiadem rodzinnym;
  - wyniki złożone - kilka zmiennych identyfikuje pacjentów o podwyższonym ryzyku zgonu, w tym FEV_1, tolerancję wysiłku ocenianą na podstawie przebytego dystansu lub maksymalnego zużycia tlenu, utratę masy ciała i zmniejszenie utlenowania krwi tętniczej;
  - liczba eozynofili we krwi (≥ 300 komórek/µl) umożliwia identyfikację pacjentów z POChP obarczonych większym ryzykiem zaostrzeń i z większym prawdopodobieństwem odnoszących korzyść z leczenia zapobiegawczego wziewnymi kortykosteroidami;

- cechę podlegającą leczeniu definiuje się jako „cel terapeutyczny identyfikowany na podstawie fenotypów lub endotypów za pomocą zwalidowanego biomarkera".

Rozpoznanie różnicowe [GOLD 2024]

U niektórych pacjentów z POChP wyraźne odróżnienie od astmy przy użyciu obecnych technik obrazowania i badań fizjologicznych jest trudne, ponieważ te dwie choroby mają wspólne cechy i objawy kliniczne [GOLD 2024, Agusti 2022]. Większość innych potencjalnych rozpoznań różnicowych jest łatwiejsza do odróżnienia od POChP (Tab. 4).

Tab. 4. POChP i rozpoznanie różnicowe.

Diagnoza	Główne elementy charakterystyki
POChP	Objawy powoli postępujące Palenie tytoniu w przeszłości lub inne czynniki ryzyka
Astma	Początek w młodym wieku (często w dzieciństwie) Różnice w objawach z dnia na dzień Pogorszenie objawów w nocy/wczesnym rankiem Obecność alergii, nieżytu nosa lub egzemy Występowanie astmy w rodzinie Zmienna przeszkoda w przepływie powietrza
Zastoinowa niewydolność serca	Prześwietlenie wskazuje powiększenie sylwetki serca, odmę płucną Badania czynności płuc wskazują na ograniczenie objętości, nie przepływu powietrza
Rozstrzenie oskrzeli	Duże ilości ropnej wydzieliny Często związane z infekcją bakteryjną Rozszerzenie oskrzeli na zdjęciu RTG/HRCT
Gruźlica	Początek w dowolnym wieku Prześwietlenie wykazuje zajęcie płuc Potwierdzenie mikrobiologiczne Duże lokalne rozpowszechnienie gruźlicy
Zarostowe zapalenie oskrzelików	Początek w młodszym wieku, szczególnie u osób niepalących Obserwowany po przeszczepie płuca lub szpiku kostnego Badanie metodą tomografii komputerowej wykonane podczas wydechu wskazuje na ognisko hipodensyjne
Rozlane zapalenie oskrzelików	Obserwowane głównie o osób pochodzenia azjatyckiego Większość chorych to niepalący mężczyźni Obecność przewlekłego zapalania zatok u niemal wszystkich chorych Obecność rozsianych, niewielkich zmian o charakterze guzków w płucach na zdjęciu RTG

Powyższe czynniki są charakterystyczne dla poszczególnych chorób, ale nie zawsze występują. Np. u osoby, która nigdy nie paliła, może rozwinąć się POChP.

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

POChP jest chorobą postępującą, zwłaszcza gdy trwa narażenie na czynniki uszkadzające płuca (przede wszystkim dym tytoniowy), i może mieć różny przebieg. Większość chorych podaje w wywiadach wieloletnie palenie tytoniu. Zaprzestanie palenia na każdym etapie rozwoju POChP zwalnia tempo utraty czynności płuc. U znacznego odsetka chorych na POChP rozpoznaną na podstawie kryterium spirometrycznego nie ma objawów klinicznych [Pierzchała 2023].

Objawy podmiotowe: przewlekły kaszel, występujący okresowo lub codziennie, często przez cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy; przewlekłe odkrztuszanie plwociny, największe po przebudzeniu; duszność, zwykle codzienna, początkowo wysiłkowa, nasilająca się z upływem czasu, wreszcie spoczynkowa. W przeciwieństwie do astmy objawy te zwykle wykazują niewielkie wahania nasilenia w ciągu dnia i z dnia na dzień. Chorzy na ciężką POChP mogą się skarżyć na łatwe męczenie się, utratę łaknienia, chudnięcie oraz pogorszenie nastroju lub inne objawy depresji bądź lęku [Pierzchała 2023].

Objawy przedmiotowe: zależą od stopnia zaawansowania choroby (we wczesnym okresie POChP mogą nie występować, zwłaszcza w czasie spokojnego oddychania) i od przewagi zapalenia oskrzeli (świsty, furczenia) lub rozedmy (w zaawansowanej rozedmie - wdechowe ustawienie klatki piersiowej [czasami klatka piersiowa beczkowata], zmniejszona ruchomość oddechowa przepony, wypuk nadmiernie jawny, ściszony szmer pęcherzykowy, wydłużony wydech, zwłaszcza nasilony). W ciężkiej POChP widoczne używanie dodatkowych mięśni oddechowych, zaciąganie międzyżebrzy podczas wdechu, wydech przez „zasznurowane usta", niekiedy sinica centralna, w przypadku rozwiniętego serca płucnego - objawy przewlekłej niewydolności prawokomorowej, z czasem kacheksja, zaburzenie czynności mięśni szkieletowych, depresja [Pierzchała 2023].

Zaostrzenia: ostre pogorszenie objawów ze strony układu oddechowego większe od normalnej ich zmienności z dnia na dzień, prowadzące do zmiany leczenia. Zwykle trwają 7-10 dni, ale nasilenie objawów może się utrzymywać znacznie dłużej (po 8 tyg. nawet 20% chorych czuje się gorzej niż przed zaostrzeniem). Wpływają negatywnie na przebieg POChP [Pierzchała 2023].

Powikłania: nadciśnienie płucne i niewydolność prawej komory serca, czerwienica wtórna, niedokrwistość choroby przewlekłej, kacheksja, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, depresja i zaburzenia lękowe, powikłania przewlekłej niewydolności oddechowej [Pierzchała 2023].

Rokowanie może poprawić głównie zaprzestanie palenia tytoniu. Zaostrzenia POChP zwiększają ryzyko zgonu. Główne przyczyny zgonu to choroby układu krążenia, rak płuca i niewydolność oddechowa [Pierzchała 2023].

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Istniejące dane dotyczące częstości występowania POChP są bardzo zróżnicowane ze względu na różnice w metodach badań ankietowych, kryteriach diagnostycznych i

podejściach analitycznych [GOLD 2024, Mathers 2006]. Warto zauważyć, że we wszystkich tych badaniach epidemiologicznych POChP definiowano wyłącznie na podstawie spirometrii. Najniższe szacunki dotyczące częstości występowania to te, które opierają się na samodzielnym zgłoszeniu przez lekarza diagnozy POChP lub stanu równoważnego. Na przykład większość danych krajowych pokazuje, że < 6% dorosłej populacji zostało poinformowanych, że cierpi na POChP [GOLD 2024, Halbert 2006]. Jest to prawdopodobnie odzwierciedleniem powszechnego niedostatecznego rozpoznawania i niezdiagnozowania POChP [GOLD 2024, Quach 2015].

Pojawiają się dane, które umożliwiają dokładniejsze oszacowanie częstości występowania POChP. Szereg przeglądów systematycznych i metaanaliz dostarcza dowodów na to, że częstość występowania POChP jest znacznie większa u palaczy i byłych palaczy w porównaniu z osobami niepalącymi, u osób w wieku ≥ 40 lat w porównaniu z osobami < 40 lat oraz u mężczyzn w porównaniu z kobietami [GOLD 2024]. W ramach latynoamerykańskiego projektu badania obturacyjnej choroby płuc (PLATINO) zbadano częstość występowania obturacji przepływu powietrza w drogach oddechowych po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela wśród osób w wieku ≥ 40 lat w jednym dużym mieście z każdego z pięciu krajów Ameryki Łacińskiej - Brazylii , Chile, Meksyk, Urugwaj i Wenezuela. Częstość występowania POChP wzrasta gwałtownie wraz z wiekiem, przy czym najwyższa częstość występowania występuje u osób w wieku > 60 lat. Częstość występowania w całej populacji wahała się od 7,8% w Meksyku do 19,7% w Montevideo w Urugwaju. Częstość występowania była znacznie wyższa u mężczyzn niż u kobiet [GOLD 2024, Menezes 2005], co kontrastuje z wynikami badań z miast europejskich, takich jak Salzburg w Austrii [GOLD 2024, Schirnhofer 2007]. Analizy bazy danych GBD sugerują ogólny wzrost częstości występowania POChP u kobiet, podczas gdy zmniejsza się ona u mężczyzn oraz w niektórych krajach Unii Europejskiej w latach 2001-2019 [GOLD 2024, Marshall 2022]. W programie BOLD zastosowano standaryzowaną metodologię obejmującą kwestionariusze oraz spirometrię przed i po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela, aby ocenić częstość występowania i ryzyko POChP na całym świecie u osób w wieku ≥ 40 lat [GOLD 2024]. Badanie BOLD wykazało, że ogólna częstość występowania POChP wynosi 11,8% (błąd standardowy (SE) 7,9) dla mężczyzn i 8,5% (SE 5,8) dla kobiet oraz znaczną częstość występowania POChP wynoszącą 3-11% wśród osób nigdy nie palących [GOLD 2024, Lamprecht 2011]. BOLD zbadało częstość występowania POChP w Afryce Północnej i Subsaharyjskiej oraz Arabii Saudyjskiej i uzyskał podobne wyniki [GOLD 2024]. Na podstawie BOLD i innych badań epidemiologicznych na dużą skalę szacuje się, że częstość występowania POChP na świecie wynosi 10,3% (95% przedział ufności (CI) 8,2%, 12,8%) [GOLD 2024, Adeloye 2015, Adeloye 2022]. Wraz ze wzrostem rozpowszechnienia palenia w krajach o niskich i średnich dochodach oraz starzeniem się populacji w krajach o wysokich dochodach, oczekuje się wzrostu częstości występowania POChP [GOLD 2024, Fallahzadeh 2022].

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest trzecią najczęstszą przyczyną zgonów na świecie, powodując 3,23 mln zgonów w 2019 r. Prawie 90% zgonów z powodu POChP u osób poniżej 70. roku życia ma miejsce w krajach o niskich i średnich dochodach [WHO 2023].

Niedostateczne rozpoznawanie i niedodiagnozowanie POChP zmniejsza dokładność danych dotyczących śmiertelności [GOLD 2024, Buist 2007, Duong 2013]. Ponadto niepewna jest również dokładność kodów rozpoznania POChP zarejestrowanych w administracyjnych bazach danych dotyczących zdrowia [GOLD 2024, Schneider 2005, Cooke 2011]. Chociaż

POChP jest często główną przyczyną śmierci, częściej jest wymieniana jako przyczynowa przyczyna zgonu lub całkowicie pomijana w akcie zgonu [GOLD 2024, Jensen 2006]. Ten wzrost umieralności związanej z POChP wynika głównie z rozwijającej się epidemii palenia; zmniejszona śmiertelność z powodu innych częstych przyczyn zgonów (np. choroby niedokrwiennej serca, chorób zakaźnych); starzenie się ludności świata, szczególnie w krajach o wysokich dochodach; oraz niedobór skutecznych terapii modyfikujących przebieg choroby. Na podstawie danych z badania GBD z 2017 r. oszacowano, że współczynnik zgonów związanych z POChP wyniósł 42/100 000 (4,72% zgonów ze wszystkich przyczyn) [GOLD 2024, Mathers 2006, GBD 2017].

Dane epidemiologiczne dla Polski oszacowano w oparciu o Mapy potrzeb zdrowotnych na temat przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, które raportują dane za 2019 r. [Mapy potrzeb zdrowotnych]. Zgodnie z tymi danymi, zapadalność na POChP wyniosła 94 464,15 (245,8/100 000), natomiast rozpowszechnienie wynosiło 1 430 280,50 (3 721,4/100 000) i odnotowano 10 259,31 (26,7/100 000) zgonów związanych z tą chorobą (Tab. 5).

Co więcej, POChP wiąże się z dużym obciążeniem, zarówno dla pacjenta, jak i jego opiekuna. Obciążenie chorobą wyrażone jako współczynnik DALY (ang. *disability adjusted life-years*), określający lata życia skorygowane niesprawnością szacuje się w Polsce na 262 633,75 (683,3/100 000). Lata życia spędzone w stanie niepełnosprawności (YLD, ang. *years lived with disability*) oszacowano na 93 152,27 (242,4/100 000), natomiast utracone lata życia (YLL, ang. *years of life lost*) na 169 481,48 (441,0/100 000) (Tab. 5).

Tab. 5. Mapy Potrzeb Zdrowotnych - dane za 2019 r.

	Wartości bezwzględne			Wartości na 100 000 os.		
	K	M	K + M	K	M	K + M
Epidemiologia						
zapadalność	36 946,85	57 517,30	94 464,15	186,4	309,1	245,8
chorobowość	644 360,31	785 920,19	1 430 280,50	3 250,1	4 223,4	3 721,4
zgony	3 748,91	6 510,40	10 259,31	18,9	35,0	26,7
Obciążenie chorobą						
DALY	101 916,99	160 716,76	262 633,75	514,1	863,7	683,3
YLD	45 587,03	47 565,24	93 152,27	229,,9	255,6	242,4
YLL	56 329,96	113 151,52	169 481,48	284,1	608,1	441,0

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

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

2.6.1 Cel leczenia

Celem leczenia POChP jest zmniejszenie objawów i przyszłego ryzyka. Aby ustalić postępowanie, u pacjentów z POChP należy ocenić stopień ciężkości obturacji dróg oddechowych, objawy, historię zaostrzeń, narażenie na czynniki ryzyka i choroby współistniejące [GOLD 2024].

Rys. 1. Cele leczenia POChP [GOLD 2024].



Rozwiniętej POChP nie można wyleczyć i konieczne jest przewlekłe leczenie do końca życia. Leczenie zależy głównie od ciężkości choroby i obejmuje [GOLD 2024]:

- Zidentyfikowanie i zmniejszenie narażenia na czynniki ryzyka:
    - zaprzestanie palenia;
    - unikanie zanieczyszczonego powietrza atmosferycznego oraz w gospodarstwach domowych;
    - zmniejszające narażenia na czynniki drażniące tj. pyły, opary, gazy w miejscu pracy;
    - przyjęcie szczepionki przeciw

      - grypie;

      - pneumokokom;

      - wirusowi syncytialnemu układu oddechowego;

      - błonicy, tężcowi i krztuścowi;

      - półpaścowi;

      - Covid-19;
- Leczenie farmakologiczne stabilnej POChP – opisane poniżej:
    - wstępne postępowanie farmakologiczne;
    - dalsze leczenie farmakologiczne;
- Niefarmakologiczne leczenie stabilnej POChP:
    - rehabilitacja pulmonologiczna;
    - edukacja, samozarządzanie i opieka integracyjna;
    - terapia tlenowa - długotrwałe podawanie tlenu zwiększa przeżycie u pacjentów z ciężką przewlekłą spoczynkową hipoksemią tętniczą.

Długotrwała tlenoterapia nie wydłuża czasu do śmierci, pierwszej hospitalizacji czy nie zapewnia trwałej korzyści w odniesieniu do któregokolwiek z mierzonych wyników u pacjentów ze stabilną POChP i umiarkowaną desaturacją tlenu tętniczego spoczynkową lub wywołaną wysiłkiem fizycznym. Spoczynkowe natlenienie na poziomie morza nie wyklucza rozwoju ciężkiej hipoksemii podczas podróży powietrznej;

- wspomaganie wentylacji - nieinwazyjna wentylacja dodatnimi ciśnieniami może poprawić przeżycie wolne od hospitalizacji u wybranych pacjentów po niedawnych hospitalizacjach, szczególnie u tych z wyraźną utrzymującą się w ciągu dnia hiperkapnią (PaCo2 > 53 mmHg). U pacjentów z ciężką przewlekłą hiperkapnią i hospitalizacją z powodu ostrej niewydolności oddechowej można rozważyć długotrwałą nieinwazyjną wentylację;

- Monitorowanie i kontrola - niezbędna jest rutynowa kontrola pacjentów z POChP. Nawet przy najlepszej dostępnej opiece zdrowotnej czynność płuc może z czasem się pogorszyć. Należy monitorować objawy, zaostrzenia i obiektywne pomiary obturacji dróg oddechowych, aby określić, kiedy należy zmodyfikować leczenie i zidentyfikować wszelkie powikłania i/lub choroby współistniejące, które mogą się pojawić;
- Opieka wspierająca, paliatywna, u kresu życia i hospicyjna;
- Terapia interwencyjna i chirurgiczna POChP - w wybranych grupach chorych wykonuje się wycięcie pęcherzy rozedmowych (bullektomia) oraz operacje zmniejszenia objętości płuc. Chorego należy uwzględnić w wykazie do przeszczepienia płuc, jeśli wskaźnik BODE wynosi > 7, FEV_1 wynosi < 15-20%, a w poprzednim roku wystąpiły u niego trzy lub więcej ciężkie zaostrzenia, jedno ciężkie zaostrzenie z hiperkapniczną niewydolnością oddechową lub umiarkowane do ciężkiego nadciśnienie płucne. U wybranych pacjentów z niejednorodną lub jednorodną rozedmą płuc i znaczną hiperinflacją oporną na zoptymalizowaną opiekę medyczną można rozważyć chirurgiczne lub bronchoskopowe metody zmniejszania objętości płuc (np. wewnątrzoskrzelowe zastawki jednokierunkowe, cewki płucne lub ablację termiczną);
- Leczenie zaostrzeń - celem leczenia zaostrzeń POChP jest minimalizacja negatywnych skutków obecnego zaostrzenia i zapobieganie rozwojowi kolejnych zdarzeń. W zależności od ciężkości zaostrzenia i/lub ciężkości choroby podstawowej, zaostrzenie można opanować. w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych. Ponad 80% zaostrzeń leczy się ambulatoryjnie za pomocą terapii farmakologicznych, w tym leków rozszerzających oskrzela, kortykosteroidów i antybiotyków.

2.6.2 Leczenie farmakologiczne

Farmakoterapia POChP koncentruje się obecnie na objawach i zaostrzeniach. Spadek FEV_1 uznano za substytut naturalnego przebiegu choroby. W tym kontekście przeprowadzono badania mające na celu ocenę, czy farmakoterapia może mieć wpływ na zmianę FEV_1 w czasie. Indywidualne badania kliniczne nie były wystarczająco rozstrzygające, aby wykazać, że farmakoterapia może zmniejszyć tempo spadku FEV_1. Jednakże przegląd systematyczny

łączący dane z 9 badań wykazał zmniejszenie szybkości spadku FEV_1 o 5,0 ml/rok u ramiona leczenia aktywnego w porównaniu z ramionami placebo. Różnica pomiędzy ramionami leczenia zawierającymi długo działający lek rozszerzający oskrzela a ramionami placebo wynosiła 4,9 ml/rok. Różnica pomiędzy ramionami leczenia zawierającymi wziewny kortykosteroid a ramionami otrzymującymi placebo wynosiła 7,3 ml/rok. Chociaż musimy zdawać sobie sprawę z potencjalnych korzyści farmakoterapii w zmniejszaniu tempa pogorszenia się czynności płuc, potrzebne są dalsze badania, aby dowiedzieć się, którzy pacjenci najprawdopodobniej na tym skorzystają. Wybór w ramach każdej klasy leków zależy od dostępności i kosztu oraz odpowiedzi klinicznej zrównoważonej działaniami niepożądanymi. Każdy schemat leczenia należy dostosować indywidualnie, ponieważ związek między nasileniem objawów, obturacją dróg oddechowych i nasileniem zaostrzeń może być różny u poszczególnych pacjentów [GOLD 2024].

2.6.2.1 Leki rozszerzające oskrzela i kortykosteroidy wziewne

Leki rozszerzające oskrzela to leki zwiększające FEV_1 i/lub zmieniające inne parametry spirometryczne. Działają poprzez zmianę napięcia mięśni gładkich dróg oddechowych, a poprawa przepływu wydechowego odzwierciedla poszerzenie dróg oddechowych, a nie zmiany odrzutu elastycznego płuc. Leki rozszerzające oskrzela zwykle zmniejszają dynamiczną hiperinflację w spoczynku i podczas wysiłku oraz poprawiają wydajność wysiłkową. Krzywe zależności odpowiedzi na dawkę leku rozszerzającego oskrzela (zmiana FEV_1) są stosunkowo płaskie w przypadku wszystkich klas leków rozszerzających oskrzela. Zwiększenie dawki beta2-agonisty lub leku przeciwcholinergicznego o rząd wielkości, zwłaszcza podawanego za pomocą nebulizatora, wydaje się zapewniać subiektywną korzyść w ostrych epizodac, ale niekoniecznie jest pomocne w przypadku stabilnej choroby. Leki rozszerzające oskrzela w POChP są najczęściej podawane regularnie, aby zapobiec lub złagodzić objawy. Toksyczność jest również zależna od dawki. Na ogół nie zaleca się regularnego stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela, dlatego tak jak leki złożone, w których skład wchodzą, zostały pominięte w poniższym zestawieniu. Zestawienie powszechnie stosowanych w leczeniu stabilnej POChP leków przedstawiono w Tab. 6 [GOLD 2024].

Tab. 6. Długo działające leki powszechnie stosowane w leczeniu POChP i ich stałe połączenia, w tym z kortykosteroidami wziewnymi [GOLD 2024].

Lek	Rodzaj inhalatora	Okres działania (h)	Status w Polsce†
Leki β2-adrenergiczne (LABA)			
Arformoterol	tylko nebulizator	12	Niedostępny
Formoterol	DPI i nebulizator	12	Refundowany
Indakaterol	DPI	24	Dostępny, refundowany tylko w połączeniu furoinianem mometazonu oraz z bromkiem glikopironium + furoinianem mometazonu

Lek	Rodzaj inhalatora	Okres działania (h)	Status w Polsce†
Olodaterol	SMI	24	Dostępny, refundowany tylko w połączeniu z tiotropium
Salmeterol	MDI i DPI	12	Refundowany
Leki przeciwcholinergiczne (LAMA)			
Bromek aklidyny	DPI i MDI	12	Dostępny, nierefundowany
Bromek glikopironium	DPI i roztwór	12-24	Refundowany (DPI)
Bromek tiotropium	DPI, SMI i MDI	24	Refundowany (DPI)
Bromek umeklidyniowy	DPI	24	Dostępny, refundowany tylko w połączeniu z wilanterolem oraz z flutykazonem i wilanterolem
Glikopironium	tylko nebulizator	24	Niedostępny
Revefenacin	tylko nebulizator	24	Niedostępny
Stałe połączenia LABA/LAMA			
Formoterol/bromek aklidyny	DPI	12	Dostępny, nierefundowany
Formoterol/bromek glikopironium	MDI	12	Dostępny, nierefundowany
Indakaterol/ bromek glikopironium	DPI	12-24	Refundowany
Olodaterol/tiotropium	SMI	24	Refundowany
Wilanterol/bromek umeklidyniowy	DPI	24	Refundowany
Stałe połączenia LABA/ICS			
Formoterol/beklometazon	MDI i DPI	12	Refundowany
Formoterol/budezonid	MDI i DPI	12	Refundowany
Formoterol/mometazon	MDI	12	Niedostępny
Salmeterol/flutykazon	DPI i MDI	12	Refundowany
Wilanterol/flutykazon	DPI	12	Dostępny, nierefundowany
Stałe połączenia LABA/LAMA/ICS			
Flutykazon/bromek umeklidyniowy/wilanterol	DPI	24	Refundowany
Beklometazon/formoterol/glikopironium	MDI i DPI	12	Refundowany, MDI
Budezonid/formoterol/glikopirolan	MDI	12	Refundowany

†W oparciu o Obwieszczenie MZ;
DPI — inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); MDI — inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *metered-dose inhalers*); SMI — inhalator mgiełkowy (ang. *soft mist inhaler*)

2.6.2.2 Terapia złożona

Terapia złożona z leków rozszerzających oskrzela, opartych na różnych mechanizmach działania może zwiększać działanie rozszerzające oskrzela przy mniejszym ryzyku zdarzeń niepożądanych w stosunku do terapii opartej na zwiększaniu dawki jednego leku. [Cazzola 2010, GOLD 2024].

Dowody wskazują, że [GOLD 2024]:

- LABA i LAMA znacząco poprawiają funkcję płuc; pozwalają na uzyskanie poprawy w zakresie duszności, stanu zdrowia; redukują liczbę zaostrzeń (klasa dowodów A);
- Rozpoczynając leczenie długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela, preferowaną opcją jest połączenie LAMA i LABA. U pacjentów z uporczywą dusznością, leczonych jednym długo działającym lekiem rozszerzającym oskrzela, należy zwiększyć leczenie do dwóch długo działających leków rozszerzających oskrzela (klasa dowodów A);
- Terapia złożona z LABA i LAMA pozwala na większą poprawę w zakresie FEV_1 i zredukowanie objawów w stosunku do monoterapii (klasa dowodów A);
- Terapia złożona z LABA i LAMA pozwala na większą redukcję zaostrzeń w stosunku do monoterapii (klasa dowodów B);
- Kombinacje można podawać jako pojedynczy inhalator lub wiele inhalatorów. Terapia jednym inhalatorem może być wygodniejsza i skuteczniejsza niż terapia wieloma inhalatorami;
- Nie zachęcamy do stosowania kombinacji LABA+ICS w POChP. Jeśli istnieje wskazanie do stosowania ICS, wykazano, że kombinacja LAMA+LABA+ICS jest lepsza od LABA+ICS i dlatego jest preferowanym wyborem;
- Potrójna terapia wziewna LABA+LAMA+ICS poprawia czynność płuc, objawy, stan zdrowia i redukuje zaostrzenia w porównaniu do LABA+ICS, LABA+LAMA lub LAMA (klasa dowodów A); Najnowsze dane sugerują korzystny wpływ potrójnej terapii wziewnej w porównaniu ze skojarzeniem LABA+LAMA w ustalonych dawkach na śmiertelność u pacjentów z objawową POChP, u których w wywiadzie występowały częste i/lub ciężkie zaostrzenia.

2.6.2.3 Algorytm leczenia

Chorzy na POChP powinni mieć indywidualnie dobierane leczenie w oparciu o nasilenie objawów i ryzyko zaostrzeń. Leczenie można eskalować/deeskalować w zależności od obecności dominujących objawów (cech uleczalnych), takich jak duszność i ograniczenie wysiłku fizycznego, oraz ciągłego występowania zaostrzeń podczas leczenia podtrzymującego [GOLD 2024].

2.6.2.3.1 Wstępne postępowanie farmakologiczne

Leczenia farmakologicznego POChP można rozpocząć w oparciu o zindywidualizowaną ocenę objawów i ryzyka zaostrzeń według schematu ABE, a także uwzględnienie liczby eozynofili we krwi. Jest to próba zapewnienia wskazówek klinicznych. Brak jest wysokiej jakości

dowodów naukowych, takich jak randomizowane badania kontrolowane, potwierdzających początkowe strategie leczenia farmakologicznego u pacjentów z nowo zdiagnozowaną POChP [GOLD 2024].

Grupa A

- Wszystkim pacjentom z grupy A powinien zostać zaproponowany lek rozszerzający oskrzela, wybrany na podstawie efektywności w zakresie duszności. Może to być lek krótko lub długo działający. Jeśli są dostępne i niedrogie, preferowanym wyborem są długo działające leki rozszerzające oskrzela, z wyjątkiem pacjentów z bardzo sporadyczną dusznością;
- Leczenie powinno być kontynuowane o ile stwierdzi się korzyść w zakresie kontroli objawów;

Grupa B

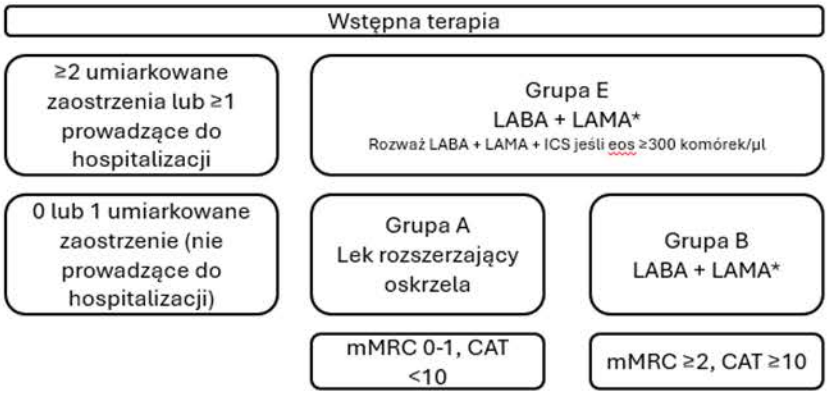
- Leczenie należy rozpocząć od kombinacji LABA+LAMA. W RCT wykazano, że u pacjentów z ≤ 1 umiarkowanym zaostrzeniem w roku poprzedzającym badanie i CAT™ ≥ 10 LABA+LAMA jest lepsza od LAMA w odniesieniu do kilku punktów końcowych. Pod warunkiem, że nie istnieją problemy dotyczące dostępności, kosztów i skutków ubocznych, zalecanym początkowym wyborem farmakologicznym jest LABA+LAMA;
- Jeśli skojarzenie LABA+LAMA nie zostanie uznane za właściwe, nie ma dowodów wskazujących na zalecanie jednej klasy długo działających leków rozszerzających oskrzela zamiast innej (LABA lub LAMA) w celu początkowego złagodzenia objawów w tej grupie pacjentów. Decyzje należy podejmować indywidualnie, w oparciu o odczucia pacjenta;
- U pacjentów z grupy B prawdopodobnie występują choroby współistniejące, które mogą nasilać objawy i wpływać na rokowanie. Należy zbadać te możliwości i, jeśli występują, leczyć je, stosując się do krajowych i międzynarodowych wytycznych;

Grupa E

- Przegląd systematyczny Cochrane i metaanaliza sieci porównująca podwójną terapię skojarzoną z monoterapią długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela wykazały, że kombinacja LABA + LAMA była najwyżej ocenianą terapią leczniczą pod względem zmniejszenia zaostrzeń POChP. Pod warunkiem, że nie istnieją problemy dotyczące dostępności, kosztów i skutków ubocznych, zalecanym początkowym wyborem farmakologicznym w grupie E jest LABA+LAMA;
- Nie zaleca się stosowania LABA+ICS w POChP. Jeżeli istnieją wskazania do stosowania wziewnego kortykosteroidu, wykazano, że LABA+LAMA+ICS jest skuteczniejszy od LABA+ICS i dlatego jest preferowanym wyborem;
- Rozważyć LABA+LAMA+ICS w grupie E, jeśli eos ≥ 300 komórek/µL. Wpływ ICS na zapobieganie zaostrzeniom jest powiązany z liczbą eozynofili we krwi;
- Jeśli u pacjentów z POChP współistnieje astma, należy ich leczyć jak pacjentów chorych na astmę. W takich okolicznościach użycie ICS jest obowiązkowe.

W celu natychmiastowego złagodzenia objawów wszystkim pacjentom należy przepisać doraźne leki rozszerzające oskrzela.

Rys. 2. Algorytm leczenia GOLD (wstępne postępowanie).



*Terapia pojedynczym inhalatorem może być skuteczniejsza niż wieloma; pojedyncze inhalatory poprawiają przestrzeganie leczenie.
Zaostrzenia oznaczają liczbę zaostrzeń w ciągu roku

2.6.2.3.2 Dalsze leczenie farmakologiczne

Odrębny algorytm przewidziano dla dalszego leczenia farmakologicznego, w którym postępowanie opiera się na dwóch kluczowych cechach, które można leczyć: utrzymywaniu się duszności i występowaniu zaostrzeń [GOLD 2024].

Duszność

- U pacjentów z utrzymującą się dusznością lub ograniczeniem wysiłku fizycznego podczas monoterapii lekiem rozszerzającym oskrzela zaleca się stosowanie dwóch długo działających leków rozszerzających oskrzela;
    - jeśli dodanie drugiego długo działającego leku rozszerzającego oskrzela nie złagodzi objawów, sugerujemy rozważenie zmiany inhalatora lub cząsteczek;
- Na każdym etapie należy badać przyczynę duszności (nie POChP) i zastosować odpowiednie leczenie. Jako przyczyny niewystarczającej odpowiedzi na leczenie należy uznać złą technikę stosowania inhalatora i nie przestrzeganie zaleceń. Warto pomyśleć także o rehabilitacji;

Zaostrzenia

- U pacjentów z utrzymującymi się zaostrzeniami podczas monoterapii lekiem rozszerzającym oskrzela zaleca się przejście na leczenie LABA+LAMA;
- U pacjentów, u których po terapii LABA+LAMA wystąpią dalsze zaostrzenia, sugerujemy eskalację do terapii LABA+LAMA+ICS. Korzystną odpowiedź po dodaniu ICS można zaobserwować przy liczbie eozynofili we krwi ≥ 100 komórek/µl, przy czym większa odpowiedź jest bardziej prawdopodobna w przypadku większej liczby eozynofilii;
- Jeśli u pacjentów leczonych LABA+LAMA+ICS (lub przy eos < 100 komórek/µl) nadal występują zaostrzenia, można rozważyć następujące opcje:

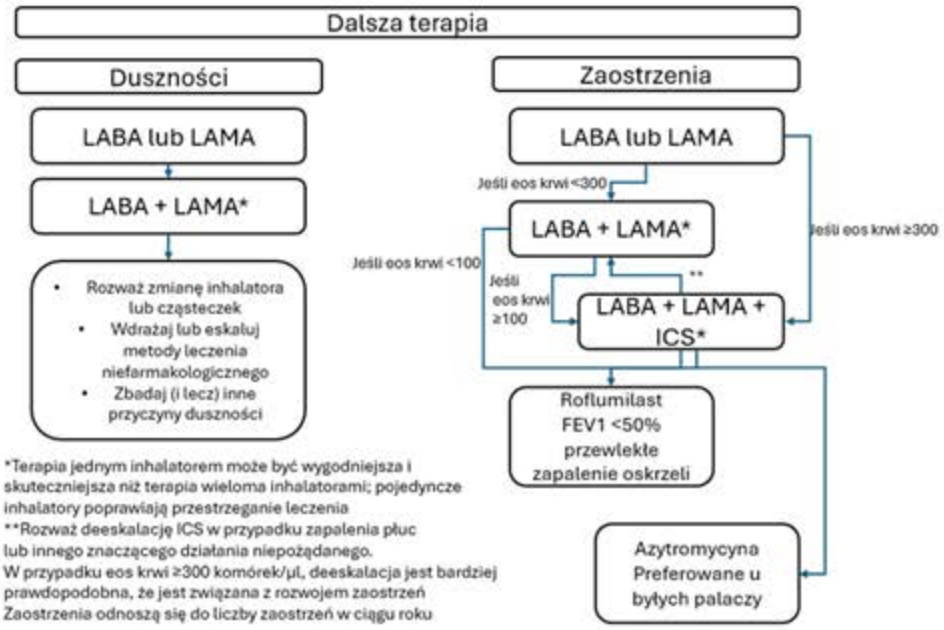
- dodać roflumilast;
- dodać makrolid;
- można rozważyć odstawienie ICS, jeśli rozwinie się zapalenie płuc lub inne poważne skutki uboczne;

Pacjenci w trakcie leczenia LABA+ICS

- Jeśli pacjent z POChP bez cech astmy był leczony - z jakiegokolwiek powodu - LABA+ICS i jest dobrze kontrolowany pod względem objawów i zaostrzeń, kontynuacja leczenia LABA+ICS jest opcją. Jeżeli jednak u pacjenta występują:

- dalsze zaostrzenia: leczenie należy zwiększyć do leczenia LABA+LAMA+ICS, jeśli liczba eozynofili we krwi wynosi ≥ 100 komórek/µl lub zmienić na LABA+LAMA, jeśli wynosi < 100 komórek/µl.
- objawy główne: należy rozważyć przejście na LABA+LAMA.

Rys. 3. Algorytm leczenia GOLD (dalsze postępowanie).



2.6.3 Niezaspokojone potrzeby w leczeniu stabilnej POChP

Według ekspertów, POChP jest rzadko rozpoznawana przez lekarzy POZ. Jest to spowodowane ograniczonym dostępem do badania spirometrycznego, a także ograniczonym czasem, jaki lekarz POZ może poświęcić pacjentowi. W efekcie duża grupa chorych na POChP pozostaje bez rozpoznania i leczenia. Część pacjentów jest kierowana do specjalisty dopiero po przebyciu ciężkiego zaostrzenia (wymagającego hospitalizacji) lub interwencji w SOR. U pozostałych rozpoznanie jest stawiane po długim (nawet kilkuletnim) okresie objawowym, w czasie którego byli jedynie krótkoterminowo leczeni w POZ. Niezwykle istotnym problemem jest brak społecznej wiedzy na temat POChP i zagrożeń związanych z tą chorobą. Chorzy zwlekają ze zgłoszeniem się do lekarza, bagatelizują swoje objawy, traktując je jako

zjawisko towarzyszące starzeniu się lub konsekwencję palenia papierosów. Kolejna kwestia to brak współpracy pomiędzy lekarzem pierwszego kontaktu, a specjalistą negatywnie odbija się na jakości opieki medycznej. Powyższe czynniki powodują, że rozpoznanie POChP potwierdzane jest bardzo późno. Tymczasem wyniki dużych badań sugerują, że wczesne włączenie nowoczesnego leczenia umożliwia osiągnięcie lepszych efektów, pozwala na zmniejszenie ryzyka zaostrzeń choroby oraz śmiertelności [Dobek 2021].

2.6.3.1 Technika inhalacji

Większość leków stosowanych w leczeniu POChP jest podawana wziewnie. Dlatego właściwe użycie inhalatorów ma kluczowe znaczenie dla optymalizacji stosunku korzyści do ryzyka terapii wziewnej. Osiągnięcie tego celu wymaga wyboru odpowiedniego urządzenia, zapewnienia edukacji, regularnego sprawdzania stosowania inhalatora i, w razie potrzeby, dostosowania edukacji i urządzenia [GOLD 2024].

Cząstki >5 µm osadzają się przede wszystkim w części ustnej gardła, a więc żeby dostarczyć leki do dolnych dróg oddechowych i płuc należy wytworzyć cząstki o znacznie mniejszej średnicy (im drobniejsze cząstki tym „głębsze" ich osadzanie się). Dla leków dostarczanych do dolnych dróg oddechowych identyfikuje się cząstki drobne (2-5 µm) oraz bardzo drobne lub tzw. super drobne cząstki (ang. extra-fine) o rozmiarze <2 µm. Rozmiar cząstek determinuje całkowitą frakcję wchłoniętą i ilość oraz miejsce zdeponowania leku (super drobne cząstki są deponowane bardziej obwodowo) [GOLD 2024].

Dostępne są co najmniej 22 różne inhalatory, w tym nebulizatory, inhalatory ciśnieniowe dozujące (MDI) stosowane z lub bez zaworowej komory przytrzymującej (VHC), MDI uruchamiane oddechem (BAI), inhalatory mgiełkowe (SMI) i inhalatory proszkowe (DPI). W przypadku wielodawkowych DPI proszek znajduje się w zbiorniku lub w pojedynczych blistrach. MDI i SMI wymagają powolnego i głębokiego wdechu, podczas gdy DPI wymagają silnego wdechu. Każdy DPI ma unikalny opór wewnętrzny, dlatego podczas inhalacji pacjenci muszą wytworzyć w urządzeniu energię, aby rozbić proszek na drobne cząstki. Lekarz przepisujący lek powinien wizualnie sprawdzić, czy pacjent może wykonać mocny wdech przez urządzenie, a w razie wątpliwości, obiektywnie sprawdzić przepływ wdechowy albo przejść na aparat MDI lub SMI, w zależności od dostępności leku i charakterystyki pacjenta. Nieoptymalny szczytowy przepływ wdechowy i błędy techniki wdechu wiążą się z większym wykorzystaniem opieki zdrowotnej związanej z POChP i kosztami u pacjentów stosujących terapię podtrzymującą DPI [GOLD 2024].

Na zdolność pacjentów do prawidłowego używania inhalatorów wpływają ich zdolności poznawcze, zręczność manualna i koordynacja, przepływ wdechowy, jaki mogą osiągnąć, stosowanie różnych typów urządzeń oraz wcześniejsze wykształcenie w zakresie techniki inhalacji. Zła technika inhalacji i błędy w korzystaniu z urządzeń są częstsze wraz z zaawansowanym wiekiem. Terapia skojarzona z zastosowaniem potrójnej inhalacji o ustalonej dawce w jednym inhalatorze może pomóc poprawić stan zdrowia w porównaniu z leczeniem przy użyciu wielu inhalatorów [GOLD 2024].

2.6.3.2 Przestrzeganie zasad leczenia

Przestrzeganie zaleceń jest szczególnie istotne w chorobach przewlekłych i nieuleczalnych, w przypadku których konieczne jest kontynuowanie terapii przez cały okres życia. Szacuje

się, że w codziennej praktyce klinicznej zaleceń lekarskich ściśle przestrzega nie więcej niż 50% chorych z POChP [Bourbeau 2009]. Co więcej, według doniesień literaturowych nawet 40% chorych przerywa leczenie już po 30 dniach terapii, a 70% po 90 dniach terapii [Jung 2009, Kardas 2015]. Tendencję tą potwierdzają polskie dane wskazujące, że po 3 miesiącach terapii co najmniej 40% pacjentów przerywa leczenie POChP [Kardas 2012]. Na powszechność zjawiska niestosowania się do zaleceń wpływa wiele czynników, m.in.: brak poczucia skuteczności własnych działań, niesprawność fizyczna i intelektualna, przekonanie o nieskuteczności leków, niewłaściwa komunikacja na linii pacjent-lekarz, skomplikowany schemat leczenia oraz polipragmazja (jednoczesne przyjmowanie > 1 leku). W konsekwencji nieprzestrzegania zaleceń lekarskich dochodzi do wzrostu częstości zaostrzeń, a co za tym idzie pogłębienia nieodwracalnych zmian w układzie oddechowym, wzrostu ryzyka hospitalizacji i śmierci z powodu POChP [Śliwinski 2014].

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.04.2024 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji:

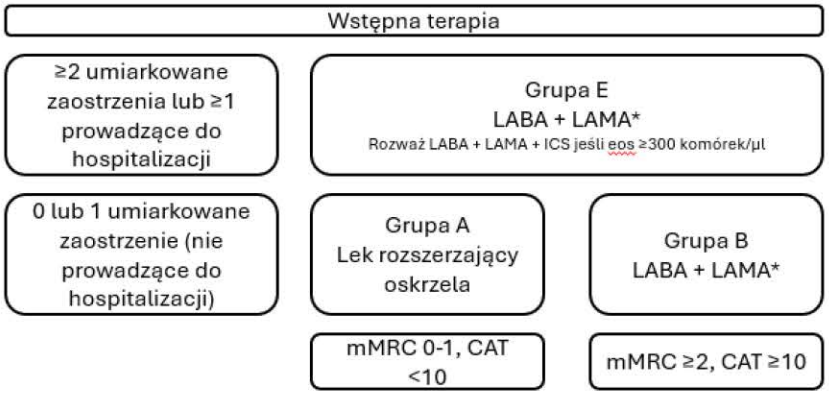
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease z 2024 r. (GOLD 2024);
- National Institute for Health and Care Excellence z 2019 r. (NICE 2019);
- AMERICAN THORACIC SOCIETY z 2020 r. (ATS 2020).

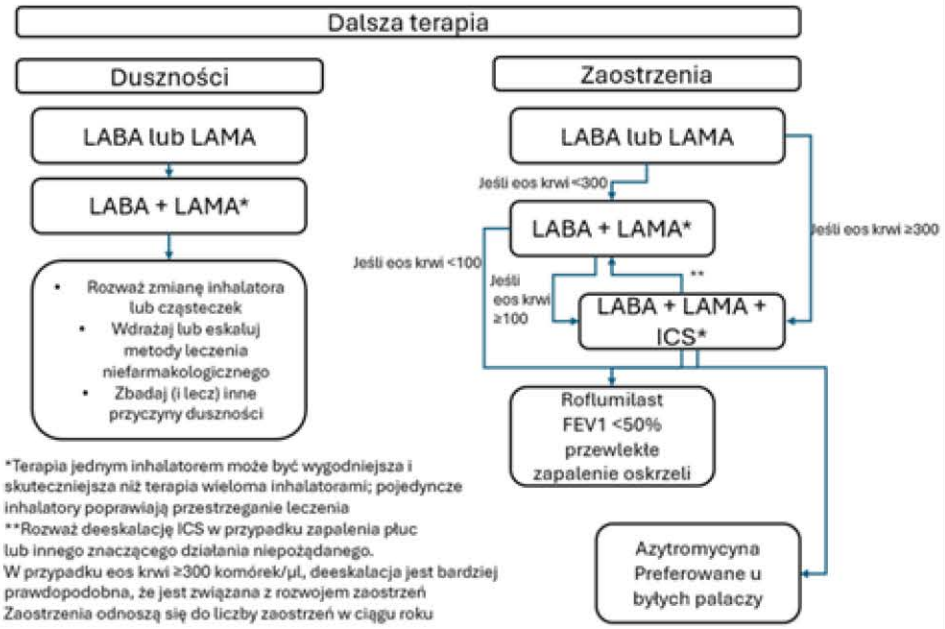
W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
GOLD 2024 (międzynarodowe)	**Leki rozszerzające oskrzela** • Wziewne leki rozszerzające oskrzela w POChP stanowią główne leczenie objawów oraz są powszechnie i regularnie podawane w celu zapobiegania objawom lub ich złagodzenia (*klasa dowodów A*); • Wziewne leki rozszerzające oskrzela są zalecane zamiast doustnych leków rozszerzających oskrzela (*klasa dowodów A*); • Regularne i w razie potrzeby stosowanie SABA lub SAMA poprawia FEV_1 i objawy (*klasa dowodów A*); • Kombinacje SABA i SAMA są lepsze w porównaniu z innymi lekami, same w sobie, pod względem poprawy FEV_1 i objawów (*klasa dowodów A*); • LABA i LAMA są preferowane ponad krótko działającymi substancjami z wyjątkiem pacjentów z tylko okazjonalną dusznością (*klasa dowodów A*); • LAMA i LABA są preferowane w porównaniu z lekami krótko działającymi, których można spodziewać się u pacjentów tylko ze sporadyczną dusznością (*klasa dowodów A*); • LABA i LAMA znacząco poprawiają funkcję płuc; pozwalają na uzyskanie poprawy w zakresie duszności, stanu zdrowia oraz redukują liczbę zaostrzeń (*klasa dowodów A*);

	• LAMA mają większy wpływ na redukcję zaostrzeń w porównaniu z LABA (*klasa dowodów A*) i zmniejszają liczbę hospitalizacji (*klasa dowodów B*); • Rozpoczynając leczenie długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela, preferowaną opcją jest połączenie LAMA i LABA. U pacjentów z uporczywą dusznością, leczonych jednym długo działającym lekiem rozszerzającym oskrzela, należy zwiększyć leczenie do dwóch długo działających leków rozszerzających oskrzela (*klasa dowodów A*); • Terapia złożona z LABA i LAMA pozwala na większą poprawę w zakresie FEV_1 i zredukowanie objawów w stosunku do monoterapii (*klasa dowodów A*); • Terapia złożona z LABA i LAMA pozwala na większą redukcję zaostrzeń w stosunku do monoterapii (*klasa dowodów B*); • Kombinacje można podawać jako pojedynczy inhalator lub wiele inhalatorów. Terapia jednym inhalatorem może być wygodniejsza i skuteczniejsza niż terapia wieloma inhalatorami; • Teofilina wywiera niewielkie działanie rozszerzające oskrzela w POChP (*klasa dowodów A*) i wiąże się z umiarkowanymi korzyściami objawowymi (*klasa dowodów B*); **Wziewne kortykosteroidy** • Regularne leczenie ICS zwiększa ryzyko zapalenia płuc, szczególnie u osób z ciężką chorobą (*klasa dowodów A*); • ICS w połączeniu z LABA jest skuteczniejszy niż poszczególne składniki w poprawie czynności płuc i stanu zdrowia oraz w łagodzeniu zaostrzeń u pacjentów z zaostrzeniami i umiarkowaną do bardzo ciężkiej POChP (*klasa dowodów A*); • Nie zachęcamy do stosowania kombinacji LABA+ICS w POChP. Jeśli istnieje wskazanie do stosowania ICS, wykazano, że kombinacja LAMA+LABA+ICS jest lepsza od LABA+ICS i dlatego jest preferowanym wyborem; • Potrójna terapia wziewna LABA+LAMA+ICS poprawia czynność płuc, objawy, stan zdrowia i redukuje zaostrzenia w porównaniu do LABA+ICS, LABA+LAMA lub LAMA (*klasa dowodów A*); Najnowsze dane sugerują korzystny wpływ potrójnej terapii wziewnej w porównaniu ze skojarzeniem LABA+LAMA w ustalonych dawkach na śmiertelność u pacjentów z objawową POChP, u których w wywiadzie występowały częste i/lub ciężkie zaostrzenia. • Jeśli u pacjentów z POChP występują cechy astmy, leczenie powinno zawsze obejmować wziewny kortykosteroid; • Niezależnie od stosowania ICS, istnieją dowody na to, że liczba eozynofili we krwi <2% zwiększa ryzyko zapalenia płuc (*klasa dowodów C*).





NICE 2019 (Wielka Brytania)	• W razie potrzeby należy zastosować krótko działające leki rozszerzające oskrzela jako początkowe leczenie empiryczne w celu złagodzenia duszności i ograniczenia wysiłku fizycznego; • Skuteczności leczenia rozszerzającego oskrzela nie powinna być oceniana wyłącznie na podstawie czynności płuc. Należy uwzględnić szereg innych środków, takich jak złagodzenie objawów, poprawa codziennych czynności, wydolność wysiłkowa i szybkość ustąpienia objawów; • Rozważ LAMA+LABA lub LABA+ICS dla osób, które: ○ mają spirometrycznie potwierdzoną POChP; ○ nie mają cech astmy/cech sugerujących reaktywność na steryd; ○ mają brak tchu lub zaostrzenia pomimo: - stosowania lub zaproponowania leczenia uzależnienia od tytoniu; - zoptymalizowano postępowanie niefarmakologiczne i odpowiednie szczepienia;

	○ stosowano krótko działający lek rozszerzający oskrzela; • Rozważ LABA+ICS dla osób, które: ○ mają spirometrycznie potwierdzoną POChP; ○ mają cechy astmy/cechy sugerujące reakcję na sterydy; ○ mają brak tchu lub zaostrzenia pomimo: - stosowania lub zaproponowania leczenie uzależnienia od tytoniu; - zoptymalizowano postępowanie niefarmakologiczne i odpowiednie szczepienia; - stosowano krótko działający lek rozszerzający oskrzela; • Osobom chorym na POChP przyjmującym LABA+ICS należy zaproponować LAMA+LABA+ICS, jeśli: ○ codzienne objawy w dalszym ciągu negatywnie wpływają na jakość ich życia lub ○ mają ciężkie zaostrzenie (wymagające hospitalizacji) lub ○ w ciągu roku wystąpiły 2 umiarkowane zaostrzenia; • W przypadku osób chorych na POChP, które przyjmują LAMA+LABA, należy rozważyć LAMA+LABA+ICS jeśli: ○ mają ciężkie zaostrzenie (wymagające hospitalizacji) lub ○ w ciągu roku wystąpiły 2 umiarkowane zaostrzenia; • Dla osób chorych na POChP przyjmujących LAMA+LABA i których codzienne objawy niekorzystnie wpływają na jakość życia: ○ rozważ okres próbny LAMA+LABA+ICS, trwający tylko 3 miesiące; ○ po 3 miesiącach przeprowadzić ocenę kliniczną, aby ustalić, czy LAMA+LABA+ICS poprawiło objawy: - jeśli objawy nie ustąpią, należy przerwać stosowanie LAMA+LABA+ICS i powrócić do LAMA+LABA; - jeśli objawy ustąpiły, kontynuować stosowanie LAMA+LABA+ICS.
ATS 2020 (Stany Zjednozczone)	• U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), którzy skarżą się na duszność lub nietolerancję wysiłku, zalecamy terapię skojarzoną długo działającym agonistą receptorów b2 (LABA)/długo działającym antagonistą muskarynowym (LAMA) zamiast monoterapii LABA lub LAMA (*silne zalecenie, umiarkowana pewność dowód*); • U chorych na POChP, którzy pomimo podwójnej terapii LABA/LAMA skarżą się na duszność lub nietolerancję wysiłku fizycznego, sugerujemy stosowanie terapii potrójnej z wziewnymi kortykosteroidami (ICS)/LABA/LAMA zamiast terapii podwójnej LABA/LAMA u pacjentów z chorobą przewlekłą w wywiadzie z ≥1 zaostrzeniem w ciągu ostatniego roku wymagającym antybiotyków lub doustnych sterydów albo hospitalizacji (*zalecenie warunkowe, dowody o umiarkowanej pewności*); • U chorych na POChP otrzymujących terapię potrójną (ICS/LABA/LAMA) sugerujemy odstawienie ICS, jeśli u pacjenta w ciągu ostatniego roku nie wystąpiły zaostrzenia (*zalecenie warunkowe, dowody o umiarkowanej pewności*);

	• Nie zalecamy stosowania ICS jako terapii uzupełniającej do długo działających leków rozszerzających oskrzela u pacjentów z POChP i eozynofilią we krwi, z wyjątkiem pacjentów, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń, wymagających antybiotykoterapii lub doustnych steroidów lub hospitalizacji, dla których sugerujemy ICS jako terapię addytywną (*zalecenie warunkowe, dowody o umiarkowanej pewności*); • U pacjentów z POChP, u których w wywiadzie występowały ciężkie i częste zaostrzenia, pomimo optymalnej terapii, odradzamy stosowanie podtrzymującej terapii doustnymi kortykosteroidami (*zalecenie warunkowe, dowody o niskiej pewności*); • U osób chorych na POChP, u których pomimo optymalnej terapii występuje zaawansowana duszność oporna na leczenie, sugerujemy rozważenie terapii opioidowej w leczeniu duszności w ramach spersonalizowanego podejścia do wspólnego podejmowania decyzji (*zalecenie warunkowe, dowody o bardzo niskiej pewności*).

Wytyczne GOLD aktualizowane są co roku i stanowią podstawę wielu lokalnych zaleceń, w tym polskich, jednak wytyczne lokalne nie zawsze są aktualizowane z analogiczną częstością, jak wytyczne GOLD. GOLD to najważniejsze wytyczne z zakresu postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc i z tego względu stanowią podstawę wnioskowania. Zalecenia na stronie Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc nie są ogólnodostępne (sekcja dostępna tylko dla zalogowanych członków PTChP), jednak zidentyfikowano wytyczne PTChP z 2014 roku. Ze względu na przestarzałość tych zaleceń, odstąpiono od ich analizy.

Dodatkowo zestawiono najważniejsze informacje z wytycznych NICE z 2019 roku oraz ATS z 2020 roku. Analizując odnalezione wytyczne widać zmiany w podejściu do terapii. Znaczenie starszych wytycznych jest zatem znacznie mniejsze niż wytycznych GOLD z 2024 roku.

2.8 Wybór populacji docelowej

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym tj. populację docelową stanowią dorośli pacjenci 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.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu Trimbow NEXThaler® w leczeniu POChP do obrotu została wydana 17 lipca 2017 roku.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Trimbow NEXThaler®. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 8 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Trimbow].

Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN	Trimbow NEXThaler®, proszek do inhalacji; Biały lub prawie biały proszek w białym inhalatorze (NEXThaler); 88 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów, 120 dawek EAN: 08025153017981
Kod ATC	R03AL09
Substancja czynna	beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodnego + glikopironium
Wnioskowane wskazanie	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.
Dawkowanie	Zalecana dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę. Maksymalna dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.
Droga podania	Do podawania wziewnego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Trimbow NEXThaler® zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (BDP/FF/G) w postaci suchego proszku tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. *extrafine*), z jednoczesną depozycją wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trimbow NEXThaler® 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 NEXThaler® odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach).

Źródło: ChPL Trimbow

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 9. przestawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Komisja Europejska 17 lipca 2017 roku
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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 (wpływ na kontrolę objawów i zapobieganie zaostrzeniom).
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Trimbow

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

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 (wpływ na kontrolę objawów i zapobieganie zaostrzeniom).

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

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

Do podawania wziewnego. Inhalator jest inhalatorem aktywowanym wdechem.

3.1.4 Mechanizm działania

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

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Trimbow NEXThaler® zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (BDP/FF/G) w postaci suchego proszku tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. *extrafine*), z jednoczesną depozycją wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trimbow NEXThaler® 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 NEXThaler® odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach).

Beklometazonu dipropionian

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

Formoterol

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

Glikopironium

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

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.6 Przedawkowanie

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

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W 4-tygodniowym badaniu profil bezpieczeństwa stosowania produktu Trimbow NEXThaler® w postaci proszku do inhalacji był podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania produktu Trimbow® w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami

niepożądanymi występującymi u pacjentów z POChP lub astmą związanymi z produktem Trimbow®, aerozol inhalacyjny, roztwór są odpowiednio dysfonia (0,3% i 1,5%) i kandydoza jamy ustnej (0,8% i 0,3%), zwykle związane z podawaniem wziewnym kortykosteroidów, skurcze mięśni (0,4% i 0,2%), które można przypisać składnikowi będącemu długo działającym agonistą receptorów beta-2, i suchość w jamie ustnej (0,4% i 0,5%), co jest typowym działaniem przeciwcholinergicznym. Podobnie, suchość w jamie ustnej zgłoszono u 2 pacjentów (0,6%) podczas stosowania produktu Trimbow NEXThaler®, proszek do inhalacji. U pacjentów z astmą działania niepożądane zwykle występują w ciągu pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i występują rzadziej po długotrwałym stosowaniu (po 6 miesiącach leczenia).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

Tab. 10. Działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP), zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, zakażenie dróg moczowych[1], zapalenie błony śluzowej nosa i gardła[1]	Często
	Grypa[1], zakażenie grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej i gardła, kandydoza przełyku, grzybicze zapalenie jamy ustnej i gardła, zapalenie zatok przynosowych[1], zapalenie błony śluzowej nosa[1], zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit[1], kandydoza sromu i pochwy[1]	Niezbyt często
	Zakażenie (grzybicze) dolnych dróg oddechowych	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Granulocytopenia[1]	Niezbyt często
	Małopłytkowość[1]	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergiczne zapalenie skóry[1]	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości, w tym rumień, obrzęk warg, twarzy, oczu i gardła	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zahamowanie czynności nadnerczy[1]	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, hiperglikemia	Niezbyt często
	Zmniejszenie łaknienia	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Niepokój[1]	Niezbyt często
	Nadmierna aktywność psychoruchowa[1], zaburzenia snu[1],lęk, depresja[1], agresja[1], zmiany w zachowaniu (głównieu dzieci)[1]	Częstość nieznana
	Bezsenność	Rzadko
	Ból głowy	Często

Zaburzenia układu nerwowego	Drżenie, zawroty głowy, zaburzenia smaku[1], niedoczulica[1]	Niezbyt często
	Hipersomnia	Rzadko
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie[1]	Częstość nieznana
	Jaskra[1], zaćma[1]	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zapalenie trąbki słuchowej[1]	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, częstoskurcz, tachyarytmia[1], kołatanie serca	Niezbyt często
	Dławica piersiowa (stabilna[1] i niestabilna), dodatkowe pobudzenia (komorowe[1] i nadkomorowe), rytm węzłowy, bradykardia zatokowa	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Przekrwienie[1], uderzenie gorąca[1], nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często
	Wynaczynienie krwi	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia	Często
	Stan astmatyczny[1], kaszel, kaszel z odkrztuszaniem[1], podrażnienie gardła, krwawienie z nosa[1], zaczerwienienie gardła	Niezbyt często
	Paradoksalny skurcz oskrzeli[1], zaostrzenie astmy, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie gardła, suchość w gardle	Rzadko
	Duszność[1]	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka[1], suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia połykania[1], nudności, niestrawność[1], uczucie pieczenia warg[1], próchnica zębów[1], (aftowe) zapalenie jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka[1], pokrzywka, świąd, nadmierne pocenie się[1]	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy[1]	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, ból mięśni, ból kończyny[1], ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej[1]	Niezbyt często
	Opóźnienie wzrostu[1]	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bolesne oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zapalenie nerek[1]	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie[1]	Niezbyt często
	Astenia	Rzadko
	Obrzęk obwodowy[1]	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego[1], zwiększenie liczby płytek krwi[1], zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych[1], zwiększenie stężenia insuliny we krwi[1], zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi[1], zmniejszenie stężenia kortyzolu[1]	Niezbyt często
	Zwiększenie ciśnienia krwi[1], zmniejszenie ciśnienia krwi[1]	Rzadko
	Zmniejszenie gęstości kości[1]	Bardzo rzadko

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

Poniższe spośród zaobserwowanych działań niepożądanych, są zwykle związane z wymienionymi substancjami czynnymi.

Beklometazonu dipropionian

Zapalenie płuc, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zakażenia grzybicze dolnych dróg oddechowych, dysfonia, podrażnienie gardła, hiperglikemia, zaburzenia psychiczne, zmniejszenie stężenia kortyzolu, nieostre widzenie.

Formoterol

Hipokaliemia, hiperglikemia, drżenie, kołatanie serca, kurcze mięśni, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi, migotanie przedsionków, częstoskurcz, tachyarytmia, dławica piersiowa (stabilna i niestabilna), dodatkowe pobudzenia komorowe, rytm węzłowy.

Glikopironium

Jaskra, migotanie przedsionków, częstoskurcz, kołatanie serca, suchość błony śluzowej jamy ustnej, próchnica zębów, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zakażenie dróg moczowych.

3.1.8 Kompetencje personelu medycznego

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

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

3.2 Status refundacyjny w Polsce

W chwili obecnej lek Trimbow NEXThaler® nie jest refundowany. Refundowany jest produkt Trimbow®· 87/5/9 µg w postaci aerozolu inhalacyjnego.

Zakres wskazań objętych refundacją to:

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

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla Trimbow NEXThaler®

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

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

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

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

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

Zestawienie cen przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Ceny Trimbow NEXThaler®.

Kategoria	Trimbow NEXThaler®
Cena zbytu netto (PLN)	[redacted]
Urzędowa cena zbytu (PLN)	[redacted]
Cena hurtowa brutto (PLN)	[redacted]
Cena detaliczna (PLN)	[redacted]
Wysokość limitu finansowania (PLN)	[redacted]
Odpłatność (%)	30%
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	[redacted]
Koszt NFZ (PLN)	[redacted]

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 znowelizowanej Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji

leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

[redacted]

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

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

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla Trimbow NEXThaler®

W analizie uwzględniono refundację wnioskowanych prezentacji preparatu Trimbow NEXThaler® w ramach istniejącej grupy limitowej: 199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi.

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

Wnioskowana prezentacja preparatu Trimbow NEXThaler®, składają się z trzech tych samym substancji czynnych, co refundowany preparat Trimbow® pMDI 87/5/9 µg: beklometazon dipropionianu, formoterol fumaranu dwuwodnego oraz glikopironium. Wnioskowana prezentacja preparatu różni się jedynie postacią od prezentacji refundowanej. Refundowany jest preparat Trimbow® w aerozolu inhalacyjnym, natomiast wnioskowana postać jest w proszku inhalacyjnym.

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

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii POChP.

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
139/2018	Trimbow®	Leczenie podtrzymujące u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)	SRP 91/2018 z dnia 1 października 2018 roku Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow® (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), 87 mcg + 5 mcg + 9 mcg, aerozol inhalacyjny, roztwór, kod EAN: 8025153008156, we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem obniżenia ceny leku i pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), gwarantującego koszty leczenia na poziomie niższym od najniższych kosztów terapii trójlekowej najtańszymi dostępnymi produktami leczniczymi, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta. Rozważyć należy również zawężenie populacji do grup chorych, dla których w największym stopniu potwierdzono skuteczność terapeutyczną wnioskowanej technologii, tj. zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	REK 89/2018 z dnia 4 października 2018 roku Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow® (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Prezes Agencji przychylając się do Stanowiska Rady uważa za zasadne finasowanie wnioskowanej technologii jednakże pod warunkiem, że stosowanie jej nie będzie wiązać się z dodatkowymi kosztami, w porównaniu ze zidentyfikowanymi komparatorami, zarówno po stronie płatnika jak i pacjenta. Rozważyć należy również zawężenie populacji do grupy chorych, dla których w największym stopniu potwierdzono skuteczność terapeutyczną wnioskowanej technologii, tj. zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumaranu dwuwodny + glikopironium. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 29.04.2024 r.):

- Wielka Brytania - http://www.nice.org.uk/, http://gmmmg.nhs.uk/, https://www.york.ac.uk/crd/ oraz http://www.hsric.nihr.ac.uk/
- Szkocja - http://www.scottishmedicines.org.uk/
- Walia - http://www.awmsg.org/
- Irlandia - http://www.ncpe.ie/
- Francja - http://www.has-sante.fr/
- Holandia - http://www.zorginstituutnederland.nl/
- Niemcy - https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/
- Australia - http://www.health.gov.au oraz http://www.pbs.gov.au/
- Nowa Zelandia - http://www.pharmac.health.nz/
- Kanada — https://www.cadth.ca/

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumaranu dwuwodny + glikopironium.

Organizacja	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
SMC (Szkocja)	Ograniczona	Pozytywna opinia dotycząca leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentów z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta2-agonisty. Negatywna opinia dotycząca leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentów z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta2-agonisty.
AWMSG (Walia)	Negatywna	Wykluczony z oceny AWMSG, ponieważ spełnia kryteria wykluczenia AWMSG dotyczące oceny leku.
NCPE (Irlndia)	Ograniczona	Nie zaleca się przeprowadzania pełnej analizy HTA. NCPE zaleca, aby Trimbow® w tym wskazaniu nie podlegał refundacji po podanej cenie. Zalecenie to należy wziąć pod uwagę, mając jednocześnie na uwadze kryteria określone w ustawie o zdrowiu (ceny i dostawa wyrobów medycznych) z 2013 r.

Organizacja	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
HAS (Francja)	Pozytywna dla ciężkiej POChP Negatywna dla umiarkowanej POChP	Pozytywna opinia dotycząca refundacji wyłącznie w przypadku ciągłego leczenia ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) u osób dorosłych, którzy nie byli zadowalająco leczeni skojarzeniem wziewnego kortykosteroidu z długo działającym agonistą beta-2 lub skojarzeniem długo działającego agonisty beta-2 i długo działającego antagonisty muskarynowego. Opinia nieprzychylna refundacji ciągłego leczenia umiarkowanej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) u dorosłych, którzy nie byli zadowalająco leczeni skojarzeniem wziewnego kortykosteroidu z długo działającym agonistą beta-2 lub skojarzeniem długo działającego agonisty beta-2 i długo działającego antagonisty muskarynowego.
Zorginstituutnederland (Holandia)	Pozytywna	Trimbow® (aerozol inhalacyjny) kwalifikuje się do włączenia do GVS jako alternatywa w postaci ustalonej potrójnej kombinacji, jeśli pacjent jest zależny od stosowania wziewnego kortykosteroidu (beklometazonu), długo działającego ß2-sympatykomimetyka (formoterol) i długo działającego parasympatykolityczny (glikopironium) w tym samym dawkowaniu, co w preparacie Trimbow®. Ponieważ aktywne składniki Trimbow® są już uwzględnione w GVS, wystarczy marginalna ocena.
PBS (Australia)	Pozytywna	Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) (aerozol inhalacyjny) Kryteria kliniczne:

Organizacja	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
		• U pacjenta musiało wystąpić co najmniej jedno ciężkie zaostrzenie POChP wymagające hospitalizacji lub dwa lub więcej umiarkowanych zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy, z istotnymi objawami pomimo regularnej terapii lekami rozszerzającymi oskrzela długo działającym antagonistą muskarynowym (LAMA) i długo działającym beta-2 agonista (LABA) lub wziewnym kortykosteroidem (ICS) i LABA; LUB • W przypadku tego stanu pacjenta należy ustabilizować za pomocą kombinacji LAMA, LABA i ICS. Kryteria leczenia: Pacjent nie może być poddawany leczeniu tym produktem w żadnej z następujących sytuacji: • leczenie astmy w przypadku braku diagnozy POChP, • rozpoczęcie leczenia lekiem rozszerzającym oskrzela w POChP, • stosowanie jako leczenie doraźne w astmie, • dozowane z częstotliwością inną niż zalecana w zatwierdzonej Informacji o produkcie.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

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

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

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

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Trimbow NEXThaler® może być stosowany w leczeniu podtrzymującym u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych. W związku z tym, że preparat Trimbow® pMDI 87/5/9 µg jest refundowany w tym wskazaniu, ale w postaci aerozolu inhalacyjnego (pMDI) [Obwieszczenie MZ], przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Trimbow NEXThaler® w postaci proszku będzie leczenie polegające na stosowaniu preparatu Trimbow® 87/5/9 µg w postaci aerozolu inhalacyjnego.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Trimbow®	Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, uwzględniono, że komparatorem dla ocenianego leku będzie leczenie polegające na stosowaniu preparatu Trimbow® 87/5/9 µg w postaci aerozolu inhalacyjnego.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu

leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].*

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19.03.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce jest:

- Trimbow®, aerozol inh., roztwór, 87+5+9 µg/dawkę inhalacyjną, Poziom odpłatności: 30%.

Określenie sposobu i poziomu finansowania

Trimbow® jest objęty refundacją w ramach katalogu A1, w grupie limitowej 199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi z poziomem odpłatności 30%. W Tab. 16 zestawiono sposób i poziom finansowania Trimbow® [Obwieszczenie MZ].

Tab. 16. Sposób i poziom finansowania Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras + Glycopyrronium ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras + Glycopyrronium	Trimbow, aerozol inh., roztwór, 87+5+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. a 180 daw.	08025153008156	<1>2023-09-01/<2>2022-05-01	<1>3 lata/<2>2 lata	199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi	250,75	270,81	287,06	308,00	308,00	<1>Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta 2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta 2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych; <2>Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z	30%	92,4

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
												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		

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Trimbow® pMDI. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 17 podsumowano charakterystykę Trimbow® pMDI, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Trimbow].

Tab. 17. Charakterystyka komparatorów — Trimbow®.

Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN	Trimbow®, aerozol inhalacyjny, roztwór (aerozol inhalacyjny); Roztwór bezbarwny do żółtawego; 87 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów 180 dawek; Kod EAN: 08025153008156
Kod ATC	R03AL09
Substancja czynna	beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodnego + glikopironium
Zarejestrowane wskazanie	**Przewlekła obturacyjna choroba płuc (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). **Astma** Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.
Dawkowanie	Zalecana dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę. Maksymalna dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.
Droga podania	Do podawania wziewnego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Trimbow® zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (BDP/FF/G) w postaci roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. *extrafine*) o średnicy aerodynamicznej cząstki odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD) wynoszącej około 1,1 mikrometra, z jednoczesną depozycją wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trimbow® są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trimbow® odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach).

Źródło: ChPL Trimbow

4.3.1 Zarejestrowane wskazania

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (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).

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.

4.3.2 Dawkowanie i sposób podania

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

4.3.3 Mechanizm działania

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

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

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

Beklometazonu dipropionian

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

Formoterol

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

Glikopironium

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

4.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.5 Przedawkowanie

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

4.3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 18. Działania niepożądane - komparator.

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Stan astmatyczny[1], kaszel, kaszel z odkrztuszaniem[1], podrażnienie gardła, krwawienie z nosa[1], zaczerwienienie gardła	Niezbyt często
	Paradoksalny skurcz oskrzeli[1], zaostrzenie astmy, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie gardła, suchość w gardle	Rzadko
	Duszność[1]	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka[1], suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia połykania[1], nudności, niestrawność[1], uczucie pieczenia warg[1], próchnica zębów[1], (aftowe) zapalenie jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka[1], pokrzywka, świąd, nadmierne pocenie się[1]	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy[1]	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, ból mięśni, ból kończyny[1], ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej[1]	Niezbyt często
	Opóźnienie wzrostu[1]	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bolesne oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zapalenie nerek[1]	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie[1]	Niezbyt często
	Astenia	Rzadko
	Obrzęk obwodowy[1]	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego[1], zwiększenie liczby płytek krwi[1], zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych[1], zwiększenie stężenia insuliny we krwi[1], zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi[1], zmniejszenie stężenia kortyzolu[1]	Niezbyt często
	Zwiększenie ciśnienia krwi[1], zmniejszenie ciśnienia krwi[1]	Rzadko
	Zmniejszenie gęstości kości[1]	Bardzo rzadko

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

Poniższe spośród zaobserwowanych działań niepożądanych, są zwykle związane z wymienionymi substancjami czynnymi.

Beklometazonu dipropionian

Zapalenie płuc, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zakażenia grzybicze dolnych dróg oddechowych, dysfonia, podrażnienie gardła, hiperglikemia, zaburzenia psychiczne, zmniejszenie stężenia kortyzolu, nieostre widzenie.

Formoterol

Hipokaliemia, hiperglikemia, drżenie, kołatanie serca, kurcze mięśni, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi, migotanie przedsionków, częstoskurcz, tachyarytmia, dławica piersiowa (stabilna i niestabilna), dodatkowe pobudzenia komorowe, rytm węzłowy.

Glikopironium

Jaskra, migotanie przedsionków, częstoskurcz, kołatanie serca, suchość błony śluzowej jamy ustnej, próchnica zębów, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zakażenie dróg moczowych.

4.3.7 Kompetencje personelu medycznego

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

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

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

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

5 Efekty zdrowotne

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

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

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

- zmiana FEV_1;
- średnie zużycie leków ratunkowych;

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane, które skutkowały przerwaniem badania

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

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

Tab. 19. Wagi punktów końcowych wg GRADE.

Punkt końcowy	Waga punktu słownie	Waga punktu numerycznie
Zmiana FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ w 28. dobie	Wysoka	6
Zmiana FEV_1 przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie	Wysoka	6
Średnie zużycie leków ratunkowych	Wysoka	6
Odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV_1 w 28. dobie	Wysoka	6
Zdarzenia niepożądane ogółem	Wysoka	6
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Krytyczna	7

Działania niepożądane, które skutkowały przerwaniem badania	Wysoka	6

6 Rodzaj i jakość dowodów

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

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania Trimbow NEXThaler® (proszek do inhalacji) (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 88/5/9 µg) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w porównaniu do Trimbow® 87/5/9 µg (aerozol inhalacyjny), a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci 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
Interwencja (I)	Trimbow NEXThaler® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 88/5/9 µg) (proszek do inhalacji)
Komparator (C)	Trimbow® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 87/5/9 µg) (aerozol inhalacyjny)
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • zmiana FEV_1; • średnie zużycie leków ratunkowych; Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane, które skutkowały przerwaniem badania.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: jakiekolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Spis rysunków

Rys. 1. Cele leczenia POChP [GOLD 2024]. 20
Rys. 2. Algorytm leczenia GOLD (wstępne postępowanie)..... 26
Rys. 3. Algorytm leczenia GOLD (dalsze postępowanie). 27

Spis tabel

Tab. 1. Wskaźniki kliniczne umożliwiające rozważenie rozpoznania POChP [GOLD 2024]. 13
Tab. 2. Klasyfikacja nasilenia ograniczenia przepływu powietrza w POChP (w oparciu o FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) [GOLD 2024]. 13
Tab. 3. Narzędzie ABE oceny stanu chorych na POChP [GOLD 2024]..... 14
Tab. 4. POChP i rozpoznanie różnicowe. 16
Tab. 5. Mapy Potrzeb Zdrowotnych – dane za 2019 r..... 19
Tab. 6. Długo działające leki powszechnie stosowane w leczeniu POChP i ich stałe połączenia, w tym z kortykosteroidami wziewnymi [GOLD 2024]. 22
Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej..... 29
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. 34
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. 35
Tab. 10. Działania niepożądane. 37
Tab. 11. Ceny Trimbow NEXThaler®. 40
Tab. 12. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania. 41
Tab. 13. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii POChP..... 42
Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumaranu dwuwodny + glikopironium. 43
Tab. 15. Zestawienie wybranych komparatorów..... 46
Tab. 16. Sposób i poziom finansowania <nazwa międzynarodowa> ze środków publicznych (NFZ). 48
Tab. 17. Charakterystyka komparatorów — Trimbow®. 50
Tab. 18. Działania niepożądane – komparator..... 53
Tab. 19. Wagi punktów końcowych wg GRADE. 56
Tab. 20. Kontekst kliniczny wg schematu PICO..... 59

Bibliografia

Adeloye 2015 Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta- analysis. J Glob Health 2015; 5(2): 020415 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26755942.

Adeloye 2022 Adeloye D, Song P, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. Lancet Respir Med 2022; 10(5): 447-58 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35279265.

Agusti 2019 Agusti A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. Lancet Respir Med 2019; 7(4): 358-64 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30765254.

Agusti 2022 Agusti A, Rapsomaniki E, Beasley R, et al. Treatable traits in the NOVELTY study. Respirology 2022; 27(11): 929-40 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35861464.

Agustí 2022a Agusti A, Melen E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. Lancet Respir Med 2022; 10(5): 512-24 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427533.

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/ [Dostęp: 20.09.2024].

ATS 2020 Nici L, Mammen MJ, Charbek E, Alexander PE, Au DH, Boyd CM, Criner GJ, Donaldson GC, Dreher M, Fan VS, Gershon AS, Han MK, Krishnan JA, Martinez FJ, Meek PM, Morgan M, Polkey MI, Puhan MA, Sadatsafavi M, Sin DD, Washko GR, Wedzicha JA, Aaron SD. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020 May 1;201(9):e56-e69.

AWMSG All Wales Therapeutics and Toxicology Centre https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/beclometasone-formoterol-glycopyrronium-Trimbow-nexthaler/ [Dostęp: 20.09.2024]

Babera 1997 Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1997; 10(6): 1285-91 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9192930.

Barnes 2016 Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol 2016; 138(1): 16-27 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27373322.

Beran 2015 Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P, Forum of International Respiratory Societies working group c. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle- income countries. Lancet Respir Med 2015; 3(2): 159-70 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25680912.

Bourbeau 2008 Bourbeau J, Bartlett SJ. (2008) Patient adherence in COPD. Thorax 63(9):831-838.

Buist 2007 Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet 2007; 370(9589): 741-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765523.

Cazzola 2010 Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. Pulm Pharmacol Ther 2010; 23(4): 257-67 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20381630.

Celli 2021 Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. Am J Respir Crit Care Med 2021; 204(11): 1251-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34570991.

Celli 2022 6. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. Am J Respir Crit Care Med 2022; 206(11): 1317-25 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35914087.

Chen 2023 Chen P, Li Y, Wu D, Liu F, Cao C. Secondhand Smoke Exposure and the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2023; 18: 1067-76 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37309392.

Cho 2022 Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. Lancet Respir Med 2022; 10(5): 485-96 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427534.

ChPL Trimbow Trimbow® Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/Trimbow-epar-product-information_pl.pdf [Dostęp: 20.0492024]

Churg 2006 Churg A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174(12): 1327-34 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17008639.

Cooke 2011 Cooke CR, Joo MJ, Anderson SM, et al. The validity of using ICD-9 codes and pharmacy records to identify patients with chronic obstructive pulmonary disease. BMC Health Serv Res 2011; 11: 37 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21324188.

De Marco 2011 de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(7): 891-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20935112.

de Oca 2012 de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. Eur Respir J 2012; 40(1): 28-36 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22282547.

Ding 2019 Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. Clin Genet 2019; 95(1): 53-62 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29704242

Domej 2014 Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014; 9: 1207-24 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25378921.

Duong 2013 Duong M, Islam S, Rangarajan S, et al. Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study.

Lancet Respir Med 2013; 1(8): 599-609 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24461663.

Eisner 2010 Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(5): 693- 718 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20802169.

Elbehairy 2015 Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191(12): 1384- 94 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25826478.

Fallahzadeh 2022 Fallahzadeh A, Sharifnejad Tehrani Y, Sheikhy A, et al. The burden of chronic respiratory disease and attributable risk factors in North Africa and Middle East: findings from global burden of disease study (GBD) 2019. Respir Res 2022; 23(1): 268 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36175873.

Faruque 2021 Faruque MO, Boezen HM, Kromhout H, Vermeulen R, Bultmann U, Vonk JM. Airborne occupational exposures and the risk of developing respiratory symptoms and airway obstruction in the Lifelines Cohort Study. Thorax 2021; 76(8): 790-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33653936.

GBD 2017 GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Respir Med 2020; 8(6): 585-96 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526187.

GBD 2020 GBD Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet 2020; 396(10258): 1223-49 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069327

Gershon 2011 Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. Lancet 2011; 378(9795): 991-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21907862.

GINA 2017 Global Initiative for Asthma (GINA). 2017 Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) available here: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA-GOLD-2017-overlap-pocket-guide-wms-2017-ACO.pdf

GOLD 2024 Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2024 Report).

Gunen 2016 Gunen H, Tarraf H, Nemati A, Al Ghobain M, Al Mutairi S, Aoun Bacha Z. Waterpipe tobacco smoking. Tuberk Toraks 2016; 64(1): 94-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27266294.

Halbert 2006 Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2006; 28(3): 523-32 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16611654.

HAS Haute Autorité de Santé https://www.has-sante.fr/jcms/p_3452163/fr/Trimbow-beclometasone-/-formoterol-/-glycopyrronium-bpco [Dostęp: 20.09.2024]

Hunninghake 2009 Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. N Engl J Med 2009; 361(27): 2599-608 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20018959.

Jensen 2006 Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD. Eur Respir J

2006; 28(4): 781-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16807258.

Jung 2009 Jung E, Pickard AS, Salmon JW, Bartle B, Lee TA. (2009) Medication adherence and persistence in the last year of life in COPD patients. Respir Med 103(4):525-534.

Kardas 2012 Kardas P. (2012) Kardas P. Ciągłość i systematyczność leczenia astmy i POChP w Polsce — ocena przestrzegania zaleceń terapeutycznych na podstawie analizy krajowej bazy danych realizacji recept opublikowane w Kardas P. Adherence to treatment in asthma and COPD patients in their doctors' assessment. Pneumonol Alergol Pol 2015; 83: 436-444. Proceedings of The 10th
International Conference of the Polish Pharmacoeconomics Society — ISPOR Poland Chapter.

Kardas 2015 Kardas P, Lewek P, Strzondała M. (2015) Adherence to treatment in asthma and COPD patients in their doctors' assessment. Pneumonol Alergol Pol (83):436-444.

Kohansal 2009 Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180(1): 3-10 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19342411.

Lamprecht 2011 Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. Chest 2011; 139(4): 752-63 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20884729.

Landis 2012 Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014; 9: 597-611 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24944511.

Li 2016 Li J, Sun S, Tang R, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016; 11: 3079-91 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28003742.

Lytras 2018 Lytras T, Kogevinas M, Kromhout H, et al. Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey. Thorax 2018; 73(11): 1008-15 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29574416.

Mapy potrzeb zdrowotnych Mapy potrzeb zdrowotnych. Analizy. Epidemiologia (GBD). https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gbd/ [Dostęp: 20.09.2024]

Marshall 2022 Marshall DC, Al Omari O, Goodall R, et al. Trends in prevalence, mortality, and disability-adjusted life-years relating to chronic obstructive pulmonary disease in Europe: an observational study of the global burden of disease database, 2001-2019. BMC Pulm Med 2022; 22(1): 289 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35902833.

Martinez-Garcia 2022 Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, et al. Chronic Bronchial Infection Is Associated with More Rapid Lung Function Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ann Am Thorac Soc 2022; 19(11): 1842-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35666811.

Mathers 2006 Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006; 3(11): e442 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17132052.

McCloskey 2001 McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease

have a significant risk of airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164(8 Pt 1): 1419-24 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11704589.

McDonough 2011 McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2011; 365(17): 1567-75 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22029978.

Menezes 2005 Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. Lancet 2005; 366(9500): 1875-81 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16310554.

Mortimer 2022 Mortimer K, Montes de Oca M, Salvi S, et al. Household air pollution and COPD: cause and effect or confounding by other aspects of poverty? Int J Tuberc Lung Dis 2022; 26(3): 206-16 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35197160.

NCPE National Centre for Pharmacoeconomics , Ireland https://www.ncpe.ie/beclometasone-dipropionate-anhydrous-formoterol-fumarate-dihydrate-glycopyrronium-bromide-Trimbow-hta-id-23033/ [Dostęp: 20.09.2024]

NICE 2019 Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management.
https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-66141600098245 [Dostęp: 20.09.2024]

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.

Orozco-Levi 2006 Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2006; 27(3): 542-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16507854.

Parker 2005 Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. Eur Respir J 2005; 26(3): 420-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16135722.

Paulin 2015 Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191(5): 557-65 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25562375.

PBS Pharmaceutical Benefits Scheme https://www.pbs.gov.au/medicine/item/12468F [Dostęp; 29.04.2024]

Pierzchała 2023 Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP). Władysław Pierzchała, Ewa Niżankowska-Mogilnicka, Piotr Gajewski, Filip Mejza. Interna- Mały podręcznik. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.6. [Dostęp: 20.09.2024].

Quach 2015 Quach A, Giovannelli J, Cherot-Kornobis N, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle- aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013. Respir Med 2015; 109(12): 1553-61 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26564001.

Raad 2011 Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. Chest 2011; 139(4): 764-74 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20671057.

Rennard 2006 Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. Lancet 2006; 367(9518): 1216-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16631861.

Rennard 2011	Rennard SI, Wachenfeldt K. Rationale and emerging approaches for targeting lung repair and regeneration in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2011; 8(4): 368-75 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21816994.
Rodriguez-Roisin 2009	Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. J Appl Physiol (1985) 2009; 106(6): 1902-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19372303.
Ross 2023	Ross BA, Doiron D, Benedetti A, et al. Short-term air pollution exposure and exacerbation events in mild to moderate COPD: a case-crossover study within the CanCOLD cohort. Thorax 2023; 78(10): 974-82 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37147124.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Schirnhofer 2007	Schirnhofer L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. Chest 2007; 131(1): 29-36 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17218553.
Schneider 2005	Schneider A, Gantner L, Maag I, Borst MM, Wensing M, Szecsenyi J. Are ICD-10 codes appropriate for performance assessment in asthma and COPD in general practice? Results of a cross sectional observational study. BMC Health Serv Res 2005; 5(1): 11 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15683548.
She 2014	She J, Yang P, Wang Y, et al. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. Chest 2014; 146(4): 924-31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24557573.
Silva 2004	Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. Chest 2004; 126(1): 59-65 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15249443.
Stockley 1999	Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160(5 Pt 2): S49-52 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10556170.
Stoller 2005	Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. Lancet 2005; 365(9478): 2225-36 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15978931.
Śliwiński 2014	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
Tager 1995	Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(3): 977-83 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7663813.
Tan 2009	Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. CMAJ 2009; 180(8): 814-20 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19364790.
Townend 2017	Townend J, Minelli C, Mortimer K, et al. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD

	study. Eur Respir J 2017; 49(6): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28572124.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 826, 1733, 1938 i 2105.)
VizHub 2024	Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare—Viz Hub. https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/
WHO 2023	World Health Organization (WHO) https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd) [Dostęp: 20.09.2024].
Yang 2022	Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. Lancet Respir Med 2022; 10(5): 497-511 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427530.
Yin 2007	Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. Lancet 2007; 370(9589): 751-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765524.
Zlecenie 139/2018	Trimbow, beclometasoni dipropionas formoteroli fumaras glycopyrronii bromidum, aerozol inhalacyjny, roztwór, 87 µg 5 µg 9 µg, 1 poj. 180 dawek, EAN: 8025153008156 w kategorii dostępności: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP). https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5636-139-2018-zlc [Dostęp: 20.09.2024]
Zorginstituutnederland	Zorginstituutnederland https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/10/09/gvs-advies-trimbow-aerosol-combinatiepreparaat-voor-bepaalde-groep-patienten-met-copd [Dostęp: 20.09.2024]