



IGNORANTIA NOCET

Dupixent[®] (dupilumab) w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Warszawa, 19.12.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszeko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszeko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Oszacowanie liczebności populacji; • Opis wyboru komparatorów; • Opis interwencji; • Opis komparatorów; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.
	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Opis wyboru komparatorów; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych
	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Opis interwencji; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych
	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Sanofi-Aventis Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	12
3.3. Etiologia i patogenezę	14
3.4. Rozpoznawanie.....	19
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	28
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	28
3.5.2. Rokowanie i powikłania	30
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	31
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	34
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	38
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	38
3.7.2. Modyfikacje w Programie lekowym a aktualne postępowanie medyczne....	62
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	64
4. Interwencja – dupilumab.....	69
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania dupilumabu	71

5. Komparatory	74
6. Efekty zdrowotne	81
7. Rodzaj i jakość dowodów	82
7.1. Kierunki analiz – PICOS	84
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	87
8. Spis tabel	88
9. Spis rysunków	89
10. Bibliografia	90

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIHTA	Austriacki Instytut ds. Oceny Technologii Medycznych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASA	ang. <i>acetylsalicylic acid</i> – kwas acetylosalicylowy
ATAD	kwas acetylosalicylowy po desensytyzacji
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BASG	Austriacki Urząd Federalny ds. Bezpieczeństwa w Ochronie Zdrowia
BRS	ang. <i>British Rhinological Society Consensus</i> – Brytyjskie Towarzystwo Rynologiczne
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CCAD	choroba atopowa środkowego piętra jam nosa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRS	ang. <i>chronic rhinosinusitis</i> – przewlekłe zapalenie zatok
CRSsNP	ang. <i>chronic rhinosinusitis without nasal polyposis</i> – przewlekłe zapalenie zatok bez polipów nosa
CRSwNP	ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyposis</i> – przewlekłe zapalenie zatok z polipami nosa
CRWG	ang. <i>Canadian Rhinology Working Group</i> – kanadyjska grupa robocza ds. rynologii
EAACI	ang. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i> – europejska akademia alergologii i immunologii klinicznej
eCRS	eozynofilowe CRS
EET	ang. <i>eosinophil extracellular traps</i> – zewnątrzkomórkowe pułapki eozynofilowe
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENT UK	ang. <i>The Royal College of Surgeons</i> – królewskie kolegium chirurgów
EPOS	ang. <i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps</i> – europejski dokument przedstawiający stanowisko w sprawie zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa
EUROFEA	ang. <i>European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases</i> – europejskie forum badań i edukacji w zakresie alergii i chorób dróg oddechowych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – amerykańska agencja ds. żywności i leków
FESS	ang. <i>Functional Endoscopic Sinus Surgery</i> – funkcjonalna endoskopowa operacja zatok
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – Wspólna Komisja Federalna
GKS	glikokortykosteroid
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HPF	ang. <i>high-power fields</i> – duże pola widzenia pod mikroskopem

Skrót	Rozwinięcie
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICAR-RS	ang. <i>International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis</i> – międzynarodowy konsensus w sprawie alergii i rynologii: zapalenie zatok przynosowych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICS	ang. <i>inhaled corticosteroids</i> – wziewne kortykosteroidy
IgE	Immunoglobulina E
IL	interleukina
ILC2	ang. <i>innate lymphoid cells type 2</i> – wrodzone komórki limfoidalne typu 2
IPP	inhibitory pompy protonowej
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KCE	belgijskie centrum wiedzy z zakresu ochrony zdrowia
LMS	ang. <i>Lund-Mackay score</i> – skala Lund-Mackay
LTC4	leukotrien C4
MDCT	ang. <i>Multi-detector computed tomography</i> – wielodetektorowa tomografia komputerowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N-ERT	ang. <i>NSAIDs Exacerbated Respiratory Disease</i> – zespół nadwrażliwości na NLPZ
n/d	nie dotyczy
NCPHA	Narodowe Centrum Zdrowia Publicznego i Analiz w Bułgarii
NCS	ang. <i>Nasal congestion score</i> – skala przekrwienia nosa
NET	ang. <i>Neutrophil extracellular traps</i> – zewnątrzkomórkowe pułapki neutrofilowe
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NOMA	Norweska Agencja ds. Leków
Non-eCRS	Nie eozynofilowe CRS
NPS	ang. <i>Nasal polyp score</i> – skala polipa nosa
PGD2	prostaglandyna D2
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study, design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
p.n.	łac. <i>per nasum</i> – donosowo
PNIF	ang. <i>Peak Nasal Inspiratory Flow</i> – maksymalny przepływ nosowy wdechowy
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
QoI	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
OZZP	ostre zapalenie zatok przynosowych
RTG	badanie radiologiczne
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków

Skrót	Rozwinięcie
SMD	ang. <i>standardized mean difference</i> – standaryzowana różnica średnich
SNOT	ang. <i>Sino-Nasal Outcome Test</i> – kwestionariusz oceny dolegliwości zatokowych
TGA	ang. <i>Therapeutic Goods Administration</i> – Australijska Agencja ds. Wyrobów Farmaceutycznych
Th2	limfocyt Th2
TK	tomografia komputerowa
TSLP	ang. <i>Thymic stromal lymphopoietin</i> – limfopoetyna zrębu grasicy
TSLPR	ang. <i>thymic stromal lymphopoietin receptor</i> – receptor limfopoetyny zrębu grasicy.
UPSIT	ang. <i>The University of Pennsylvania Smell Identification Test</i> – test oceniający sprawność węchu
USA	ang. <i>United States</i> – Stany Zjednoczone
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
VCAM-1	ang. <i>vascular cell adhesion molecule</i> – naczyniowa cząsteczka adhezyjna

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

<p>POPULACJA</p>	<p>Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Dupixent® (dupilumab) stosowanego w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa u dorosłych chorych.</p> <p>Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem zapisów zawartych w ChPL Dupixent®. Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), produkt leczniczy Dupixent® jest wskazany m.in. do stosowania jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim CRSwNP, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.</p> <p>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</p>
<p>NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA</p>	<p>Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. W aktualnej praktyce klinicznej chorzy nie mają dostępu do skutecznego leczenia. Jediną dostępną opcją terapeutyczną jest najlepsze leczenie wspomagające BSC (ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające), które nie ma wpływu na przyczyny choroby. Chorzy, zwłaszcza po niepowodzeniu wielokrotnego stosowania różnych opcji terapeutycznych (kortykosteroidów i zabiegów operacyjnych), doświadczają wyjątkowo uciążliwych symptomów przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa. Wydaje się, że objawy jakich doświadczają chorzy, mogą być bagatelizowane w przypadku braku doświadczenia w postępowaniu z takimi pacjentami, gdyż symptomy opisywanej choroby mogą wydawać się mało obciążające. Problem jest jednak istotny, gdyż oprócz uciążliwych, nawracających objawów utrudniających codzienne funkcjonowanie (takich jak bóle głowy, gardła, gorączka, czy zaburzeń węchu i smaku) brak skutecznego leczenia może prowadzić do wyczerpania emocjonalnego spowodowanego występowaniem uporczywych dolegliwości oraz stosowaniem nieskutecznych opcji terapeutycznych. Dostępna najlepsza terapia wspomagająca może prowadzić do występowania działań niepożądanych (zwłaszcza w przypadku kortykosteroidów ogólnoustrojowych), które mają istotny wpływ na jakość życia chorych - np. przyrost masy ciała, występowanie bezsenności, nadpobudliwości oraz niepokoju. Chorzy, którzy będą mieli dostęp do skutecznego leczenia biologicznego w postaci dupilumabu, będą mogli uniknąć kolejnych zabiegów operacyjnych, które oprócz potencjalnych powikłań zdrowotnych (blizn lub uszkodzeń nerwu węchowego po zabiegach operacyjnych), niosą za sobą również potencjalne zwiększenie obciążenia opieki zdrowotnej (co spowodowane jest realizacją świadczeń szpitalnych) oraz wyższe koszty społeczne (spowodowane dłuższym czasem rekonwalescencji i nieobecnościami w pracy). Dotychczas stosowanego leczenia BSC nie może więc zostać uznane za satysfakcjonujące.</p>

	<p>Istnieje więc bardzo duża potrzeba na wdrożenie terapii ukierunkowanej na przyczynę choroby, która może zapewnić skuteczne leczenie analizowanej populacji chorych. Dupilumab może stanowić odpowiedź na tę niezaspokojoną potrzebę leczniczą. Jako nowoczesny lek biologiczny, Dupixent® działa poprzez blokowanie szlaków specyficznych interleukin, prowadząc do ograniczenia stanu zapalnego typu 2. Dodatkowo, stosowanie dupilumabu jako leczenia w terapii uzupełniającej donosowymi kortykosteroidami, prowadzi do zmniejszenia zapotrzebowania na czasowe terapie związanych z występowaniem stanów zapalnych (kortykosteroidów ogólnoustrojowych i antybiotyków). Stosowanie dupilumabu ma na celu zapewnienie kontroli objawów choroby oraz poprawy jakości życia chorych.</p>
<p>INTERWENCJA</p>	<p>Dupilumab w zalecanym dawkowaniu u dorosłych chorych wynoszącym 300 mg, a następnie dawce 300 mg co dwa tygodnie. U niektórych chorych początkowa częściowa odpowiedź może ulec poprawie podczas dalszego leczenia trwającego dłużej niż 24 tygodnie.</p> <p>Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi po 24 tygodniach leczenia CRSwNP.</p>
<p>KOMPARATOR</p>	<p>BSC rozumiane jako stosowanie najlepszych dostępnych aktualnie opcji terapeutycznych zgodnie ze wskazaniem klinicznym u danego chorego, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe glikokortykosteroidy (GKS): propionian flutykazonu, furoinian mometazonu; • antybiotyki (makrolidowe); • GKS ogólnoustrojowe.
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NPS; • NC; • Wynik tomografii komputerowej zatok LMK; • Całkowita ocena objawów; • UPSIT; • Utrata węchu; • SNOT-22; • VAS; • Profil bezpieczeństwa.
<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy); • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); • Publikacje w językach: polskim i angielskim.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Dupixent® (dupilumab) stosowanego w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Dupixent® jest wskazany do stosowania:

- jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim CRSwNP, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby;
- w leczeniu dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej świerzbiczką guzkową (PN), którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego;
- w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej oraz w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego;
- u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej oraz u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofilów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego [ChPL Dupixent®].

Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami Programu lekowego.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Zapalenie zatok przynosowych u dorosłych definiuje się jako:

- zapalenie nosa i zatok przynosowych charakteryzujące się ≥ 2 objawami, z których jednym powinna być niedrożność nosa/przekrwienie lub wydzielina z nosa (katar przedni/tylny):
 - ± ból twarzy/uczucie rozpierania;
 - ± upośledzenie lub utrata węchu;
- objaw endoskopowy:

-
- polip nosa, i/lub
 - śluzowo-ropna wydzielina głównie z przewodu nosowego środkowego i/lub
 - obrzęk/niedrożność błony śluzowej głównie w przewodzie nosowym środkowym i/lub
 - zmiany w TK:
 - zmiany śluzówkowe w obrębie kompleksu ujściowo przewodowego i/lub zatok [EPOS 2020].

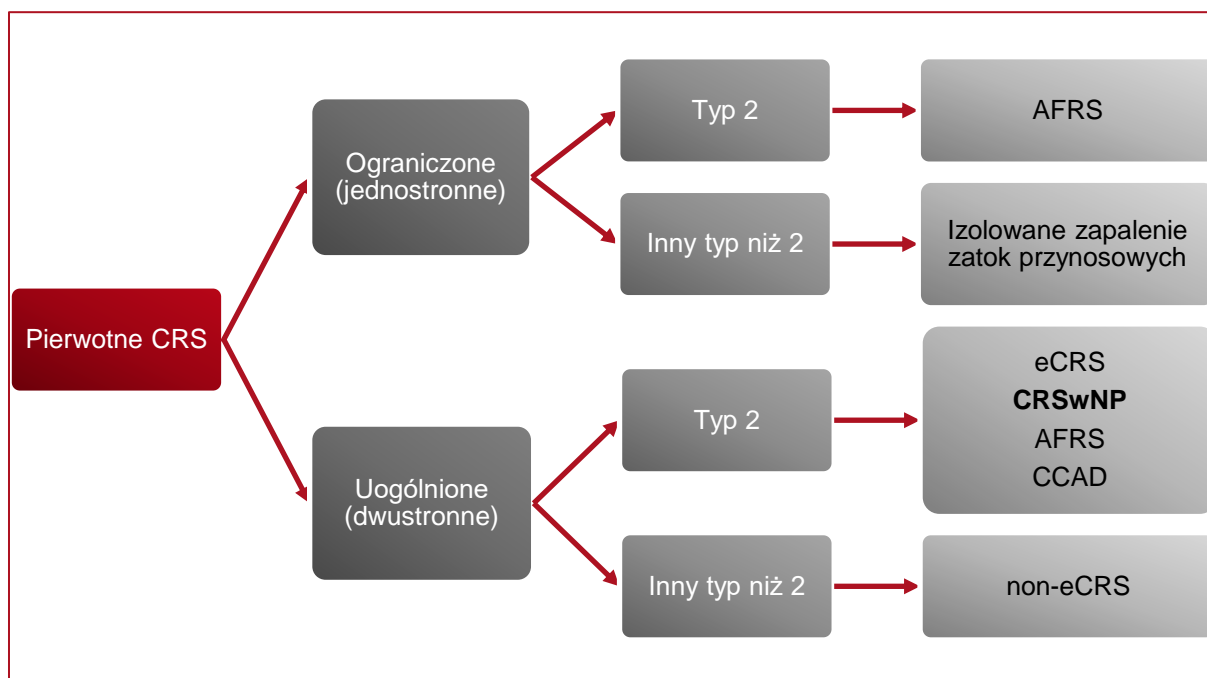
Wyróżnia się zapalenie:

- ostre, czas trwania <12 tyg. po czym całkowite ustąpienie objawów klinicznych:
 - wirusowe;
 - powirusowe;
 - bakteryjne;
- przewlekłe, czas trwania >12 tyg. objawy nie ustępują całkowicie;
 - pierwotne;
 - ograniczone;
 - uogólnione;
 - wtórne;
 - ograniczone;
 - uogólnione [EPOS 2020].

CRSwNP należy do zapaleń pierwotnych, uogólnionych, typu 2 [EPOS 2020].

Poniżej przedstawiono klasyfikację pierwotnych przewlekłych zapaleń zatok przynosowych.

Rysunek 1.
Klasyfikacja pierwotnych przewlekłych zapaleń zatok przynosowych (CRS).



Źródło: opracowanie własne na podstawie EPOS 2020

AFRS – alergiczne grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok; eCRS – eozynofilowe CRS; CCAD – choroba atopowa środkowego piętra jamy nosa, CRSwNP – przewlekłe zapalenie zatok z polipami nosa

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia CRSwNP pozostaje nie do końca poznana, chociaż wiadomym jest, iż w patogenezę choroby zaangażowanych jest kilka mechanizmów immunologicznych – reakcje immunologiczne typu 1, typu 2 i typu 3, nacechowane zaangażowaniem limfocytów T pomocniczych i odpowiadających im limfocytów wrodzonych [Bachert 2022].

Komórki nabłonka górnych dróg oddechowych stanowią pierwszą linię obrony przed patogenami oraz cząstkami stałymi przenikającymi do układu oddechowego, komórki te ściśle do siebie przylegają i wytwarzają śluz odgrywając kluczową rolę w oczyszczaniu śluzoworzęskowym i obronie organizmu. W CRSwNP, w wyniku upośledzenia błony śluzowej w zatokach przynosowych prowadzącego do zwiększonej przepuszczalności tkanek, zmniejszonej odporności nabłonka, akantozji i akantolizy, dochodzi do zwiększonej ekspozycji nabłonka na wdychane czynniki środowiskowe i patogeny, które mogą promować przewlekły stan zapalny. Po przekroczeniu bariery nabłonkowej przez patogeny, w tkankach nabłonka zatok przynosowych aktywowana jest samoograniczająca się odpowiedź immunologiczna,

w której udział biorą komórki i cytokiny ukierunkowane na wybrane patogeny [Stevens 2016, EPOS 2020, Fokkens 2021].

Wyróżnia się trzy typy odpowiedzi immunologicznej, w zależności od patogenu: typ 1 powodowany przez wirusy, typ 2 – przez pasożyty oraz typ 3 – przez bakterie pozakomórkowe i grzyby. W warunkach fizjologicznych odpowiedź immunologiczna powoduje eliminację patogenów oraz przywrócenie integralności bariery nabłonkowej, natomiast w przypadku CRS dochodzi do przewlekłej reakcji zapalnej powodującej przebudowę tkanek nosa oraz zatok [Stevens 2016, EPOS 2020, Fokkens 2021].

Różnorodność profili cytokin, które występują w procesie zapalnym ze wspólną symptomologią, wskazuje na heterogeniczne szlaki prowadzące do ekspresji klinicznej. W CRSwNP najczęściej występuje typ 2 odpowiedzi immunologicznej, który charakteryzuje się podwyższonym poziomem cytokin typu 2: IL-4, IL-5 i IL-13, infiltracją eozynofilową tkanek (co sugeruje, że eozynofile mogą odgrywać mechanistyczną rolę w patogenezie CRSwNP) i infiltracją komórek tłuszcznych, a także wysokim poziomem IgE oraz różnicowaniem limfocytów T pomocniczych typu 2 (Th2). W reakcji zapalnej typu 2 udział biorą także wrodzone komórki limfoidalne typu 2 (ILC2, ang. *innate lymphoid cells type 2*) [Stevens 2016, Gurram 2019, Bachert 2020, Fokkens 2021]:

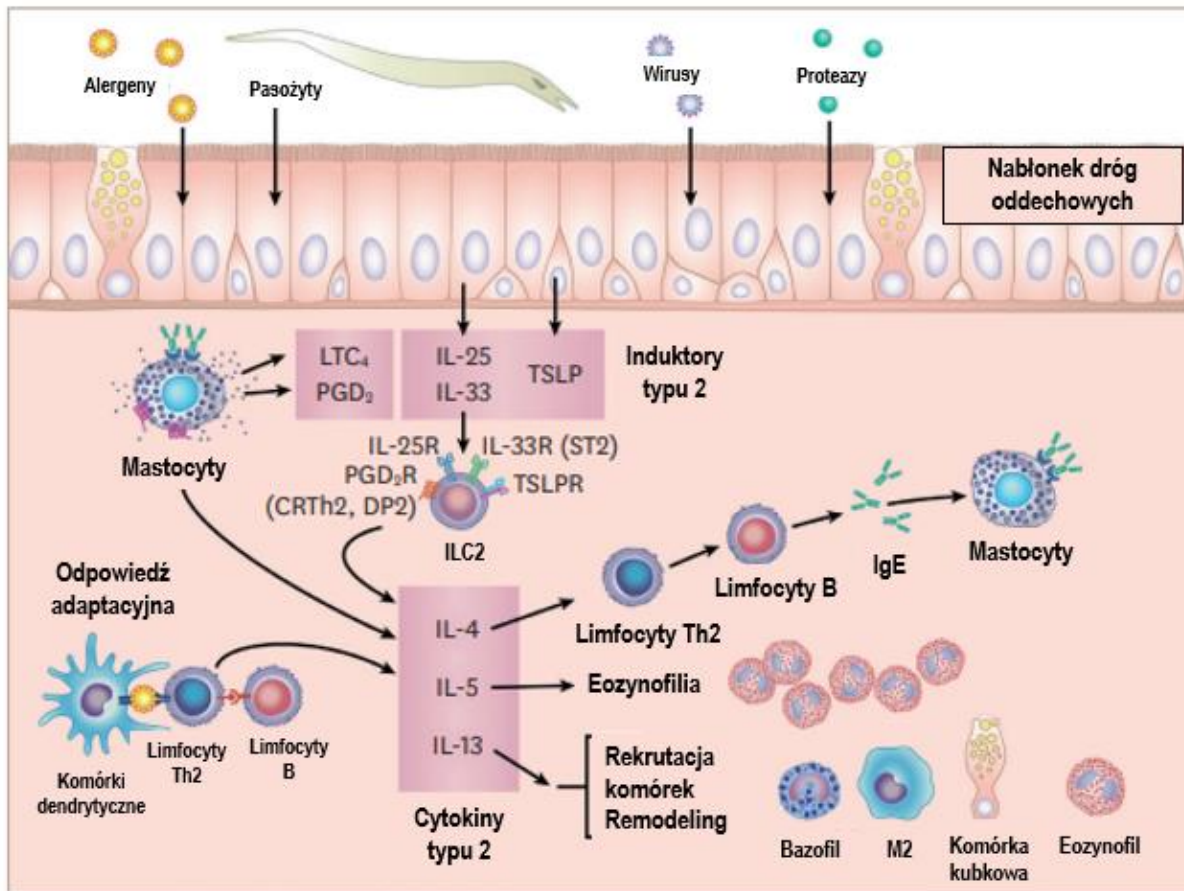
- aktywacja nabłonka powoduje uwolnienie prozapalnych cytokin o podwyższonym poziomie limfopoetyny zrębu grasicy (TSLP), IL-32 i chemokin. Czynniki te pobudzają ILC2, bazofile, komórki tłuszczne i limfocyty Th2, prowadząc do produkcji i wydzielania IL-4, IL-5, IL-13 w błonie śluzowej [Bachert 2020]. Cytokiny indukujące Th2 nasilają wytwarzanie przeciwciał, a także proliferację i aktywację komórek tłuszcznych i eozynofilów [Mrówka-Kata 2016];
- interleukiny IL-4 i IL-13 działając bezpośrednio na komórki nabłonka zatok przynosowych powodują zmniejszenie ekspresji białek tworzących ściśle połączenia międzykomórkowe, a także zwiększają wytwarzanie śluzu, dodatkowo indukują lokalną produkcję IgE, które to stymulują degranulację komórek tłuszcznych i miejscowe zapalenie eozynofilowe oraz powodują uwalnianie czynników prozapalnych, podtrzymując dodatnią pętlę sprzężenia zwrotnego [Bachert 2020, EPOS 2020, Fokkens 2021, Kowalik 2019]. Ponadto IL-4 inicjuje polaryzację immunologiczną limfocytów T₀ w kierunku subpopulacji Th2 oraz indukuje produkcję cytokin prozapalnych (IL-5, IL-9, IL-13) które odgrywają kluczową rolę w rozszerzeniu stanu zapalnego [Bachert 2020, EPOS 2020, Fokkens 2021]. Natomiast IL-13 nasila

ekspresję naczyniowej cząsteczki adhezyjnej (VCAM-1) na powierzchni komórek śródbłonna oraz innych molekuł adhezyjnych, umożliwiając jeszcze silniejszą rekrutację limfocytów, eozynofiliów, bazofiliów. Dodatkowo IL-13 jest silnym aktywatorem makrofagów, inicjując różnicowanie monocytów do makrofagów alternatywnych M2. Makrofagi te gromadzą się w polipach oraz wykazują zmniejszoną fagocytozę [Bachert 2020];

- obecność IL-5 sprzyja przeżyciu i aktywacji eozynofiliów. W konsekwencji rozległej aktywacji, opóźnionej apoptozy i obecności innych czynników, eozynofile ulegają śmierci w zewnątrzkomórkowych pułapkach eozynofilowych (proces ten nazwano *EETosis*) w uszkodzonym nabłonku i w śluzie. Proces ten powoduje dalsze uszkodzenia nabłonka oraz prowadzi do formowania kryształów Charcot-Leydena. Kryształy te podtrzymują stan zapalny poprzez zwiększanie produkcji markerów prozapalnych. Dodatkowo odkładanie kryształów prowadzi do wtórnego neutrofilowego zapalenia i śmierci komórkowej prowadząc do dalszych uszkodzeń nabłonka [Bachert 2020].

Poniżej przedstawiono schemat obrazujący powstawanie procesu zapalnego typu 2.

Rysunek 2.
Schemat przedstawiający proces zapalny typu 2 w CRSwNP



Źródło: Opracowanie własne na podstawie Bochner 2021

TSLP – (ang. *thymic stromal lymphopoietin*) limfopoetyna zrębu grasicy; IL – interleukina; ILC2 – (ang. *innate lymphoid cells type 2*) wrodzone komórki limfoidalne typu 2; IgE – immunoglobulina E; LTC4 – leukotrien C4; PGD2 – prostaglandyna D2; TSLPR – (ang. *thymic stromal lymphopoietin receptor*) receptor limfopoetyny zrębu grasicy.

W związku z przewlekłym (trwającym dłużej niż 12 tyg.) stanem zapalnym błony śluzowej nosa i zatok bardzo często u chorych dochodzi do rozwinięcia polipów nosa. Przyczyna ich formowania się nie jest do końca znana, wiadomo natomiast, że u osób z polipami nosa występuje zmieniona odpowiedź układu immunologicznego na zakażenie w porównaniu z osobami zdrowymi [Zagor 2018].

W CRS dochodzi do zaburzenia homeostazy spowodowanej brakiem równowagi procesów proliferacji i eliminacji komórek – może być to jedną z przyczyn tworzenia się polipów nosa [Mrówka-Kata 2016]. Dodatkowo również przebudowa tkanek nosa oraz zatok skutkuje wytworzeniem polipów, przerostem komórek kubkowych i dalszym uszkodzeniem bariery nabłonkowej. Zaburzona bariera nabłonkowa ma zwiększoną przepuszczalność, co przyczynia się do utrzymywania przewlekłego stanu zapalnego. Dokładna liczba komórek

zapalnych w CRS może różnić się w zależności od współwystępowania innych chorób czy podłoża choroby i nie jest jeszcze w pełni poznana [EPOS 2020, Fokkens 2021].

W polipach nosa komórki nabłonkowe lub podzbiory komórek nabłonkowych (np. pojedyncze komórki chemosensoryczne) mogą wytwarzać IL-1, IL-33, limfopoetynę zrębu grasicy (TSLP) i/lub IL-25 w odpowiedzi na różne wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (np. ATP i białko grupy 1 o wysokiej ruchliwości), organizmy chorobotwórcze (np. *Staphylococcus aureus* i grzyby) oraz powiązane z nimi produkty (takie jak DNA drobnoustrojów, toksyny) lub alergenów. Produkcja TSLP i IL-33 prowadzi następnie do aktywacji i akumulacji ILC2, w wyniku czego powstaje IL-5 i IL-13. Równolegle z ekspansją komórek TH2 w CRSwNP zachodzi ekspansja komórek B i komórek plazmatycznych. Uważa się, że lokalna aktywacja, proliferacja, rekombinacja z przełączaniem klas i wytwarzanie przeciwciał zachodzą w klastrach komórek B i strukturach podobnych do pęcherzyków w obrębie polipa. Wiadomo, że IL-13 kieruje przełączaniem klas IgE w komórkach B, prowadząc do podwyższonej lokalnej produkcji IgE, dobrze znanej cechy polipów nosa. Stwierdzono dodatkowo, że poliklonalne IgE jest funkcjonalne i zdolne do aktywacji komórek tucznych w polipach nosa, co z kolei prowadzi do wytwarzania cytokin typu 2, rekrutacji i aktywacji eozynofili [Bachert 2020].

Czynniki ryzyka zwiększonej podatności na CRS

Najczęściej zgłaszanymi czynnikami ryzyka rozwoju CRSwNP w badaniach były: astma, polimorfizmy genów i starzenie. Inne czynniki ryzyka obejmowały płeć męską, palenie tytoniu, alergię, obecność polipów, wcześniejsze występowanie objawów związanych z CRS, przewlekłe zapalenie oskrzeli, nietolerancję aspiryny, wykonywany zawód, wysokie stężenie cytokin IL-5 lub IL-13 w surowicy, niższe wykształcenie, otyłość, niższe stężenie białka kalprotektyny, rozpoznanie CRSwNP u krewnych pierwszego lub drugiego stopnia (genetyka CRS wydaje się złożona, ponieważ wiele genów ma wpływ na wystąpienie i nasilenie choroby), wyższy wynik w skali Lund-Mackay oraz wysoka liczba eozynofili w tkankach i krwi [Chen 2020, EPOS 2020].

Poniżej przedstawiono opis wybranych czynników ryzyka:

- czynniki genetyczne oraz prozapalne tj.: wysokie stężenie IL-5, IL-13 w surowicy, wysokie stężenie eozynofili tkankowych i we krwi, liczne badania wykazały, że polimorfizm pojedynczego nukleotydu jest czynnikiem ryzyka CRS [Chen 2020, Kowalik 2019];

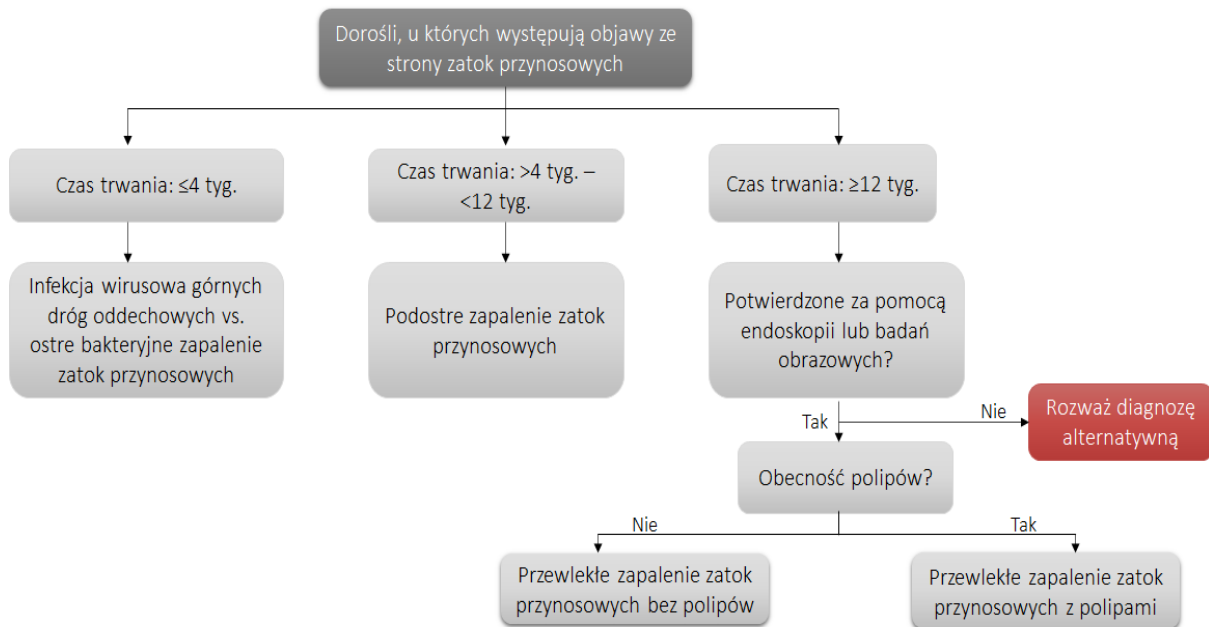
- obecność innych chorób, takich jak astma, POChP, hipogammaglobulinemia, refluks żołądkowo-przelykowy, alergia, nieżyt nosa. Zjawisko wielochorobowości jest powszechne wśród chorych z CRS, bardzo często wraz z CRS współistnieją choroby o podłożu alergicznym, takie jak alergiczny nieżyt nosa, astma, czy atopowe zapalenie skóry [Wojas 2021]. CRSwNP jest silnie skorelowany z występowaniem astmy (o późnym początku) – około 30–70% chorych z CRSwNP ma astmę. [Fokkens 2021]. Innym czynnikiem ryzyka CRS jest nadwrażliwość na NLPZ [Kowalik 2019];
- wiek i płeć, częstość występowania CRS rośnie wraz z wiekiem chorych, u młodych chorych rzadko rozpoznaje się CRSwNP, a mężczyźni są bardziej narażeni na zachorowanie niż kobiety [Vaitkus 2021];
- czynniki środowiskowe, tj.: zanieczyszczenie środowiska, dym papierosowy. Aktywne palenie tytoniu wiąże się ze wzrostem markerów zapalenia u chorych z CRS. Ekspozycja na dym papierosowy jest głównym czynnikiem ryzyka zapalenia dróg oddechowych, ze względu na fakt, iż jest on czynnikiem patofizjologicznym wpływającym na błonę śluzową nosa, wywołując zwiększony opór dróg oddechowych, podrażnienie, zatkanie nosa oraz wydzielinę z nosa [Vaitkus 2021];
- zaburzenia funkcji rzęsek w nabłonku, np. w mukowiscydozie, czy wynikające z uszkodzeń o podłożu toksycznym. Aktywność rzęsek może być hamowana również przez toksyny bakterii *Staphylococcus aureus*, czy *Pseudomonas aeruginosa* [Kowalik 2019];
- zaburzenia budowy anatomicznej, np. zakrzywiona przegroda nosowa [Kowalik 2019].

3.4. Rozpoznawanie

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa jest ważną jednostką kliniczną rozpoznawaną na podstawie zarówno subiektywnych, jak i obiektywnych dowodów przewlekłego zapalenia zatok przynosowych [Stevens 2016], uzyskanych na podstawie przeprowadzonego wywiadu, badania endoskopowego jam nosa oraz tomografii komputerowej zatok przynosowych [EPOS 2020].

Poniżej przedstawiono schemat obrazujący proces rozpoznania zapalenia zatok przynosowych:

Rysunek 3.
Algorytm rozpoznawania zapalenia zatok przynosowych



Źródło: opracowanie własne na podstawie *Orlandi 2021*

Rozpoznanie CRS jest trudne, ponieważ większość chorób górnych dróg oddechowych charakteryzuje się podobnymi objawami, takimi jak niedrożność czy wydzielina z nosa. Podczas różnicowania CRS należy wykluczyć alergię, dla której charakterystycznymi objawami są: kichanie, wodnista wydzielina z nosa, podrażnienie nosa, łzawienie i podrażnienie oczu, należy również wykluczyć niealergiczny nieżyt nosa. W obrazie TK zatok w CRS obserwuje się znacznie więcej zmian zapalnych niż w obrazach alergicznego i niealergicznego nieżyty nosa. Podczas różnicowania należy zwrócić również uwagę na upośledzenie węchu i ból twarzy, ponieważ objawy te występują w wielu różnych chorobach. Jeśli ból twarzy jest jedynym objawem obecnym u chorego, bez objawów charakterystycznych dla CRS, to rzadko świadczy on o CRS i należy szukać innej przyczyny [EPOS 2020].

Wykazano, iż zebranie pełnego wywiadu pozwala dokładnie rozpoznać CRS u 88% chorych. W wywiadzie klinicznym chorego należy udokumentować objawy, takie jak:

- niedrożność nosa (jednostronna/obustronna, zmienna/zmienna lub stała, rytm dobowy i czy zmienia się wraz z pozycją);
- wyciek z nosa (wodnisty, zakrwawiony lub śluzowo-ropny, jednostronny lub obustronny);
- hiposmię/anosmię [ASCIA 2021].

Zebranie informacji odnośnie urazu głowy, znaczących lub powtarzających się zakażeń lub leżących u ich podstaw stanów neurologicznych jest niezbędne jeśli chory cierpi na hiposmię lub anosmię, podobnie jak udokumentowanie szczegółowej listy aktualnie stosowanych leków. Należy również zebrać wywiad dotyczący palenia tytoniu, radioterapii lub chemioterapii i donosowego zażywania kokainy. U każdego chorego z zaburzeniami węchu zaleca się zebranie wywiadu dotyczącego zawodowego narażenia na paliwa, toksyny, rozpuszczalniki, formaldehyd, pestycydy lub związki metali, takie jak kadm, chrom i nikiel. Dodatkowo w wywiadzie należy uwzględnić informacje dotyczące wrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub alkohol, a także jakichkolwiek chorób współistniejących, tj.: astma (początek w wieku dziecięcym lub dorosłym) oraz przebytych wcześniej jakichkolwiek operacji zatokowo-nosowych [ASCIA 2021].

Dodatkowo u każdego chorego z objawami zatokowo-nosowymi należy wykonać pełne badanie głowy i szyi obejmujące: obserwację chorego, rynoskopię przednią, oraz endoskopię [ASCIA 2021].

3.4.1. Metody diagnostyczne

Endoskopia jam nosa

Badanie endoskopowe stosowane jest do potwierdzenia CRP. Za pomocą badania endoskopowego stwierdza się występowanie polipów nosa w przewodzie nosowym środkowym w przypadku CRPwNP. Dodatkowo endoskopię można zastosować do oceny odpowiedzi na leczenie oraz do oceny jam nosa i zatok po zabiegu chirurgicznym [EPOS 2020].

Do oceny endoskopowej służy skala Lunda-Kennedy'ego, za pomocą której ocenia się stopień zaawansowania choroby, określając ilościowo uwidocznione stany patologiczne w obrębie zatok przynosowych. Zakres punktacji to 0-20, przy czym wyższe wyniki wskazują na bardziej zaawansowaną chorobę [DeConde 2017].

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Ocena endoskopowa CRS w skali Lund-Kennedy'ego

Uwidoczniony stan patologiczny	Punkcja (obustronna)
NPS*	1-4
Wydzielina z nosa	0-4
Obrzęk	0-4
Zrosty	0-4
Strupy	0-4

*Nasal polyp score – skala polipa nosa

Do oceny obecności polipów wykorzystuje się także skalę polipa nosa (NPS). Zakres punktacji w skali NPS to 0-3 dla każdego nozdrza, maksymalny wynik dwustronny to 6 pkt [Khan 2018].

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Ocena polipów nosa za pomocą skali NPS

Ocena	Punkcja
Brak polipów	0
Polipy tylko w środkowym ujściu	1
Polipy poza środkowym ujściem, nie blokują nosa całkowicie	2
Polipy całkowicie blokujące nos	3

Źródło: opracowanie własne na podstawie Khan 2018

Tomografia komputerowa (TK)

TK jest złotym standardem w ocenie chorób nosa, a zwłaszcza CRS. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi EPOS 2020 zaleca się wczesną TK w celach diagnostycznych, natomiast według wcześniejszych standardów TK było wykonywane dopiero po niepowodzeniu leczenia lub po zabiegu chirurgicznym, jeśli objawy się utrzymywały. Obecnie stosuje się wielorzędową TK – wielodetektorową tomografię komputerową (MDCT), która jest korzystniejsza dla badanego od tradycyjnej TK, ze względu na krótszy czas badania i zmniejszone narażenie na promieniowanie. Do oceny nasilenia zmian w obrazie TK najczęściej wykorzystywana jest skala Lund-Mackay (LMS). Uwidocznione w obrazie TK całkowite zmętnienie którejkolwiek z zatok świadczy o występowaniu choroby [EPOS 2020].

Dodatkowo podczas diagnostyki CRS na podstawie oceny zmian zapalnych nosa i zatok przynosowych w obrazie TK wykorzystuje się skalę Lund-McKay (LMS). Skala ta opiera się na stopniu zmętnienia zatok szczękowych, czołowych, sitowych i klinowych, przy czym w każdej

z kategorii przyznaje się 0-2 pkt. (0 – brak, 1 – częściowe, 2 – zupełne) oraz kompleksowi ujściowo-przewodowemu 0 lub 2 pkt. Maksymalny wynik wynosi 24 pkt. dwustronnie i 12 pkt. jednostronnie. Wynik w skali LMS ≥ 5 zdecydowanie wskazuje na występowanie choroby, natomiast ≤ 2 wskazuje na brak choroby. Skala LMS jest ważna w diagnostyce CRS i określeniu zakresu choroby, ponieważ w odróżnieniu od innych używanych skal nie jest skalą subiektywną, a dodatkowo dobrze koreluje z innymi markerami zaawansowania choroby [EPOS 2020]. Dodatkowo należy podkreślić, że w obrazie TK mogą być widoczne znaczne zmiany zapalne po przebytych przeziębieniu spowodowanym przez wirusy, które mogą utrzymywać się przez kilka tygodni [EPOS 2020].

Ocena niedrożności nosa

Niedrożność nosa jest jednym z głównych objawów CRS. Ocenia się ją za pomocą endoskopii oraz badania maksymalnego przepływu nosowego wdechowego (PNIF) lub za pomocą rynomanometrii lub rynometrii akustycznej. Należy mieć na uwadze, że niedrożność nosa stwierdza się także w przypadku powiększonych migdałków i refluksu krtaniowo-gardłowego [EPOS 2020].

Ocena zaburzeń węchu

Całkowita lub częściowa utrata węchu jest charakterystyczna dla CRS, przy czym w przypadku obecności polipów upośledzenie węchu jest znacznie większe niż u chorych z CRSsNP. Utrata węchu u chorych z CRSwNP związana jest ze stanem zapalnym i zwiększoną liczbą eozynofili. Dodatkowo, czynnikiem predysponującym do utraty węchu jest zabieg chirurgiczny w wywiadzie. Zwiększone upośledzenie węchu i zmniejszona fluktuacja wiążą się z nasileniem ciężkości choroby. Chorzy często nie są świadomi występujących zaburzeń węchu, dlatego też ważna jest zarówno subiektywna, jak i obiektywna ocena. Badanie zaburzeń węchu przeprowadza się za pomocą testu UPSIT, jego skróconych wersji lub Sniffin'Sticks. Szczególną zaletą testu UPSIT jest to, że zapewnia rozpoznanie węchowate oparte na porównaniu wyniku testu chorych w stosunku do osób zdrowych. Ponadto, klinicysta może odróżnić chorych z normalnym zmysłem powonienia („normosmia”) od tych z różnym stopniem osłabienia węchu („łagodna, umiarkowana i ciężka mikrosmia”) lub utratą węchu („anosmia”). Dodatkowo za pomocą testów węchowych ocenić można odpowiedź na leczenie przeciwzapalne lub zabieg chirurgiczny. Upośledzenie węchu związane z CRSwNP potwierdza się za pomocą endoskopii. W różnicowaniu upośledzenia węchu należy zwrócić uwagę na fluktuację zaburzeń węchu, ponieważ jest ona charakterystyczna dla CRS,

natomiast praktycznie niespotykana w chorobach pourazowych, poinfekcyjnych, wrodzonych czy neurodegeneracyjnych [Bachert 2019, EPOS 2020].

Badanie histopatologiczne

Badanie histopatologiczne staje się coraz ważniejsze w rozpoznawaniu CRS, jest wykorzystywane do potwierdzenia diagnozy, a ponadto pozwala na endotypowanie choroby zapalnej, tym samym umożliwiając dobór odpowiedniego leczenia, np. terapii biologicznej. Badanie histopatologiczne opiera się na określeniu liczby eozynofili. Wraz ze zwiększoną liczbą nacieków eozynofilowych oraz nasileniem stanu zapalnego rośnie nasilenie choroby. Eozynofilia jest również związana z pogorszeniem czynności oddechowej [Chen 2020].

Morfologia

Badanie krwi ma na celu ocenę obecności markerów zapalenia typu 2 charakterystycznych dla CRS. Biomarkerami zapalenia typu 2 są eozynofile, IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, czy IgE. Podejrzuje się, że IL-25, IL-33 i limfopoetyna zrębu grasicy mogą być przydatne w ocenie zapalenia typu 2 w CRS. W warunkach klinicznych ważne jest zmierzenie różnic w ekspresji IL w celu określenia możliwych endotypów u chorych z CRSwNP, ponieważ przewlekłe zapalenie zatok przynosowych może być powodowane przez różne patomechanizmy (typ 1 (INF- γ), typ 2 (IL-4, IL-5) i typ 3 (rodzina IL-17)). Ponadto bardzo ważne jest różnicowanie fenotypów klinicznych z endotypami, ponieważ różne fenotypy mogą być scharakteryzowane przez jeden endotyp. Zrozumienie tego zróżnicowania może pomóc poszerzyć możliwości leczenia i zaproponować skuteczne spersonalizowane leczenie. Głównym wyzwaniem jest znalezienie wiarygodnych biomarkerów, które definiują stan zapalny typu 2 i przewidują reakcję na leki. Ostatnio przeprowadzone, duże badania z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko endotypom typu 2 nie doprowadziły do zidentyfikowania wiarygodnych biomarkerów umożliwiających przewidywanie odpowiedzi na leczenie. Aktualnie połączenie fenotypu (np. CRSwNP, N-ERD), odpowiedzi na leczenie (kortykosteroidy ogólnoustrojowe) i prawdopodobnie także markerów, takich jak eozynofile, periostyna i IgE we krwi lub tkankach, prowadzi do najlepszego oszacowania endotypu i reakcji na leczenie. [EPOS 2020, Vaitkus 2021].

3.4.2. Subiektywne (psychometryczne) metody oceny CRS: skale i kwestionariusze

W celu rozpoznania CRS stosowane są także kwestionariusze i skale, przeznaczone do ilościowego określenia subiektywnego postrzegania choroby przez chorych, ciężkości choroby oraz jej wpływu na jakość życia [EPOS 2020, Klonaris 2019].

Według najnowszych zaleceń *EPOS 2020* do oceny jakości życia chorych z CRS stosuje się wyniki endoskopowe w skali Lund-Kennedy, powtarzaną ocenę za pomocą kwestionariusza SNOT-22 oraz dodatkowe pytania dotyczące potrzeby stosowania leków, zdarzeń niepożądanych, czy wpływu choroby na zdolność wykonywania codziennych czynności [EPOS 2020].

Również wizualna skala analogowa (VAS) jest instrumentem psychometrycznym szeroko stosowanym w dziedzinie rynologii do subiektywnej ilościowej oceny nasilenia objawów chorego. W przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych, całkowity wynik VAS jest często używany do klasyfikowania obciążenia chorobą na łagodne, umiarkowane i ciężkie, a kilka badań korelowało wyniki VAS z bardziej złożonymi i zwalidowanymi instrumentami oceniającymi obciążenie specyficzne dla choroby, takimi jak test SNOT-22 [Doulaptsi 2018].

Wizualna skala analogowa (VAS)

W skali VAS chory ocenia uciążliwość objawów za pomocą dziesięciocentymetrowej linijki z oznaczeniami od 0 do 10 oraz z oznaczeniami odczuć, przy czym 0 oznacza całkowity brak objawów, natomiast 10 objawy nie do zniesienia. Chory ma za zadanie wskazać punkt na linijce, który najlepiej odpowiada jego odczuciom dla ocenianej cechy.

W CRS wynik w skali VAS najczęściej jest używany do klasyfikacji obciążenia chorobą – choroba łagodna, umiarkowana lub ciężka. Skala ta ma wysoką czułość i powtarzalność, jest prosta w obsłudze i nie wymaga doświadczenia [Doulaptsi 2018, EPOS 2020, Klonaris 2019]. Dodatkowo *Doulaptsi i in.* zaproponowali zastosowanie skali VAS w odniesieniu do określenia stopnia kontroli CRS [Doulaptsi 2018].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły skali VAS..

Tabela 3.
Punktacja w skali VAS w odniesieniu do stopnia kontroli choroby

Liczba punktów w skali VAS	Stopień kontroli CRS
VAS ≤ 2	Dobrze kontrolowana
2 < VAS ≤ 5	Częściowo kontrolowana
VAS > 5	Niekontrolowana

Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Doulaptsi 2018*

Kwestionariusz SNOT-22

Kwestionariusz SNOT-22 składa się z 22 ocenianych elementów, specyficznych dla CRS i związanych ze zdrowiem. Służy do oceny jakości życia chorych z CRS, jednak stosując ten kwestionariusz należy wziąć pod uwagę, że niektóre elementy w SNOT-22, np. objawy ze strony ucha i zaburzenia emocjonalne, nie są specyficzne dla tej jednostki chorobowej [EPOS 2020].

W kwestionariuszu SNOT-22 chory ocenia każdy z elementów w skali od 0 do 5, biorąc pod uwagę jak poważny jest problem, jego stopień uciążliwości oraz częstość z jaką występuje. Dodatkowo chory zaznacza 5 objawów najbardziej dla niego uciążliwych [SNOT22]. W skali tej łagodna postać choroby definiowana jest jako wynik w zakresie 8-20 pkt., umiarkowana jako wynik >20-50 pkt., a ciężka >50 pkt. Ograniczeniem kwestionariusza SNOT-22 jest pominięcie takich ważnych elementów składających się na obraz choroby, jak ilość przyjmowanych leków, czy okres trwania choroby [EPOS 2020]. Należy mieć jednak na uwadze, że w kryteriach diagnostycznych opis nasilenia choroby wg kwestionariusza SNOT-22 nie jest jedynym kryterium, które w całości definiuje chorobę o ciężkim nasileniu.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo skalę SNOT-22.

Tabela 4.
Kwestionariusz SNOT-22

Problem	Brak	Bardzo łagodny/e	Łagodny lub nieznaczny/e	Umiarkowany/e	Ciężki/e	Tak zły/e, jak to możliwe
1. Potrzeba wydmuchiwania nosa	0	1	2	3	4	5
2. Zatkanie nosa	0	1	2	3	4	5
3. Kichanie	0	1	2	3	4	5
4. Katar	0	1	2	3	4	5
5. Kaszel	0	1	2	3	4	5
6. Katar spływający do gardła	0	1	2	3	4	5
7. Gęsta wydzielina z nosa	0	1	2	3	4	5
8. Zatkanie ucha	0	1	2	3	4	5
9. Zawroty głowy	0	1	2	3	4	5
10. Ból ucha	0	1	2	3	4	5
11. Ból twarzy/rozpiernienie	0	1	2	3	4	5
12. Zmniejszone odczuwanie węchu/smaku	0	1	2	3	4	5
13. Trudność z zasypianiem	0	1	2	3	4	5
14. Budzenie w nocy	0	1	2	3	4	5
15. Brak dobrze przespanych nocy	0	1	2	3	4	5
16. Budzenie się zmęczonym	0	1	2	3	4	5
17. Zmęczenie	0	1	2	3	4	5
18. Obniżona produktywność	0	1	2	3	4	5
19. Obniżona koncentracja	0	1	2	3	4	5
20. Frustracja/niepokoń/irytacja	0	1	2	3	4	5

Problem	Brak	Bardzo łagodny/e	Łagodny lub nieznaczny/e	Umiarkowany/e	Ciężki/e	Tak zły/e, jak to możliwe
21. Smutek	0	1	2	3	4	5
22. Zawstydzienie	0	1	2	3	4	5

Źródło: opracowanie własne na podstawie SNOT22

Skala przekrwienia nosa (NCS)

Jest to skala, w której chory ocenia uciążliwość objawów spowodowanych obecnością polipów w czasie ostatnich 24 godzin. Ocena koncentruje się na przekrwieniu oraz zatkaniu nosa. Chorzy raz dziennie zapisują ocenę w skali NCS w specjalnym dzienniczku, używając od 0 do 3 punktów [MODSIC 2019].

Tabela 5.
Ocena objawów CRS w skali NCS

Punktacja	Objawy
0	Brak objawów
1	Łagodne objawy (obecne, ale przy minimalnej świadomości ich występowania, nieutrudniające codziennego funkcjonowania)
2	Umiarkowane objawy (świadomość występowania objawów, które są uciążliwe, ale tolerowane)
3	Ciężkie objawy (trudne do zniesienia, utrudniające codzienne funkcjonowanie)

Źródło: opracowanie własne na podstawie MODSIC 2019

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny i przebieg naturalny CRS charakteryzuje się przewlekłym stanem zapalnym obejmującym nabłonek błony śluzowej nosa oraz zatok przynosowych trwającym ponad 12 tygodni. Choroba ta wiąże się z uporczywymi objawami utrudniającymi codzienne funkcjonowanie. Należy podkreślić, że przebieg CRSwNP jest cięższy w porównaniu do CRSsNP. Objawy choroby pojawiają się stopniowo, w związku z czym chorzy nie zgłaszają się do lekarza przy lekkim i umiarkowanym nasileniu choroby, a diagnozowani są w późniejszym wieku, kiedy nasilenie choroby jest ciężkie. Natomiast wśród osób, u których

CRSwNP zostaje zdiagnozowane w młodym wieku, spodziewane jest długotrwałe obciążenie chorobą [Bachert 2021].

Objawy podmiotowe w przebiegu zapalenia zatok przynosowych dzieli się na objawy:

- główne, na podstawie których opiera się diagnozę: niedrożność nosa, wydzielina z nosa, ból lub uczucie rozpierania twarzy oraz zaburzenia lub całkowita utrata węchu;
- dodatkowe:
 - uczucie drapania w gardle, chrypka i kaszel (spowodowane sphywaniem wydzieliny po tylnej ścianie gardła);
 - ból głowy, gardła, ucha;
 - gorączka, złe samopoczucie;
 - przykry zapach z ust (częściej w zakażeniach zębopochodnych);
 - zaburzenia smaku [MP 2021].

Często w przypadku CRS o ciężkim nasileniu pojawiają się także zaburzenia snu i zmęczenie [Chen 2021]. Polipy nosa u 1/3 chorych przebiegają bezobjawowo (dotyczy to wczesnej fazy choroby) [MP 2021].

Objawy przedmiotowe w przypadku zapalenia zatok przynosowych obejmują gorączkę lub stan podgorączkowy, zaczerwienienie i obrzęk błony śluzowej, wydzielinę z nosa i na tylnej ścianie gardła, obrzęk powiek, tkliwość uciskowa okolicy chorej zatoki. Barwa wydzieliny z nosa ani gorączka nie różnicują etiologii wirusowej i bakteryjnej [MP 2021].

Często u chorych z CRSwNP występuje wielochorobowość. Najczęściej CRS współistnieje z astmą oskrzelową i nieżytem nosa. Choroby te charakteryzują się zbliżonymi zaburzeniami immunologicznymi oraz nieimmunologicznymi [Wojas 2021] i znacząco wpływają na jakość życia chorych. Inną często współistniejącą chorobą jest zespół nadwrażliwości na NLPZ [Raciborski 2021].

Przebieg naturalny

Zapalenie ostre zwykle ustępuje samoistnie (poprawa już po 48 h, całkowite ustąpienie w ciągu 7–10 dni; u 25% chorych objawy utrzymują się do 3 tyg.). Zapalenie przewlekłe przebiega z okresami remisji i zaostrzeń. Pogorszenie po 5 dniach trwania choroby lub utrzymywanie się objawów >10 dni może świadczyć o nadkażeniu bakteryjnym (występuje tylko w 0,5–2%

przypadków). Bakteryjne OZZP w ~2/3 przypadków ustępuje samoistnie do 14 dni. CRS przebiega z okresami remisji i zaostrzeń, całkowite ustąpienie zdarza się rzadko [MP 2021].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Całkowite wyleczenie CRS prawdopodobnie nie jest możliwe, a przebieg choroby obejmuje okresy zaostrzeń, które prawdopodobnie spowodowane są zaburzeniami flory bakteryjnej górnych dróg oddechowych lub infekcjami wirusowymi, oraz okresy łagodnego nasilenia [EPOS 2020].

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych częściej występuje u palaczy niż u osób niepalących. Występowanie CRS jest powiązane z astmą – szacuje się, że 25% chorych na CRS ma astmę w porównaniu z 5% osób w populacji ogólnej. Choroba ta jest również związana z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), hipogammaglobulinemią oraz refluksem żołądkowo-przełykowym. Nasilający wpływ na objawy CRS mają również palenie tytoniu, zanieczyszczenie powietrza i narażenie zawodowe. Częstość występowania alergii w CRS może się różnić w zależności od fenotypu, przy czym choroba atopowa środkowego piętra jam nosa i alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych silniej korelują z alergią niż CRS z polipami/CRS bez polipów [EPOS 2020].

Badania genetyczne nie pozwalają obecnie przewidywać wystąpienia CRS ani wyniku jej leczenia. Wykorzystanie genetyki jest ograniczone do skrajnych przypadków, w których umożliwia zrozumienie molekularnych podstaw choroby. Jest możliwe, że w czasie najbliższych lat zostaną zidentyfikowane pojedyncze lub złożone genetyczne cechy predysponujące do CRS, mające wpływ na ewolucję choroby oraz reakcję na leczenie farmakologiczne lub operacyjne [EPOS 2020].

Z kolei polipy w przebiegu CRS mogą prowadzić do licznych powikłań, tj. obturacyjnego bezdechu sennego, wyzwalanie ataków astmy, nawracające zapalenie zatok. Należy tu również wymienić rzadkie, lecz groźne powikłania, takie jak szerzenie się stanów zapalnych przez ciągłość – do oczodołu czy opon mózgowych, a także zakrzepicę żył zaopatrujących zatoki [MP 2018].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Ocena kontroli choroby

Podstawowym celem każdego leczenia, zwłaszcza w chorobach przewlekłych, jest osiągnięcie i utrzymanie kontroli klinicznej objawów, którą można zdefiniować jako stan chorobowy, w którym u chorego nie występują objawy lub utrzymujące się objawy nie mają wpływu na jakość życia chorego [EPOS 2020].

W ostatniej dekadzie przeprowadzono kilka badań klinicznych, które miały na celu walidację metod służących do oceny kontroli objawów zaproponowanych w wytycznych *EPOS 2012*. Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy wytycznych *EPOS 2020* uważają, że obecne kryteria kontroli, zaproponowane w 2012 roku, mogą prowadzić do przeszacowania liczby chorych, u których leczenie jest niewystarczające. W związku z tym na potrzeby badawcze zalecają w odniesieniu do wszystkich objawów stosowanie skali VAS: określenie „nieuciążliwy” proponują zastąpić określeniem „VAS ≤5”, a „obecny/zaburzony” przez „VAS >5” [EPOS 2020].

Wyniki badań walidacyjnych wymagają dalszej analizy psychometrycznej (pod względem wewnętrznej spójności, czasu reakcji i różnic pomiędzy grupami). Biorąc pod uwagę znaczenie pojęcia „kontrola choroby”, zarówno z klinicznego, jak i badawczego punktu widzenia istnieje potrzeba stworzenia złotego standardu do oceny kontroli choroby w CRS [EPOS 2020].

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę kontroli objawów CRS (w czasie ostatniego miesiąca) zaproponowaną w wytycznych *EPOS 2020*.

Tabela 6.
Ocena kontroli objawów CRS na podstawie wytycznych *EPOS 2020*

Objaw	Dobrze kontrolowane CRS	Częściowo kontrolowane CRS	Niekontrolowane CRS
Liczba objawów	Wszystkie z niżej wymienionych	≥1	≥3
Niedrożność nosa	Obecna lub nieuciążliwa*	Obecna przez większość tygodnia**	Obecna przez większość tygodnia**
Wydzielina z nosa	W małej ilości, śluzowa*	Obecna przez większość tygodnia, śluzowo-ropna**	Obecna przez większość tygodnia, śluzowo-ropna**
Ból twarzy lub rozpieranie	Brak lub nieuciążliwy*	Obecne przez większość tygodnia**	Obecne przez większość tygodnia**

Objaw	Dobrze kontrolowane CRS	Częściowo kontrolowane CRS	Niekontrolowane CRS
Węch	Prawidłowy lub uszkodzony w małym stopniu*	Upośledzony**	Upośledzony**
Zaburzenia snu/zmęczenie	Brak*	Obecne**	Obecne**
Badanie endoskopowe	Prawidłowa błona śluzowa	Nieprawidłowa błona śluzowa: <ul style="list-style-type: none"> • polipy nosa; • śluzowo-ropna wydzielina; • zapalenie błony śluzowej 	Nieprawidłowa błona śluzowa: <ul style="list-style-type: none"> • polipy nosa; • śluzowo-ropna wydzielina; • zapalenie błony śluzowej
Leczenie stanów nagłych (ostatnie 6 mies.)	Brak	1 raz	Objawy utrzymujące się pomimo leczenia

Źródło: opracowanie własne na podstawie *EPOS 2020*

*ocena w skali VAS ≤5

**ocena w skali VAS >5

Poniżej opisano również definicje niekontrolowanego oraz ciężkiego CRSwNP przedstawione w najnowszych wytycznych *EUFOREA 2021*.

Niekontrolowane CRSwNP zostało zdefiniowane w wytycznych *EUFOREA 2021* jako utrzymywanie się uporczywego lub nawracającego CRSwNP mimo długookresowego¹ stosowania donosowych GKS, zastosowania co najmniej jednego cyklu GKS ogólnoustrojowych² w czasie ostatnich 2 lat i/lub operacja³ zatok przynosowych w wywiadzie [EUFOREA 2021].

CRSwNP o ciężkim nasileniu zostało zdefiniowane w wytycznych *EUFOREA 2021* jako występowanie obustronnych polipów nosa (potwierdzone badaniem endoskopowym), z wynikiem w skali NPS ≥ 4 oraz utrzymywaniem się objawów pomimo długookresowego stosowania donosowych GKS (konieczność zastosowania dodatkowego leczenia).

¹ Długookresowe stosowanie GKS ogólnoustrojowych nie jest zalecane w CRSwNP.

² Jeden cykl GKS ogólnoustrojowych oznacza terapię GKS w dawce 0,5-1 mg/kg/dobę trwającą co najmniej 5 dni.

³ Operacja zatok przynosowych w wywiadzie odnosi się do jakiegokolwiek zabiegu operacyjnego, tj. resekcji polipów, endoskopowego zabiegu zatok przynosowych lub zaawansowanych zabiegów.

Utrzymywanie się objawów oceniono za pomocą (w zależności od dostępności, wybrana skala): skali służącej do oceny utraty węchu (0-3) ≥ 2 pkt; NCS (0-3) ≥ 2 pkt; SNOT-22 ≥ 35 pkt; objawy ogółem w skali VAS (0-10) ≥ 5 cm [EUFOREA 2021].

Ocena odpowiedzi na leczenie

W przypadku leczenia niekontrolowanego, ciężkiego CRSwNP za pomocą leków biologicznych ważne jest monitorowanie odpowiedzi na leczenie. Po **6 miesiącach** leczenia należy ocenić:

- poprawę węchu: z anosmii na hyposmię/normosmię, poprawa o $\geq 0,5$ pkt w skali oceny węchu;
- NCS: redukcja wyniku o $\geq 0,5$ pkt lub inny obiektywny wskaźnik;
- NPS: redukcja wyniku o ≥ 1 pkt potwierdzone badaniem endoskopowym;
- SNOT-22: redukcja wyniku o $\geq 8,9$ pkt (MCID);
- Objawy ogółem w skali VAS (0-10): redukcja o ≥ 2 cm [EUFOREA 2021].

Terapię można kontynuować jeżeli wystąpiła poprawa w zakresie ≥ 1 objawu. Jeżeli nie wystąpiła poprawa, należy przerwać terapię i rozważyć zastosowanie innego leku biologicznego lub operację. Z kolei, jeżeli w opinii chorego poprawa nie jest wystarczająca można rozważyć zastosowanie krótkiego cyklu GKS lub operację ratującą [EUFOREA 2021].

Odpowiednią odpowiedź po **12 miesiącach** leczenia definiuje się jako:

- NPS < 4 pkt po obu stronach;
- NCS < 2 pkt;
- SNOT-22 < 30 pkt;
- Objawy ogółem w skali VAS < 5 pkt [EUFOREA 2021].

Nie powinna występować konieczność stosowania GKS ogólnoustrojowych lub operacji [EUFOREA 2021].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

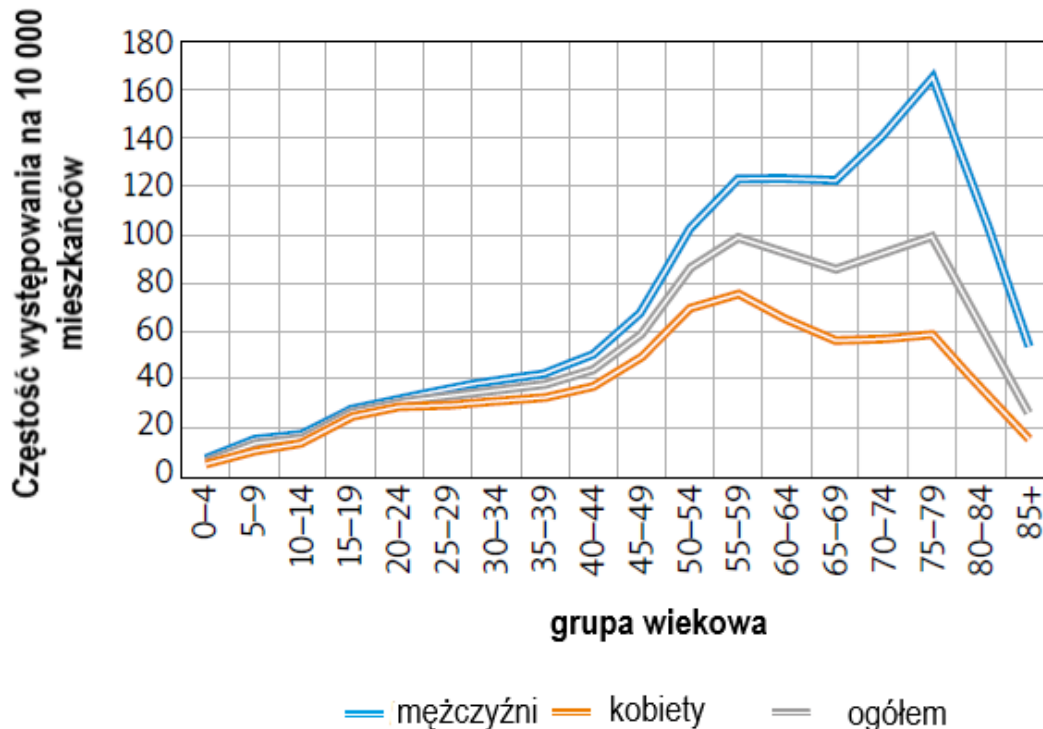
Dane dotyczące częstości występowania CRSwNP są ograniczone [EPOS 2020]. Chorzy z polipami nosa stanowią około 10–30% wszystkich chorych z CRS. Stan ten typowo dotyka chorych w średnim i starszym wieku, średni wiek w chwili rozpoznania to 40-60 lat, schorzenie częściej występuje u mężczyzn. Ogólna częstość występowania polipów nosa u dorosłych według opublikowanych badań epidemiologicznych zawiera się w przedziale od 1% do 4%: 2,1% we Francji, 2,7% w Szwecji, 4,3% w Finlandii, 1-4,2% w USA, 1,1-2,2% w Chinach. Istnieją jednak różnice metodologiczne między badaniami świadczącymi o takim występowaniu choroby. Niektóre badania ograniczały się do populacji dorosłych lub populacji dorosłych/młodzieży. W porównaniu z subpopulacją CRS bez polipów nosa (CRSsNP), subpopulacja CRSwNP charakteryzuje się cięższym przebiegiem choroby i częstszym występowaniem chorób współistniejących, od 34% do 66,7% chorych z polipami nosa cierpi również na astmę. Chorobowość CRSwNP w Polsce w latach 2008–2018 wynosiła 52,0 na 10 000 osób (64,6/10 000 dla mężczyzn, 40,2/10 000 dla kobiet) i jest zróżnicowana:

- pomiędzy województwami – od 43,1/10 000 do 62,7/10 000;
- 60/10 000 w miastach (75,3/10 000 wśród mężczyzn i 46,3/10 000 wśród kobiet) oraz 39,9/10 000 na wsi (49,1/10 000 wśród mężczyzn i 30,7/10 000 wśród kobiet) [Raciborski 2021].

Szczegółowe informacje przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 4.

Częstość występowania polipów nosa na 10 000 osób ze względu na wiek w 2018 roku w Polsce



Źródło: Raciborski 2021

Obciążenie chorobą

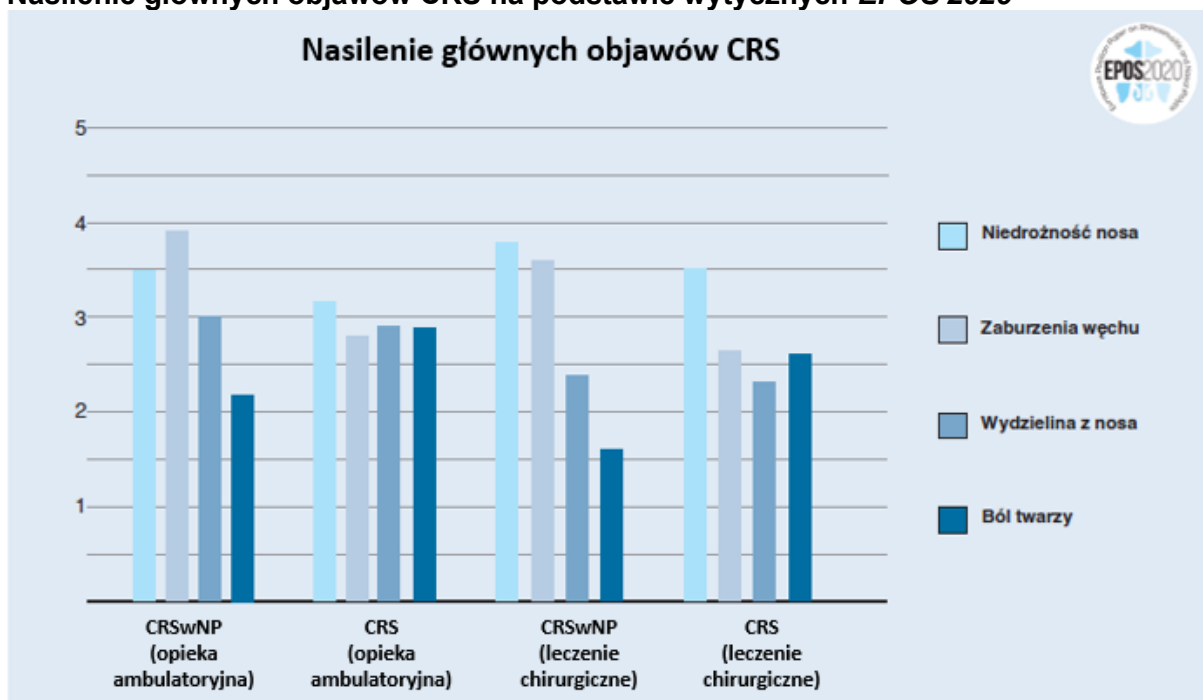
CRS wpływa negatywnie na wiele aspektów życia chorych. Chorzy z CRS wykazują znaczne pogorszenie jakości życia, zarówno fizyczne jak i psychiczne, wynikające z uciążliwych objawów towarzyszących chorobie i utrudniających codzienne ich funkcjonowanie. Uważa się, że negatywny wpływ na jakość życia chorych na CRSwNP oraz ból spowodowany objawami choroby może prowadzić do dysfunkcji neuropoznawczych, jednak mechanizm ten nie został do tej pory poznany [Klonaris 2019]. Kolejną z przyczyn obniżonej jakości życia u chorych z CRSwNP są występujące zaburzenia jakości snu (one również mogą wpływać na pogorszenie funkcji neuropoznawczych), ponadto powodują także zaburzenia nastroju. Skutkiem zaburzeń snu jest wzmożona senność kolejnego dnia, która może negatywnie wpływać na produktywność chorych. Dodatkowo objawy związane z CRSwNP zwiększają ryzyko bezdechu sennego [Klonaris 2019]. Warto podkreślić, że jakość życia chorych z CRSwNP, jest porównywalna lub gorsza niż w chorobach takich jak choroba Parkinsona,

choroba niedokrwienna serca wymagająca przezskórnej interwencji wieńcowej, czy zastoinowa niewydolność serca [Bachert 2021].

Upośledzenie lub utrata węchu jest wyniszczającym i często niedocenianym objawem choroby i może znacząco wpłynąć na jakość życia chorych, chociaż jest często lekceważona przez lekarzy. Zmysł węchu ma kluczowe znaczenie w życiu codziennym, ostrzega organizm przed niebezpiecznymi substancjami oraz przed spożyciem nieświeżego pożywienia [Othieno 2018]. Utrata węchu koreluje z nasileniem choroby oraz ma istotny wpływ na jakość życia oraz zdrowie psychiczne chorego. U chorych ze znacznym upośledzeniem węchu obserwowany jest wyższy odsetek występowania depresji, lęku oraz fobii [Bachert 2021]. Inne objawy choroby takie jak niedrożność nosa, wydzielina z nosa czy ból twarzy również znacząco wpływają na jakość życia chorych [Chen 2021, EPOS 2020]. Dodatkowo, chorzy skarżą się na brak zrozumienia oraz dostrzegania wpływu choroby na jakość życia przez pracowników ochrony zdrowia [Bachert 2021].

Jak przedstawiono na poniższym wykresie, niedrożność nosa, zmiana węchu i smaku są objawami o najcięższym nasileniu w CRSwNP [EPOS 2020].

Rysunek 5.
Nasilenie głównych objawów CRS na podstawie wytycznych EPOS 2020



Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPOS 2020

Wszystkie przedstawione powyżej zmienne mogą negatywnie wpływać zarówno na zdrowie psychiczne, jak i utrudniać życie codzienne chorych. Równocześnie należy pamiętać, iż ogólna

ocena nasilenia objawów jest silnie zależna od badanej populacji. Chorzy korzystający z opieki specjalistycznej, oczekujący na operację, zgłaszają średnie oceny nasilenia objawów w zakresie od umiarkowanego do ciężkiego [EPOS 2020, Bechert 2021].

Jak zaznaczono powyżej, CRS wpływa negatywnie na produktywność chorych oraz prowadzi do absencji w pracy. Należy podkreślić, że według badań przeprowadzonych w USA, CRS jest jedną z dziesięciu chorób w największym stopniu obciążających ekonomicznie pracodawców. Oszacowano, że całkowite koszty pośrednie CRS w Stanach Zjednoczonych wynoszą w skali roku ponad 20 miliardów dolarów [EPOS 2020]. Zmniejszona produktywność chorych wynika z uciążliwych objawów utrudniających skupienie, takich jak ból i uczucie rozpierania twarzy, czy zatkanie nosa. Wykazano, że zmniejszenie produktywności koreluje również z punktacją w skali SNOT-22, pogorszeniem stanu psychicznego oraz z pogorszeniem jakości snu [Klonaris 2019].

W badaniu z 2011 roku dotyczącym pomiaru wartości użyteczności stanu zdrowia u chorych z CRS przed i po poddaniu się endoskopowej operacji zatok przynosowych oraz porównanie wyników z innymi przewlekłymi procesami chorobowymi oraz dostępnymi metodami leczenia stwierdzono, że użyteczność chorych z CRS (0,65) jest znacznie poniżej normy względem populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych (0,81) i jest podobna do obserwowanej w wielu innych chorobach przewlekłych, takich jak umiarkowana astma, czy schyłkowa niewydolność nerek z koniecznością stosowania hemodializ. Dodatkowo stwierdzono również, że użyteczność chorych z CRS jest mniejsza niż w przypadku choroby Parkinsona, czy choroby niedokrwiennej serca wymagającej przezskórnej interwencji wieńcowej [Soler 2011].

Choroby współistniejące

CRSwNP jest często związany z innymi istotnymi schorzeniami, które mogą wpływać na ciężkość choroby, wśród chorób współistniejących wyróżnić można m.in. częstsze występowanie przedchorobowego ostrego zapalenia zatok przynosowych, alergicznego nieżytu nosa, przewlekłego nieżytu nosa, astmy, choroby refluksowej przełyku i bezdechu sennego [Stevens 2016].

Około 51–86% chorych z CRSwNP jest uczulonych na co najmniej jeden alergen wziewny. Choć nie wykazano związku między alergią na jeden konkretny alergen wziewny a rozwojem CRSwNP, to choroba zatok może ulec pogorszeniu w sezonie alergicznym [Stevens 2016].

Zdecydowana większość chorych na astmę (~88%) wykazuje co najmniej niewielkie radiologiczne dowody zapalenia zatok przynosowych. Szacuje się, że CRSwNP występuje u 7% wszystkich chorych na astmę, natomiast astmę zgłasza się u 26–48% chorych z CRSwNP. Wykazano również, że nasilenie ciężkości astmy jest związane z nasilonym zapaleniem zatok przynosowych. Dodatkowo, u podgrupy chorych z CRSwNP i astmą, mogą również rozwinąć się objawy ze strony górnych i/lub dolnych dróg oddechowych po przyjęciu leków hamujących enzym cyklooksyzgenazę-1 – są to chorzy cierpiący na astmę aspirynową (AERD). Szacuje się, że około 10% chorych z polipami nosa i 9% chorych z CRS cierpi również na AERD, ale prawdziwa częstość występowania tej choroby pozostaje nieznana [Stevens 2016].

Populację chorych z CRSwNP (ang. *Chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa), u których technologia może zostać zastosowana oszacowano na podstawie *Badania rynku CRSwNP*.

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Dupixent®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa przedstawiono w poniższym rozdziale (rozdziały 3.7.1 i 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne wytyczne kliniczne.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 10 dokumentów opublikowanych przez polskie i zagraniczne organizacje opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również dokument z 2021 roku wydany przez organizację EUFOREA, którego celem było przedstawienie zaleceń dotyczących komunikacji między ekspertami klinicznymi i dostarczenie praktycznego algorytmu definiowania oraz leczenia zapalenia typu 2 w CRSwNP w codziennej praktyce klinicznej [EUFOREA 2021]. Innym odnalezionym dokumentem jest publikacja *Fokkens 2023*, będąca aktualizacją wytycznych EPOS/EUFOREA 2023 dotyczącą wskazań i oceny leków biologicznych w leczeniu CRSwNP. Zaproponowano wytyczne dotyczące monitorowania efektów działania leków, umożliwiające rozpoznanie odpowiedzi na leczenie, a następnie podjęcie decyzji o kontynuacji, zmianie lub odstawieniu leku biologicznego, a także omówiono luki w aktualnej wiedzy na temat choroby i niezaspokojone potrzeby.

Ponadto odnaleziono także dokument będący opisem stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Otolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTOChGSz/PTA 2023) dotyczący leczenia biologicznego CRSwNP [Jurkiewicz 2023]. W stanowisku tym eksperci kliniczni nawiązują do wytycznych EPOS 2020 i EUFOREA, zaznaczając jednocześnie, że krajowe zalecenia dotyczące stosowania leków biologicznych u chorych w ramach programów lekowych finansowanych ze środków Ministerstwa Zdrowia mogą się różnić od zaleceń EPOS 2020.

W stanowisku PTOChGSz/PTA 2023 odnośnie stosowania leczenia biologicznego u chorych z CRSwNP wskazano, że leczenie biologiczne należy rozważyć w przypadku występowania co najmniej 3 spośród następujących kryteriów:

- 1) Endotyp – choroba T2-zależna
 - a. obecnie brak jest jednoznacznych markerów choroby pozwalających przewidzieć odpowiedź chorego (można pomocniczo brać pod uwagę eozynofilię tkankową lub we krwi oraz poziom IgE całkowitego);
 - b. choroba charakteryzuje się brakiem wężchu i wytwarzaniem polipów;
- 2) Choroba źle kontrolowana pomimo prawidłowo prowadzonego leczenia zachowawczego:
 - a. przebyte 2x w ciągu roku leczenie GKS ogólnoustrojowo bez poprawy/brak możliwości przyjmowania GKS lub długotrwałe stosowanie GKS w małych dawkach;
- 3) Pogorszenie kontroli choroby, pomimo stosowanego leczenia, oceniane w skalach VAS ≥ 5 lub SNOT-22 ≥ 40 ;

- 4) Rozpoznanie współistniejących innych chorób T2-zależnych: astma, atopowe zapalenie skóry.

Zalecenia te dotyczą zarówno chorych po przebytej operacji, jak i tych, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia operacyjnego.

Wytyczne polskie i zagraniczne

Organizacja ⁴	Rok wydania	Cel
Wytyczne polskie		
PTOChGSz/PTA	2023 [Jurkiewicz 2023]	Zalecenia dotyczące leczenia biologicznego CRSwNP
Wytyczne zagraniczne		
EPOS/EUFOREA	2023 [Fokkens 2023]	Zalecenia dotyczące leczenia biologicznego CRSwNP
BRS	2021 [BRS 2021]	Zalecenia dotyczące leczenia biologicznego CRSwNP
CRWG	2021 [CRWG 2021]	Zalecenie stosowania terapii biologicznych w leczeniu CRSwNP.
ICAR-RS	2021 [ICAR-RS 2021]	Zalecenia dotyczące leczenia CRS.
EAACI	2020 [EAACI 2020]	Leczenie CRS w pandemii COVID-19.
EPOS	2020 [EPOS 2020]	Zalecenia dotyczące diagnozowania i leczenia CRS.
EUFOREA	2021 [Fokkens 2021]	Zalecenia dotyczące diagnozowania i leczenia CRSwNP z lub bez astmy.
	2019 [Fokkens 2019]	
ENT UK	2016 [ENT UK 2016]	Leczenie CRS.

Jak wskazano w dokumencie *EUFOREA 2021*, u chorych z niekontrolowanym ciężkim CRSwNP typu 2, w momencie, gdy w przebiegu choroby chory doświadczył nieskutecznej terapii glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi lub zabiegu chirurgicznego, należy opracować długoterminowy plan leczenia w porozumieniu z chorym. Plan ten musi

⁴ BRS, ang. *British Rhinological Society Consensus* – Brytyjskie Towarzystwo Rynologiczne; CRWG, ang. *Canadian Rhinology Working Group* – kanadyjska grupa robocza ds. rynologii; EUFOREA, ang. *European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases* – europejskie forum badań i edukacji w zakresie alergii i chorób dróg oddechowych; ICAR-RS, ang. *International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis* – międzynarodowy konsensus w sprawie alergii i rynologii; zapalenie zatok przynosowych; EAACI, ang. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* – europejska akademia alergologii i immunologii klinicznej; EPOS, ang. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* – europejski dokument przedstawiający stanowisko w sprawie zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa; ENT UK, ang. *The Royal College of Surgeons* – królewskie kolegium chirurgów

uwzględniać endotyp, choroby współistniejące i możliwe podejścia do leczenia chorób współistniejących, a także historię leczenia (zabiegi chirurgiczne, leczenie ogólnoustrojowymi GKS i ich skuteczność, czas trwania skuteczności leczenia i zdarzenia niepożądane) [EUFOREA 2021].

Glikokortykosteroidy

Zgodnie z wytycznymi *EAACI 2020*, *EPOS 2020*, *Fokkens 2019*, *ENT UK 2016* pierwszą linią leczenia CRS jest codzienne stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów (GKS) w celu uzyskania kontroli choroby. Stosowanie donosowych kortykosteroidów zaleca się również przed oraz po operacji zatok. Można rozważyć także stosowanie GKS o niestandardowej drodze podania (irygacje czy nebulizacje).

Jeżeli leczenie miejscowymi GKS jest niewystarczające do uzyskania kontroli choroby, zaleca się krótkoterminowy cykl doustnych GKS (zwykle trwający maksymalnie 2-3 tygodnie), które mogą być stosowane samodzielnie lub jako uzupełnienie terapii donosowymi kortykosteroidami [ICAR-RS 2021, EAACI 2020, EPOS 2020, Fokkens 2019]. Dodatkowo w dokumencie *EPOS 2020* zwrócono uwagę na fakt, iż przy długotrwałym stosowaniu GKS stosunkowo często występują zdarzenia niepożądane.

Leczenie biologiczne

Jeśli lekarz w porozumieniu z chorym zdecydują się na lek biologiczny, wyboru należy dokonać biorąc pod uwagę dostępność leku i kwestie istotne dla chorego, takie jak kwestie praktyczne związane z zastosowaniem leku. Przed planowanym zabiegiem chirurgicznym należy wziąć pod uwagę okres 6 miesięcy – a ostatecznie 12 miesięcy, w celu oceny czy chory odpowiada na leczenie. Aż u dwóch trzecich chorych leczonych biologicznie zabieg chirurgiczny może nie być uznawany za konieczny. Nie zaleca się skojarzenia zabiegu chirurgicznego z leczeniem biologicznym rozpoczętym równolegle lub w krótkim czasie ze względu na brak możliwości oceny skuteczności konkretnego leczenia. Ograniczony zabieg chirurgiczny w połączeniu z zastosowaniem leku biologicznego nie są zalecane, ze względu na koszty, ryzyko zdarzeń niepożądanych i/lub powikłań u chorych. Jednakże, jeśli operacja została przeprowadzona i wykazano, że jest niewystarczająca do zahamowania wzrostu polipów nosa i objawów pomimo kontynuacji donosowych GKS, wynik NPS <4 może być wystarczający do wdrożenia leczenia biologicznego [EUFOREA 2021].

Według informacji zawartych w odnalezionych wytycznych (*EPOS 2020, EAACI 2020, CRWG 2021, Fokkens 2019, ICAR-RS 2021, BRS 2021*) zaleca się rozważenie leczenia biologicznego u dorosłych chorych z CRS z obustronnymi polipami o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego po niepowodzeniu zabiegu chirurgicznego oraz odpowiedniej farmakoterapii, u których zaobserwowano znaczne pogorszenie jakości życia.

Zgodnie z wytycznymi *ICAR-RS 2021* oraz *EPOS 2020*, lekiem biologicznym zalecanym w CRSwNP jest **dupilumab**. Według wytycznych *EAACI 2020, Fokkens 2019* leczenie **dupilumabem** należy rozważyć w przypadku występowania udokumentowanego zapalenia typu 2, natomiast wytyczne *BRS 2021 i EAACI 2020*, zalecają jego zastosowanie u chorych z CRSwNP z współwystępującymi chorobami, u podłoża których leży reakcja zapalna typu 2. Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi *CRWG 2021*, leczenie biologiczne należy rozważać niezależnie od chorób współistniejących. Leczenie biologiczne należy rozważyć ponadto tylko u tych chorych, którzy przeszli odpowiednią operację zatok i nie powiodła się zastosowana terapia medyczna po operacji. Leczenie biologiczne może zmniejszyć potrzebę wykonania zabiegów chirurgicznych. Równocześnie stosowanie leków biologicznych należy ograniczyć do 12 miesięcy.

Według wytycznych *EUFOREA 2021* nie zaleca się rozpoczynania leczenia biologicznego równoległe z przeprowadzonym zabiegiem chirurgicznym. Po wykonaniu zabiegu należy odczekać 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia biologicznego, jednakże, jeśli wykonana operacja oraz stosowanie miejscowych kortykosteroidów nie spowoduje zahamowania wzrostu polipów, zaleca się rozpoczęcie terapii biologicznej.

Wskazania do leczenia biologicznego zgodnie z *EUFOREA/EPOS 2023* u chorego z uogólnionym CRSwNP typu 2, który przeszedł operację zatok przynosowych lub ma przeciwwskazania do leczenia operacyjnego występują, jeżeli chory spełnia trzy z następujących parametrów:

- CRS typu 2 (eozynofilia tkankowa ≥ 10 /HPF lub eozynofilia we krwi ≥ 150 lub całkowite IgE ≥ 100);
 - konieczność zastosowania co najmniej dwóch kursów GKS ogólnoustrojowo lub długotrwale (>3 miesiące) stosowanie małych dawek GSK ogólnoustrojowo lub przeciwwskazania do stosowania GKS ogólnoustrojowo;
 - znacznie upośledzona jakość życia (SNOT-22 ≥ 40);
 - utrata węchu potwierdzona badaniem;
-

- rozpoznanie współistniejącej astmy wymagającej regularnego stosowania wziewnych GKS.

Zgodnie z wytycznymi EUFOREA/EPOS 2023 ocena odpowiedzi na leczenie obejmuje 5 kryteriów, tj. zmniejszenie wielkości polipów, zmniejszenie zapotrzebowania na leczenie doustnymi GKS, poprawa jakości życia, poprawa węchu, zmniejszenie wpływu na choroby współtowarzyszące. Do stwierdzenia skuteczności leczenia wystarczające jest spełnienie 1 spośród nich.

Antybiotykoterapia

Według wytycznych *ICAR-RS 2021* oraz *EPOS 2020* krótkoterminowa terapia antybiotykami niemakrolidowymi nie jest zalecana. Natomiast długoterminową antybiotykoterapię makrolidami można rozważyć u wybranych chorych jako leczenie alternatywne [*ICAR-RS 2021*, *EAACI 2020*, *EPOS 2020*].

Zabieg chirurgiczny

W dokumencie *EUFOREA 2021* wskazano iż, podejścia chirurgiczne można podzielić na czynnościową endoskopową chirurgię zatok, której celem jest otwarcie wszystkich zatok i usunięcie wszystkich polipów nosa i zatok przy zachowaniu błony śluzowej zatok oraz nazalizację wraz z ponowieniem dostępu do nosa celem całkowitego usunięcia błony śluzowej polipów i zatok ze wszystkich zatok. Drugie podejście zawsze obejmuje zatokę szczękową i sitową, ale może również obejmować zatokę czołową i klinową, w tym tworzenie szerokich otworów. Wykazano, że operacja ponownego dostępu do nosa w ciężkim CRSwNP prowadzi do mniejszej liczby nawrotów niż w przypadku metod konwencjonalnych i następuje po niej skuteczny proces gojenia z czynnościową błoną śluzową [*EUFOREA 2021*].

Zabieg chirurgiczny należy rozważyć u chorych z CRSwNP, u których nie osiągnięto kontroli choroby pomimo stosowania leczenia podstawowego [*ICAR-RS 2021*, *CRWG 2021*, *EAACI 2020*, *EPOS 2020*, *Fokkens 2019*, *ENT UK 2016*].

Płukanki do nosa/ desensytyzacja ASA

Zgodnie z wytycznymi można również rozważyć stosowanie płukanek do nosa, według informacji zawartych w dokumencie *EPOS 2020* w CRS zaleca się stosowanie roztworu soli oraz mleczanu Ringera. Pooperacyjnie zaleca się irygację ksylitolem [*ICAR-RS 2021*], oraz

płukanie nosa roztworem soli jako leczenie wtórne u chorych z CRSwNP z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami [ENT UK 2016].

Desensytyzacja kwasem acetylosalicylowym zalecana jest u chorych z współwystępującym zespołem nadwrażliwości na NLPZ [ICAR-RS 2021, EAACI 2020, EPOS 2020].

Szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej⁵.

⁵ Ze względu na sposób przedstawienia informacji w dokumencie EUFOREA 2021, odstąpiono od ich szczegółowego opisu w poniższej tabeli

Tabela 7.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
EPOS/EUFOREA 2023	Leki biologiczne	<p><u>Leczenie biologiczne należy rozważyć u chorych z CRSwNP z operacją zatok w wywiadzie, lub przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego, spełniających 3 spośród poniższych parametrów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CRS typu 2 (eozynofilia tkankowa ≥ 10/HPF lub eozynofilia we krwi ≥ 150 lub całkowite IgE ≥ 100); • konieczność zastosowania co najmniej dwóch kursów GKS ogólnoustrojowo lub długotrwale (>3 miesiące) stosowanie małych dawek GSK ogólnoustrojowo lub przeciwwskazania do stosowania GSK ogólnoustrojowo; • znacznie upośledzona jakość życia (SNOT-22 ≥ 40); • utrata węchu potwierdzona badaniem; • rozpoznanie współistniejącej astmy wymagającej regularnego stosowania wziewnych GKS. <p>Ocena odpowiedzi na leczenie obejmuje 5 kryteriów, tj. zmniejszenie wielkości polipów, zmniejszenie zapotrzebowania na leczenie doustnymi GKS, poprawa jakości życia, poprawa węchu, zmniejszenie wpływu na choroby współtowarzyszące. Do stwierdzenia skuteczności leczenia wystarczające jest spełnienie 1 spośród nich.</p>	<p>Dupilumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Program lekowy: B.44. Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82); • Poziom odpłatności: bezpłatny • Program lekowy: B.124. Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20) • Poziom odpłatności: bezpłatny <p><u>Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu.</u></p> <p>Omalizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Program lekowy: B.44. Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82); • Poziom odpłatności: bezpłatny • Program lekowy: B.107. Leczenie chorych z przewlekłą pokrzywką spontaniczną (ICD-10: L50.1) • Poziom odpłatności: bezpłatny <p>Mepolizumab:</p>
PTOChGSz/ PTA 2023		<p>Leczenie biologiczne należy rozważyć w sytuacji, gdy chory z CRSwNP nie odniósł korzyści z leczenia I rzutu (lekarz rodzinny/farmaceuta) i II rzutu (laryngolog) a następnie został skierowany do leczenia w ryнологicznym lub alergologicznym ośrodku referencyjnym.</p> <p>Leczenie biologiczne należy rozważyć w przypadku występowania co najmniej 3 spośród następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Endotyp – choroba T2-zależna: <ul style="list-style-type: none"> • obecnie brak jest jednoznacznych markerów choroby pozwalających przewidzieć odpowiedź chorego (można pomocniczo brać pod 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		<p>uwagę eozynofilię tkankową lub we krwi oraz poziom IgE całkowitego);</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba charakteryzuje się brakiem węchu i wytwarzaniem polipów; <p>2) Choroba źle kontrolowana pomimo prawidłowo prowadzonego leczenia zachowawczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> przebyte 2x w ciągu roku leczenie GKS ogólnoustrojowo bez poprawy/brak możliwości przyjmowania GKS lub długotrwałe stosowanie GKS w małych dawkach; <p>3) Pogorszenie kontroli choroby, pomimo stosowanego leczenia, oceniane w skalach VAS ≥ 5 lub SNOT-22 ≥ 40;</p> <p>4) Rozpoznanie współistniejących innych chorób T2-zależnych: astma, atopowe zapalenie skóry.</p> <p>Zalecenia te dotyczą zarówno chorych po przebytej operacji, jak i tych, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia operacyjnego.</p> <p>Obecnie zatwierdzone leki biologiczne to: dupilumab, mepolizumab oraz omalizumab, wśród których najlepiej poznany i najdłużej stosowany w odniesieniu do leczenia astmy jest omalizumab, jednakże najlepsze wyniki w odniesieniu do zmniejszenia objawów, jak dotychczas opisano dla dupilumabu.</p> <p>Po 6 miesiącach leczenia należy ocenić SNOT-22 (spadek o 8,9), VAS (redukcja o 2 cm) oraz poprawę w zakresie węchu (poprawa do hyposmii) a także NPS (spadek o 1 w badaniu endoskopowym).</p> <p>Przy braku poprawy wszystkich powyższych parametrów należy przerwać leczenie danym lekiem i rozważyć leczenie operacyjne lub wybrać inny lek biologiczny.</p> <p>Oczekiwany efekt terapeutyczny po 24 miesiącach leczenia to: NPS < 4, VAS < 5, SNOT < 30 i przy spełnieniu tych wartości leczenie biologiczne może być kontynuowane.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Program lekowy: B.44. Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82); Poziom odpłatności: bezpłatny <p>Amalizumab, reslizumab: Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce</p>
BRS 2021		<p>Leczenie biologiczne może zmniejszyć potrzebę wykonania zabiegów chirurgicznych, a u chorych z ciężkim nasileniem choroby i współwystępującą astmą może znacznie zmniejszyć potrzebę reoperacji.</p> <p>Leczenie biologiczne <u>należy rozważyć</u>, w przypadku CRSwNP z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami (SNOT-22 ≥ 21 lub VAS ≥ 4) oraz LMS ≥ 8, dodatkowo z przynajmniej 5 pkt z:</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> • Liczba cykli ogólnoustrojowych GKS w czasie 12 mies. (maksymalnie 2 pkt): <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 cykl w ciągu 12 mies. (1 pkt); ▪ 2 lub więcej cykli w ciągu 12 mies. (2 pkt); ▪ Niemożliwość leczenia ogólnoustrojowym GKS z powodu przeciwwskazań (2 pkt); • Liczba wcześniejszych operacji CRSwNP (maksymalnie 3 pkt): <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 wcześniejsza operacja zatok (1 pkt); ▪ 2 wcześniejsze operacje zatok (2 pkt); ▪ 3 lub więcej operacji zatok (3 pkt); ▪ Przeciwwskazania do wykonania operacji (3 pkt); • Współwystępująca astma (1 pkt); • Współwystępująca AERD (1 pkt dodatkowo do 1 pkt za współistniejącą astmę). <p>Leczenia biologicznego <u>nie należy</u> rozważać, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwuje się łagodne nasilenie objawów (SNOT-22 \leq20 lub VAS \leq3); • wynik LMS <8; • chory nie stosował kortykosteroidów w żadnej postaci w czasie 12 miesięcy; • chory nie stosował kortykosteroidów ogólnoustrojowych w czasie 12 miesięcy oraz nie ma współwystępującej astmy lub AERD; • chory nie stosował kortykosteroidów ogólnoustrojowych w czasie 12 miesięcy oraz ma współwystępującą astmę, jeśli miał \leq2 operacji zatok; • brak operacji i brak AERD; • brak operacji oraz współwystępowanie AERD, jeśli chory stosował \leq2 cykli ogólnoustrojowych GKS; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> chory stosował 1-2 cykle ogólnoustrojowych GKS w czasie 12 miesięcy oraz miał 1 lub brak operacji zatok i brak współwystępującej astmy lub AERD. 	
CRWG 2021		<p><u>Leczenie biologiczne można rozważyć u chorych z CRSwNP z nasileniem objawów umiarkowanym do ciężkiego (objawy subiektywne i obiektywne, występują przynajmniej 8 – 12 tyg.) po niepowodzeniu zabiegu operacyjnego i odpowiedniej farmakoterapii. Ocena skuteczności leczenia należy przeprowadzić po 16 tygodniach, a następnie po roku terapii.</u></p> <p>Leczenie biologiczne można rozważyć niezależnie od współwystępowania innej choroby, u podłoża której leży reakcja zapalna typu 2.</p> <p>Leczenie biologiczne należy rozważyć u chorych, u których nastąpił nawrót po zabiegu chirurgicznym.</p> <p>U chorych, którzy mają przeciwwskazania do wykonania zabiegu chirurgicznego ze względu na choroby współistniejące oraz nie odpowiadają na podstawowe leczenie należy rozważyć leczenie biologiczne.</p>	
ICAR-RS 2021		<p><u>Zastosowanie dupilumabu zaleca się u chorych z ciężkim nasileniem CRSwNP, u których nie uzyskano poprawy po zastosowaniu innych opcji terapeutycznych (w tym operacji) [siła zaleceń: A].</u></p> <p>Podczas stosowania dupilumabu obserwuje się zmniejszenie wielkości polipów, poprawę drożności nosa, lepsze wyniki podczas obrazowania zatok, przywrócenie zmysłu zapachu oraz kontrolę astmy.</p> <p>Inne terapie biologiczne (omalizumab, reslizumab, mepolizumab) wskazywane są jako opcje do rozważenia u chorych ze współwystępującą astmą, jednak jakość dowodów naukowych jest niższa niż dla dupilumabu i nie zostały uwzględnione w zasadniczej części rekomendacji.</p>	
EAACI 2020		<p>Leczenie biologiczne należy rozważyć u chorych z CRSwNP z operacją zatok w wywiadzie, udokumentowanym zapaleniem typu 2, potrzebą stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w okresie ostatnich 2 lat (co najmniej 2 krótkoterminowe leczenie GKS w roku lub długoterminowe leczenie >3 miesiące małymi dawkami GKS), ze znacznym pogorszeniem jakości życia, znaczną utratą wężchu, współwystępującą astmą.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		<p>Leki biologiczne są wskazane u chorych z obustronnymi polipami nosa z operacją w wywiadzie oraz spełniających 3 z przedstawionych wyżej kryteriów.</p> <p>Leczenie biologiczne należy rozważyć w przypadku niepowodzenia leczenia alternatywnego lub braku możliwości leczenia alternatywnego.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
EPOS 2020		<p>Przeciwciała monoklonalne anti-IL-4/IL-13: <u>Rekomendowane jest stosowanie dupilumabu u chorych spełniających kryteria włączenia do terapii lekami biologicznymi określonymi w tych wytycznych.</u></p> <p>Wydaje się, że w świetle opublikowanych badań dupilumab nie wykazuje znaczących działań niepożądanych, z wyjątkiem zapalenia spojówek, które zostało zaobserwowane u chorych z atopowym zapaleniem skóry. Podobnych zdarzeń nie zaobserwowano jednak u chorych leczonych z powodu astmy czy CRSwNP [kategoria dowodu: 1a].</p> <p>Dowody kliniczne do rekomendowania amalizumabu lub omalizumabu są niewystarczające.</p> <p>Przeciwciała monoklonalne anti-IgE: Leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anti-IgE jest jedną z najbardziej obiecujących terapii biologicznych CRS. Do tej pory przeprowadzono 2 badania kliniczne z randomizacją, w których nie wykazano pozytywnego wpływu tej terapii na jakość życia, ocenianego w kwestionariuszach stworzonych do oceny chorych z CRS. W jednym badaniu zaobserwowano poprawę jakości życia oraz zmniejszenie blokady nosa, wycieku z nosa, upośledzenia węchu, świstów i duszności, oraz zmniejszenie objawów ocenianych w NPS i LMS. Przytoczone prace obejmowały małą grupę chorych i dostępne dane nie są wystarczające, aby zalecać terapię anti-IgE w leczeniu CRSwNP, jednak obecnie trwają badania na dużych grupach [kategoria dowodu: 1b].</p> <p>Przeciwciała monoklonalne anti-IL-5: Opublikowano dotychczas jedno duże badanie z zastosowaniem mepolizumabu, w którym wykazano zmniejszenie nasilenia objawów i zmniejszenie zapotrzebowania na leczenie operacyjne. Wiele badań wykazało korzystny profil bezpieczeństwa mepolizumabu, zostały one jednak przeprowadzone u chorych na astmę, która podobnie jak CRS ma związek z odpowiedzią zapalną typu 2 [kategoria dowodu: 1b].</p> <p>Zaleca się stosowanie mepolizumabu (jak tylko zostanie zatwierdzony) w leczeniu CRSwNP u chorych spełniających kryteria włączenia do leczenia biologicznego.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
ICAR-RS 2021	Donosowe kortykosteroidy	Miejskowe stosowanie kortykosteroidów jest zalecane w CRSwNP zarówno przed jak i po operacji zatok [siła zaleceń: A]. W przypadku niezadowolającego efektu klinicznego przy stosowaniu leku jeden raz dziennie zaleca się stosowanie leku dwa razy na dobę. Podczas stosowania miejscowych GKS obserwuje się zmniejszenie nasilenia objawów, jednak efekt kliniczny jest niewielki.	Propionian flutykazonu (aerazol do nosa, zawiesina): <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: 50% Furoinian mometazonu (aerazol do nosa, zawiesina): <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: 50% Beklometazon⁶: <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Poziom odpłatności: ryczałt Wskazanie: Eozynofilowe zapalenie oskrzeli / 1. Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty
EAACI 2020		Codziennie stosowanie miejscowych kortykosteroidów jest złotym standardem leczenia CRSwNP.	
EPOS 2020		Codziennie stosowanie miejscowych kortykosteroidów jest pierwszą linią leczenia CRSwNP. Nie są jednak rekomendowane wyższe dawki niż standardowe, ani alternatywne drogi podania. Istnieją dowody wysokiej jakości, że długotrwałe stosowanie kortykosteroidów donosowych jest skuteczne i bezpieczne w leczeniu chorych z CRS. GKS miejscowe zmniejszają objawy ze strony nosa oraz zwiększają jakość życia [kategoria dowodu: 1a].	
EUFORIA 2019		Miejskowe kortykosteroidy stanowią podstawę leczenia CRSwNP, stosowane są w celu uzyskania kontroli choroby.	
ENT UK 2016		Donosowe kortykosteroidy są wskazane w leczeniu CRS, szczególnie na początku terapii. Przy kontrolowanych objawach, zaleca się stosowanie mometazonu w formie aerozolu (2 aplikacje, z każdej strony). Beklometazon w kroplach może być przepisywany przez maksymalnie 4 miesiące w okresie 12 miesięcy. W przypadku wtórnego leczenia w CRSwNP z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami (VAS >3, SNOT-22 >20) należy rozważyć stosowanie kropli	

⁶ Refundowane są preparaty złożone zawierające beklometazon (beklometazon, formoterol; beklometazon, formoterol, glikopironium)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		donosowych (propionian flutykazonu 400 µg dwa razy dziennie lub beklometazon trzy razy dziennie) lub kontynuować stosowanie kortykosteroidów w formie aerozolu.	receptorów beta 2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta 2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych; 2. Leczenie podtrzymujące astmę 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 <ul style="list-style-type: none"> • Poziom odpłatności: 30%
ICAR-RS 2021	Ogólnoustrojowe kortykosteroidy	Zaleca się jedynie krótkookresowe leczenie CRSwNP doustnymi kortykosteroidami (8-12 tyg.) w połączeniu ze stosowaniem miejscowego donosowego kortykosteroidu. Podczas stosowania kortykosteroidów obserwowana jest znaczna poprawa, zarówno subiektywna jak i obiektywna. Należy wziąć pod uwagę działania niepożądane wynikające z ogólnoustrojowego stosowania kortykosteroidów, szczególnie w przypadku długotrwałego leczenia. U chorych z CRSwNP należy rozważyć krótkoterminowe stosowanie kortykosteroidów wraz z obserwacją chorego [siła zaleceń: A].	m.in. prednizon/prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon: <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji • Poziom odpłatności: ryczałt.
EAACI 2020		Leczenie doustnymi kortykosteroidami stosuje się w CRSwNP o ciężkim nasileniu, jeśli leczenie miejscowe kortykosteroidami jest niewystarczające, w celu uzyskania kontroli. Doustne kortykosteroidy należy stosować krótkotrwale (2-3 tyg.) Mogą być stosowane samodzielnie lub jako uzupełnienie leczenia miejscowego.	
EPOS 2020		W przypadku niepowodzenia leczenia miejscowymi kortykosteroidami (częściowego lub całkowitego) zaleca się terapię skojarzoną z ogólnoustrojowymi	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		<p>GKS [zastosowanie 1-2 cykli ogólnoustrojowych GKS rocznie może być korzystne] donosowymi u chorych z częściowo kontrolowaną lub niekontrolowaną chorobą [kategoria dowodu: 1a].</p> <p>Krótki cykl ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami, z miejscowym leczeniem kortykosteroidami lub bez, powoduje znaczne zmniejszenie objawów i polipów nosa. Kortykosteroidy ogólnoustrojowe znacząco wpływają na zmniejszenie polipów nosa do trzech miesięcy od rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Nie zaleca się pooperacyjnego krótkiego cyklu kortykosteroidów ogólnoustrojowych, ponieważ nie wykazano jego wpływu na jakość życia. Kortykosteroidy ogólnoustrojowe mogą powodować znaczne działania niepożądane</p>	
EUFORIA 2019		<p>Leczenie doustnymi kortykosteroidami stosuje się jeśli leczenie miejscowymi kortykosteroidami jest niewystarczające. Stosuje się krótkoterminowe cykle GKS: 30-60 mg przez 14 dni z możliwością zmniejszenia dawki w trakcie leczenia)</p>	
ENT UK 2016		<p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia CRSwNP od stosowania doustnego prednizolonu (0,5 mg/kg) przez 5 – 10 dni, a następnie stosowanie kortykosteroidów miejscowych.</p> <p>Przy kontrolowanych objawach, należy zalecić kortykosteroidy ogólnoustrojowe co 6 miesięcy.</p> <p>W przypadku wtórnego leczenia w CRSwNP z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami (VAS >3, SNOT-22 >20) zaleca się krótkoterminowe podawanie kortykosteroidów doustnych (0,5mg/kg przez 5-10 dni).</p>	
ICAR-RS 2021	Kortykosteroidy o niestandardowej drodze podania	<p>U chorych z niewystarczającą kontrolą za pomocą kortykosteroidów donosowych można rozważyć podanie leku w postaci irygacji, atomizera/nebulizacji.</p>	<p>Budezonid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • Wskazanie: Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc, wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie oskrzeli

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
			<ul style="list-style-type: none"> Poziom odpłatności: ryczałt, 30%
ICAR-RS 2021	Krótkoterminowa antybiotykoterapia	Istnieje potencjalna korzyść ze stosowania doksycykliny w postaci zmniejszenia rozmiaru polipów, jednak podczas stosowania antybiotyków niemakrolidowych nie zaobserwowano zmniejszenia nasilenia objawów. Antybiotyki niemakrolidowe nie powinny być stosowane w CRSwNP. Wyjątkowo ich stosowanie można rozważyć w przypadku zaostrzeń choroby [siła zaleceń: B(-)].	<p>Doksycyklina:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: 50%
EPOS 2020		Nie zaleca się stosowania antybiotyków. Dodatkowo często zgłaszane są działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego (biegunka i jądłowstręt) [kategoria dowodu: 1b(-)]. W przypadku zaostrzenia CRS nie zaleca się stosowania krótkiego cyklu antybiotyków. Często zgłaszane są działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego (biegunka i jądłowstręt) [kategoria dowodu: 1b(-)].	
ENT UK 2016		W przypadku pojawienia się ropnej wydzieliny, zalecany jest jeden cykl antybiotykoterapii, jednak nie zaleca się powtórnego stosowania antybiotyków w leczeniu CRS, ze względu na ograniczone dowody skuteczności. Należy unikać powtarzania cykli antybiotykowych. W przypadku powtórnego leczenia w CRSwNP z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami (VAS >3, SNOT-22 >20) należy rozważyć zastosowanie doksycykliny (100 mg raz dziennie przez 3 tyg.).	
ICAR-RS 2021	Długoterminowa antybiotykoterapia	Antybiotyki makrolidowe mogą być rozważone u chorych z CRSwNP jako opcja terapeutyczna, nie jest jednak ustalony optymalny czas leczenia, preferowana dawka ani konkretny lek jakie powinny być zastosowane [siła zaleceń: B]. Stosowanie makrolidów może poprawić wyniki endoskopowe oraz zmniejszyć objawy w CRSwNP. Makrolidy i miejscowe GKS u części chorych wydają się być porównywalne.	<p>Klarytromycyna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: 50%
EAACI 2020		U wybranych chorych należy rozważyć długoterminową antybiotykoterapię, jako leczenie alternatywne.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
EPOS 2020		Nie zaleca się stosowania antybiotyków ze względu na bardzo niską jakość danych naukowych, szczególnie ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas stosowania makrolidów [kategoria dowodu: 1a(-)].	
ICAR-RS 2021	Antybiotyki miejscowe	Nie ma dowodów na skuteczność antybiotyków miejscowych w CRS. Nie są zalecane w CRS [siła zaleceń: A(-)].	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce
EPOS 2020		Miejscowe leczenie przeciwbakteryjne nie wydaje się być skuteczniejsze niż placebo w łagodzeniu objawów u chorych z CRS. Może jednak dać klinicznie nieistotną poprawę w nasileniu objawów, punktacji endoskopowej w skali Lund-Kenned'yeego oraz SNOT-22 w porównaniu z doustnymi antybiotykami. Nie ma pewności, czy stosowanie miejscowej antybiotykoterapii ma wpływ na wyniki leczenia chorych dorosłych z CRS w porównaniu z placebo [kategoria dowodu: 1b(-)].	
ICAR-RS 2021	Endoskopowa operacja zatok	Zaleca się operację u chorych, u których kontrola choroby za pomocą GKS donosowych, irygacji solą fizjologiczną i jednego krótkiego cyku GKS doustnych była niewystarczająca.	JGP: C41. KOMPLEKSOWE ZABIEGI NOSA
CRWG 2021		Zabieg chirurgiczny należy rozważyć u chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie podstawowe z utrzymującymi się objawami choroby. Autorzy podkreślają, że zabieg chirurgiczny nie prowadzi do wyleczenia, ale do zmniejszenia obciążenia stanem zapalnym oraz ułatwienia przepływu powietrza przez nos oraz drenażu zatok, a także w celu zwiększenia dostępu dla ułatwienia podawania miejscowych kortykosteroidów. Po zabiegu chirurgicznym zaleca się kontynuację odpowiedniego leczenia.	
EAACI 2020		Leczenie chirurgiczne należy rozważyć w celu osiągnięcia kontroli choroby, jeśli kryteria do leczenia biologicznego nie zostaną spełnione.	
EPOS 2020		Zalecaną opcją terapeutyczną jest wykonanie zabiegu chirurgicznego – funkcjonalnej endoskopowej operacji zatok (FESS). Dowody naukowe i kliniczne wskazują na korzyść kliniczną z zastosowania operacji rewizyjnej, jednak jakość dowodów jest niska. Nie określono również precyzyjnie charakterystyki chorych kwalifikujących się do takiej operacji.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
EUFORIA 2019		Leczenie chirurgiczne należy rozważyć w przypadku niepowodzenia innych metod leczenia.	
ENT UK 2016		Należy rozważyć endoskopową operację zatok po niepowodzeniu leczenia i przy utrzymujących się umiarkowanych lub ciężkich objawach.	
ICAR-RS 2021	Implanty uwalniające kortykosteroidy	Zastosowanie implantu uwalniającego kortykosteroid należy rozważyć w przypadku nawracających polipów nosa po zabiegach chirurgicznych [siła zaleceń: A]. Zastosowanie implantu uwalniającego kortykosteroid zmniejsza niedrożność przewodu etmoidalnego, liczbę punktów w skali NPS oraz zmniejsza potrzebę przeprowadzenia ponownych zabiegów chirurgicznych.	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce
EPOS 2020		Można rozważyć zastosowanie implantów zatokowych uwalniających kortykosteroidy jako opcję terapeutyczną [kategoria dowodu: 1a]. Umieszczenie implantów uwalniających kortykosteroidy w okolicy zatok sitowych u chorego z nawracającą polipowatością po operacji zatok ma znaczący, ale niewielki (0,3 w skali 0-3) wpływ na niedrożność nosa. Implant znacznie zmniejsza potrzebę operacji i zmniejsza wynik w skali NPS.	
ICAR-RS 2021	Płukanki do nosa	Można rozważyć irygację ksylitolem pooperacyjnie u chorych z CRS [siła zaleceń: B].	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce
EPOS 2020		Płukanie nosa izotonicznym roztworem soli lub mleczanem Ringera jest skuteczne u chorych z CRS. Pozytywny wpływ może mieć dodanie ksylitolu, hialuronianu sodu i ksyloglukanu do roztworu soli. Zaleca się stosowanie roztworu soli fizjologicznej lub mleczanu Ringera, z dodatkiem lub bez ksylitolu, hialuronianu sodu i/lub ksyloglukanu. Nie zaleca się stosowania szamponu dla niemowląt, miodu, dekspantenolu i hipertonicznych roztworów soli [kategoria dowodu: 1a].	
ENT UK 2016		Płukanie roztworem soli przy pomocy butelki z podciśnieniem lub pojemnika do irygacji zalecane jest jako początek terapii w leczeniu CRS oraz w leczeniu wtórnym jako kontynuacja w przypadku CRSwNP z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami (VAS >3, SNOT-22 >20).	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
ICAR-RS 2021	Odczulanie/desensytyzacja	Desensytyzacja kwasem acetylosalicylowym zalecana jest w zespole nadwrażliwości na NLPZ. Odczulanie kwasem acetylosalicylowym rozważa się po chirurgicznym usunięciu polipów w celu zapobiegania nawrotom [siła zaleceń: A]. Desensytyzacja kwasem acetylosalicylowym zmniejsza nawrót polipów po operacji, poprawia jakość życia chorych oraz zmniejsza nasilenie objawów choroby. Dodatkowo przy desensytyzacji jest zmniejszone zapotrzebowanie na kortykosteroidy ogólnoustrojowe oraz na kolejne operacje.	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce
EAACI 2020		Alternatywnie u wybranych chorych należy rozważyć desensytyzację/odczulanie aspiryną.	
EPOS 2020		<p>Leczenie kwasem acetylosalicylowym po desensytyzacji w zespole nadwrażliwości na NLPZ:</p> <p>U chorych, którzy nie odpowiadają na farmakoterapię lub FESS, przy współwystępującym zespole nadwrażliwości na NLPZ (N-ERD)) można rozważyć desensytyzację kwasem acetylosalicylowym.</p> <p>Leczenie to wiąże się jednak z istotnymi działaniami niepożądanymi, a ryzyko pominięcia dawki stanowi obciążenie dla chorego. Można rozważyć kwas acetylosalicylowy w leczeniu chorych z zespołem nadwrażliwości na NLPZ z CRSwNP, gdy istnieje pewność, że chory będzie przestrzegał zaleceń dotyczących codziennego stosowania leku [kategoria dowodu: 1a].</p> <p>Leczenie kwasem acetylosalicylowym nadwrażliwości na NLPZ w postaci donosowego acetylosalicylanu lizyny:</p> <p>Skuteczność terapii donosowym preparatem acetylosalicylanu lizyny (aspiryny lizynowej) i inhibitorami płytek krwi (jak prasugrel) u chorych z CRSwNP z zespołem nadwrażliwości na NLPZ nie została potwierdzona i dlatego nie jest zalecana [kategoria dowodu: 1b (-)].</p>	
EPOS 2020	Leki przeciwhistaminowe	Nie ma wystarczających dowodów, aby decydować o wpływie regularnego stosowania leków przeciwhistaminowych w leczeniu chorych z CRS [kategoria dowodu: 1b].	<p>Cetyryzyna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: 30%

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
ICAR-RS 2021	Leki przeciweukotrienowe	Montelukast można rozważyć u chorych z CRSwNP jako terapia dodana do miejscowych kortykosteroidów lub zamiast nich [siła zaleceń: A]. Obserwowana poprawa objawów porównywalna do miejscowych kortykosteroidów.	Montelukast: <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynofilowe zapalenie oskrzeli Poziom odpłatności: 30%
EPOS 2020		Nie zaleca się stosowania montelukastu, brakuje badań oceniających działanie montelukastu u chorych, u których nie powiodło się stosowanie kortykosteroidów donosowych [kategoria dowodu: 1b (-)].	
EPOS 2020	Leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa	W przeglądzie stwierdzono niski poziom pewności, że dodanie środka obkurczającego naczynia krwionośne do kortykosteroidów donosowych poprawia symptomatologię CRS. Nie jest zalecane stosowanie tych leków w CRS. Należy rozważyć stosowanie leków obkurczających śluzówkę jedynie w przypadku znacznego obrzęku nosa [kategoria dowodu: 1b].	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce
ICAR-RS 2021	Miejscowe i ogólnoustrojowe terapie lekami przeciwgrzybiczymi	Stosowanie miejscowych leków przeciwgrzybiczych nie ma efektu terapeutycznego w CRS, dlatego też ich stosowanie nie jest zalecane [siła zaleceń: A(-)].	Flukonazol: <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: 50%
EPOS 2020		Miejscowe i ogólnoustrojowe terapie lekami przeciwgrzybiczymi nie dają poprawy w zakresie jakości życia, nasilenia objawów podmiotowych ani przedmiotowych u chorych z CRS. Nie jest zalecane stosowanie leków przeciwgrzybiczych w CRS [kategoria dowodu: 1a(-)].	
ICAR-RS 2021	Furosemid p.n.	Irygację furosemidem można rozważyć po operacji. Miejscowo stosowany furosemid po operacji i w połączeniu z miejscowym kortykosteroidem może zmniejszyć nawroty polipów nosa [siła zaleceń: B].	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce
EPOS 2020		Nie zaleca się stosowania furosemidu p.n., w leczeniu chorych z CRS [kategoria dowodu: 1b].	
EPOS 2020	Leki rozrzedzające wydzielinę	Nie zaleca się stosowania leków rozrzedzających wydzielinę [kategoria dowodu: 1b]. Istnieje bardzo ograniczona liczba danych dotyczących znaczenia leków rozrzedzających wydzielinę w CRS. Jedyne badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo wykazały pozytywny wpływ terapii klarytromycyną z dodatkiem S-karboksymetylocysteiny. W tak leczonej grupie uzyskano większy odsetek chorych z efektywną odpowiedzią na leczenie i zmniejszeniem ilości wydzieliny z nosa po 12 tyg.	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
EPOS 2020	Inhibitory pompy protonowej (IPP)	Wykazano, iż IPP są nieskuteczne. Co więcej, długotrwałe stosowanie IPP wiąże się ze zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego. Z tego względu nie zaleca się stosowania IPP w leczeniu chorych z CRS [kategoria dowodu: 1b(-)].	Pantoprazol: <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: 50%
EPOS 2020	Werapamil p.o.	Opublikowano jedno bardzo małe badanie pilotażowe, w którym wykazano znaczną poprawę w kwestionariuszu SNOT-22, skali VAS oraz w skali LMS w grupie leczonej werapamillem doustnie w porównaniu z placebo. Jednak możliwe działania niepożądane ograniczyły stosowanie tego leku i dlatego też nie jest zalecany. Jakość dowodów na skuteczność werapamilu podawanego doustnie jest bardzo niska [kategoria dowodu: 1b].	Werapamil: <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: ryczałt
ICAR-RS 2021	Donosowy spray z roztworem koloidalnym srebra	Nie wykazano korzyści ze stosowania koloidalnego srebra u chorych z CRS. Stosowanie roztworów srebra koloidalnego nie jest zalecane u chorych z CRS [siła zaleceń: B(-)].	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce
EPOS 2020		Nie wydano zaleceń dotyczących stosowania donosowego sprayu z roztworem koloidalnym srebra w leczeniu chorych z CRS [kategoria dowodu: 1b(-)].	
EPOS 2020	Filgastrim	Ze względu na niską jakość dowodów, nie można wydać żadnych zaleceń dotyczących stosowania filgastrimu w leczeniu chorych z CRS [kategoria dowodu: 1b(-)].	Filgastrim: <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: ryczałt
EPOS 2020	Lizaty bakteryjne	Dostępne jest jedno badanie z 1989 r. oceniające skuteczność lizatu bakteryjnego Broncho-Vaxom w dużej grupie chorych z CRS. W badaniu tym wykazano znaczne zmniejszenie ropnej wydzieliny z nosa i bólu głowy przez cały czas trwania 6-miesięcznej terapii oraz zmniejszenie zacienienia zatok w obrazie RTG. Dostępne dane nie są jednak wystarczające, aby zalecać stosowanie Broncho-Vaxomu w leczeniu chorych z CRS [kategoria dowodu: 1b].	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce
EPOS 2020	Probiotyki	Według autorów wytycznych terapię probiotykami wydają się obiecujące, jednak żadne z przeprowadzonych badań nie wykazało przewagi ze stosowania probiotyków w porównaniu z placebo. Dlatego też nie zaleca się stosowania probiotyków w leczeniu chorych z CRS [kategoria dowodu: 1b(-)].	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
EPOS 2020	Dieta aspirynowa	W porównaniu ze zwykłą dietą, dieta o małej zawartości salicylanów działa korzystnie na objawy i wyniki badań endoskopowych u chorych z zespołem nadwrażliwości na NLPZ, mimo to, jakość dowodów na skuteczność takiej diety nie jest wystarczająca, aby zalecać jej stosowanie [kategoria dowodu: 1b].	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce
EPOS 2020	Kapsaicyna	W dwóch małych badaniach wykazano znaczny wpływ kapsaicyny na poprawę drożności nosa i redukcję polipów (wyrażoną w NPS), brak jednak danych na jej wpływ na inne objawy, takie jak katar czy utrata powonienia. Mimo że dostępne dowody są niskiej jakości i potrzebne są szersze badania na ten temat, kapsaicynę można rozważyć jako opcję terapeutyczną w leczeniu chorych z CRSwNP [kategoria dowodu: 1b]	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce
EPOS 2020	Ziołolecznictwo	Miejscowe leczenie preparatami ziołowymi nie spowodowało większej ilości działań niepożądanych niż placebo. Ze względu na niską jakość dowodów autorzy wytycznych nie zalecają ziołolecznictwa w terapii CRS [kategoria dowodu: 1b].	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce
EPOS 2020	Fototerapia	Opublikowano dwa badania dotyczące skuteczności fototerapii, jednak ich wyniki są sprzeczne. Ze względu na niską jakość dowodów nie wydano żadnych zaleceń co do stosowania fototerapii w leczeniu chorych z CRS [kategoria dowodu: 1b(-)].	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce
EPOS 2020	Akupunktura i tradycyjna medycyna chińska	Nie ma dowodów na to, iż tradycyjna medycyna chińska lub akupunktura są bardziej skuteczne niż placebo w leczeniu CRS. Podczas stosowania akupunktury i związanych z nią metod mogą wystąpić zdarzenia niepożądane, co stoi w sprzeczności z przekonaniem, że akupunktura jest nieszkodliwa. Nie zaleca się stosowania tradycyjnej medycyny chińskiej i akupunktury [kategoria dowodu: 1b (-)].	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce

ICAR-RS 2021

A – rekomendacja oparta na prawidłowo zaprojektowanych badaniach RCT

B – rekomendacja oparta na badaniach RCT z niewielkimi ograniczeniami, niepodważalnych spójnych dowodów z badań obserwacyjnych

C – rekomendacja oparta na badaniach obserwacyjnych (badania kliniczno-kontrolne i kohortowe)

D – rekomendacja oparta na opiniach ekspertów, opisach przypadków, pierwotnych rekomendacjach

EPOS 2020

W tabeli poniżej przedstawiono kategorie dowodów według GRADE

Tabela 8
Opis kategorii jakości dowodów naukowych według GRADE

Kategoria dowodu	Opis
Ia	Dowód na podstawie metaanalizy kontrolowanych badań randomizowanych
Ib	Dowód z co najmniej jednego kontrolowanego badania randomizowanego
IIa	Dowód z co najmniej jednego badania kontrolowanego bez randomizacji
IIb	Dowód z co najmniej jednego innego typu badania (quasi-eksperymentalnego)
III	Dowód z niedoświadczalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, korelacje i badania przypadków
IV	Dowody z raportów komisji ekspertów lub opinie i doświadczenie kliniczne szanowanych autorytetów, lub obydwu z nich.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *EPOS 2020*

3.7.2. Modyfikacje w Programie lekowym a aktualne postępowanie medyczne

W trakcie konsultacji z ekspertami klinicznymi na poziomie Ministerstwa Zdrowia Program lekowy został zmodyfikowany, a szczególnie zapisy dotyczące przerywania terapii uległy zmianie.

Obecnie kryteria wyłączenia w uzgodnionym Programie lekowym obejmują:

1) brak skuteczności, ocenianej zgodnie z harmonogramem monitorowania skuteczności leczenia pacjenta, rozumianej jako niespełnienie przynajmniej jednego z kryteriów:

- obniżenie wyniku w skali NPS o ≥ 1 pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia dupilumabem),
- obniżenie wyniku w skali SNOT-22 o $\geq 8,9$ pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia dupilumabem),
- redukcji zapotrzebowania na kortykosteroidy ogólnoustrojowe,
- zmniejszenia wpływu chorób współistniejących;

2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;

3) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą;

4) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;

5) wystąpienie zagrażającej życiu lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;

6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.

Z kolei wg najnowszych wytycznych *EPOS/EUFOREA 2023* odpowiedź na leczenie biologiczne może być oceniana w 5 kategoriach:

- zmniejszenie wielkości polipów;

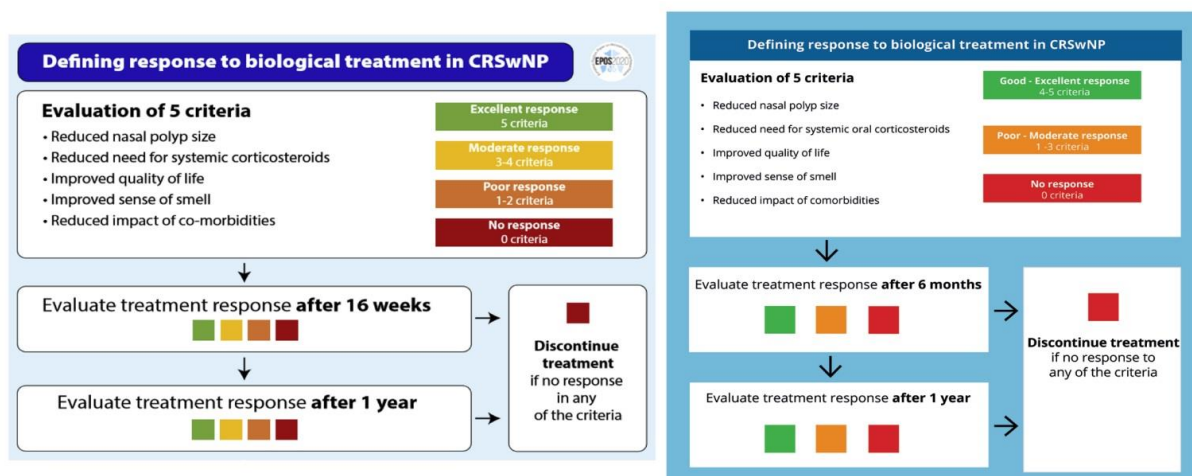
- zmniejszenie zapotrzebowania na leczenie doustnymi GKS;
- poprawa jakości życia;
- poprawa węchu;
- zmniejszenie wpływu na choroby współtowarzyszące.

Dodatkowo eksperci dyskutowali o uwzględnionych w wytycznych *EPOS/EUFOREA* kryteriach i w ramach aktualizacji wytycznych potwierdzili zasadność uwzględnienia wspomnianych kryteriów w ocenie odpowiedzi na leczenie biologiczne u chorych z CRSwNP [Fokkens 2023]. Zarówno w publikacji *Fokkens 2019*, jak i *Fokkens 2023* przedstawiono informację na temat konieczności przerwania leczenia, gdy nie ma odpowiedzi na żadne z rozważanych 5 kryteriów.

Zaktualizowane wytyczne zawierają również informacje dotyczące konieczności uwzględniania odstępstw od przyjętych założeń, tj. część chorych może nie mieć chorób współistniejących, a chorzy, którzy nie mają astmy nigdy nie będą w stanie osiągnąć maksymalnej odpowiedzi wedle wstępnych kryteriów *EPOS/EUFOREA*. W wytycznych tych zaproponowano również uproszczony sposób oceny odpowiedzi, tworząc trójstopniowy podział odpowiedzi w zależności od liczby spełnionych kryteriów (Rysunek 6).

Rysunek 6.

Zmiany w ocenie odpowiedzi na leczenie biologiczne w CRSwNP na podstawie publikacji *Fokkens 2023*



Ponadto w polskim stanowisku ekspertów *Polskiego Towarzystwa Otolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi* oraz *Polskiego Towarzystwa Alergologicznego* dotyczącym leczenia biologicznego CRSwNP eksperci powołują się na konieczność rozpatrywania 5 kryteriów

oceny na leczenie biologiczne przedstawianych w EPOS 2020 i zgodnych z wytycznymi EUFOREA [Jurkiewicz 2023]. Podobnie jak w ww. wytycznych europejskich, polskie wytyczne wskazują, że w przypadku braku odpowiedzi w którymkolwiek z kryteriów należy odstawić leczenie biologiczne.

Proponowane zapisy zmienionego programu lekowego nie są jednak spójne ani z wytycznymi EPOS/EUFOREA [Fokkens 2019, Fokkens 2023], ani też polskimi wytycznymi leczenia [Jurkiewicz 2023], wprowadzając bardziej restrykcyjną ocenę skuteczności leczenia biologicznego w analizowanej jednostce chorobowej tj. konieczność spełnienia 4 z 5 kryteriów vs 1 z 5 wg wytycznych.

Ponadto należy również zwrócić uwagę na kryterium włączenia dotyczącego eozynofilii. Zapisy zmienionego PL wprowadzają kryterium potwierdzonego zapalenia typu 2: tkankowa eozynofilia ≥ 10 /wpw lub eozynofilia we krwi ≥ 250 , lub IgE całkowite ≥ 100 , gdzie zgodnie z aktualnymi wytycznymi EPOS/EUFOREA 2023, jak również polskimi wytycznymi leczenia zmniejszono ten parametr do ≥ 150 .

Należy jednakże zaznaczyć, że omówione powyżej zmiany w projekcie Programu lekowego nie wpływają na przygotowaną Analizę kliniczną.

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Zdecydowana większość chorych z CRSwNP wskazuje, że w obecnej praktyce klinicznej nie ma skutecznego leczenia choroby oraz podkreślają oni potrzebę wdrożenia terapii ukierunkowanej na przyczyny choroby. Dodatkowo, chorzy zwracają uwagę na brak zrozumienia ze strony pracowników podstawowej opieki zdrowotnej wynikającego z braku wiedzy dotyczącej opieki nad chorymi z CRSwNP. Pracownicy ochrony zdrowia często lekceważą uciążliwość CRSwNP i porównują dolegliwości do przeziębienia czy łagodnego bólu głowy. Chorzy z CRSwNP zwracają także uwagę na brak refundacji nowych opcji terapeutycznych obejmujących leki biologiczne oraz wskazują, że żadna z dostępnych refundowanych metod leczenia nie jest skuteczna [Claeys 2021].

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w I linii leczenia rekomendowane są miejscowe kortykosteroidy, a w późniejszych etapach stosowane są w ramach terapii skojarzonej z ogólnoustrojowymi GKS. Donosowe GKS są dobrze tolerowane przez chorego, jednak działają jedynie objawowo, a obecność polipów utrudnia dotarcie leku do błony śluzowej, z tego względu ich skuteczność jest niewielka. W przypadku niepowodzenia leczenia

miejscowymi kortykosteroidami zaleca się doustne kortykosteroidy, jednak rekomendowane są jedynie krótkoterminowe cykle, ponieważ długoterminowe korzyści stosowania doustnych GKS są ograniczone, a ich stosowanie wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, w tym zwiększonym ryzykiem sepsy, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zmniejszeniem mineralnej gęstości kości. Chorzy wskazują także na niestabilność emocjonalną, przyrost masy ciała, bezsenność, nadpobudliwość i niepokój związane ze stosowaniem ogólnoustrojowych GKS. Ponadto leczenie CRSwNP za pomocą kortykosteroidów polega na niespecyficznym eliminowaniu stanu zapalnego, nie działając przyczynowo. Leczenie kortykosteroidami wiąże się również z codziennym przyjmowaniem leku, co wymaga od chorego dużej dyscypliny i zaangażowania [Bachert 2021, Claeys 2021, Giri 2022].

U chorych z niekontrolowanym CRSwNP zalecane jest leczenie chirurgiczne. Skuteczność zabiegu operacyjnego z reguły jest nieprzewidywalna, a jego efekt utrzymuje się jedynie tymczasowo. Szczególnie ma to miejsce w przypadku CRSwNP o ciężkim nasileniu, w związku z czym istnieje wysokie ryzyko nawrotów oraz reoperacji. Chorzy mogą odczuwać zaniepokojenie związane z możliwymi powikłaniami operacji zatok. Ponadto zabieg chirurgiczny wiąże się z długim okresem rekonwalescencji oraz nieobecnością w pracy, a chorzy zgłaszają rozczarowanie związane z małą skutecznością zabiegu oraz wieloma niedogodnościami [Bachert 2021, Claeys 2021]. Zabieg chirurgiczny może wiązać się także z powstawaniem blizn w obszarze węchowym, co wpływa na brak poprawy węchu pomimo usunięcia polipa. Dodatkowo, w czasie operacji istnieje ryzyko bezpośredniego uszkodzenia nerwu węchowego [Seys 2020]. Warto zauważyć, że również operacja działa jedynie na objawy choroby, nie przyczyniając się do eliminacji stanu zapalnego typu 2, który jest zasadniczą przyczyną choroby [Bachert 2021]. Częstość nawrotów po operacji wynosi 20-60% w okresie od 18 miesięcy do 4 lat od momentu jej przeprowadzenia. Nawroty częściej występują u chorych z współwystępującą astmą lub z wcześniejszymi operacjami, a w tej grupie chorych można zaobserwować istotne pogorszenie jakości życia [Bachert 2021, Khan 2018]. W europejskim badaniu *GALEN* z 2019 roku 59% chorych wymagało operacji rewizyjnej, a 7% miało wykonanych 4 lub więcej operacji [Bachert 2021, Khan 2018]. Chorzy, którzy przechodzili reoperacje opisywali je jako rozwiązanie tymczasowe, nie oczekiwali także ustąpienia objawów po operacji i byli świadomi, że kolejne zabiegi również będą konieczne. Chorych, którzy pomimo stosowania doustnych kortykosteroidów lub poddaniu się zabiegom chirurgicznym, zmagają się z uciążliwymi objawami choroby określa się jako „trudnych do leczenia”. Choroba u tych chorych jest nawrotowa, a niespecyficzne zmniejszanie stanu zapalnego przez kortykosteroidy jest nieskuteczne [Bachert 2021].

Dodatkowo jak wskazano w publikacji z Raciborski 2021 roku obecny sposób leczenia chorych z CRSwNP w warunkach polskich jest nieopłacalny: 77% kosztów leczenia refundowanych przez NFZ stanowi leczenie szpitalne, chociaż część procedur z powodzeniem mogłaby zostać wykonana w warunkach ambulatoryjnych [Raciborski 2021]. Dlatego też wśród chorych na CRSwNP istnieje duża niezaspokojona potrzeba ze wskazaniem na terapie celowane na polipy nosa oraz na mechanizmy leżące u podstaw rozwoju CRS. Potrzebne są terapie, które zapewnią skuteczną kontrolę objawów oraz zminimalizują częstość nawrotów polipów nosa [Bachert 2021].

Ponadto wyniki przeprowadzonego *Badania rynku CRSwNP* obejmującego indywidualne pogłębione wywiady z chorymi z ciężkim CRSwNP wskazują, że zarówno sami chorzy, jak i eksperci uważają, że choroba ma istotny wpływ na jakość życia. Chorzy ci skarżą się między innymi na bardzo duże obciążenie objawami choroby, które utrudnia codzienne funkcjonowanie: *„Zatoki, a głównie katar, to był taki chroniczny katar od szkoły podstawowej, nie dosyć, że rozwinęła się astma, więc miałam problemy z bieganiem, z jazdą na rowerze taką bardziej wyczynową, to właśnie doszły problemy ze spaniem. Nie mogłam zasnąć, nie mogłam w ogóle się położyć, miałam problemy z oddychaniem dopóki nie trafiłam na lekarza alergologa, pulmonologa i pani doktor mnie powoli wyprowadzała z tych stanów. Z wiecznie zatkanego nosa i tej astmy, która była następstwem tego kataru”* – to jeden z cytatów chorych z ciężkim CRSwNP, który znalazł się w *Badania rynku CRSwNP*. Inne wypowiedzi wskazują na występowanie napięciowych, chronicznych dolegliwości bólowych w obrębie twarzoczaszki, zaburzeń snu, bezdechu, jak również przewlekłego zmęczenia czy też zmniejszonej wydolności organizmu. Chorzy podkreślają wyjątkową uciążliwość objawów: *„[...] Nos był zatkany, czyli nie było żadnych możliwości, kubki smakowe też były różne, a przede wszystkim strasznie bolała mnie głowa, okolice czoła. Najgorszym objawem był ból głowy i on doprowadzał mnie czasami do straszego stanu. Ból głowy praktycznie był codzienny, w okresie letnim był najgorszy, bo słońce świeciło w oczy i powodowało to nasilenie, bo ja nie mogłam oddychać nosem, tylko ustami, to jeszcze gorzej to było [...]”, „[...] Pewnie, że wpływa na jakość pracy, codziennych obowiązków, światła oczu, nosa, kichanie, łzawienie, oczy szczypią. Najbardziej mnie denerwowało, jeśli katar wodnisty się uspokoił, to, że nie mam węchu, z tym to się nie mogę najbardziej pogodzić.”* Wymieniane przez chorych objawy oprócz wpływu na codzienne funkcjonowanie mogą przez przewlekły charakter choroby wpływać również na oczekiwaną długość ich życia. Ponadto chorzy wskazują na liczne problemy emocjonalne i społeczne z którymi muszą się borykać, choroba oprócz obniżenia samopoczucia chorych może prowadzić nawet do wycofywania się przez nich

z życia społecznego – „*Wiecznie miałam ten nos w środku obrzęknięty, wiecznie się coś z niego wydzielalo, każdy myślał, że ja jestem znowu chora. Ja nie jestem chora, ale samopoczucie też spada, jest gorsze, kiedy cały czas coś przeszkadza w tym nosie. [...] To już jest taki człowiek napiętnowany trochę, nawet przed pandemią też tak było, że od razu każdy to kojarzył z chorobą, że ja jestem znowu chora, a ja nie byłam chora, tylko ten katar był taki chroniczny, że ja nauczyłam się z tym żyć, ale jednak ludzie dookoła zauważali, że ja mam ciągle katar.*”, „*Z jednej strony traktuje się, że katar to nie jest choroba, a z drugiej strony, jak ja miałam to ileś lat, to dla mnie już było normalne, że ja musiałam być w pracy i jakoś sobie poradzić z tymi objawami.*”. W związku z powyższym eksperci są zgodni, że CRSwNP w znaczącym stopniu upośledza życie chorych poprzez obniżenie jakości ich życia oraz zmniejszenie wydajności i produktywności, zwłaszcza w przypadku nawracających zaostrzeń choroby.

Niewątpliwie głównym wnioskiem płynącym z przeprowadzonego *Badania rynku CRSwNP* jest to, że dla chorych najistotniejsza jest skuteczność stosowanych leków, która pozwoli im na odzyskanie drożności nosa i ograniczenie wydzieliny, a także przywrócenie węchu i ograniczenie dolegliwości bólowych. Stosowane obecnie leczenie oparte przede wszystkim na glikokortykosteroidach donosowych zwykle nie pozwala na skuteczną kontrolę objawów choroby – „*Ograniczona skuteczność leczenia, mimo że są jakieś leki dostępne (w leczeniu CRSwNP), to one nie zawsze działają skutecznie. [...] Te leki, które teraz zażywam myślałem, że mi pomogą, w sensie takim, że jeżeli będę je zażywał, to nie będę miał problemu, ale niestety to tak nie wygląda*”. Brak skutecznego leczenia odbiera chorym nadzieję na polepszenie ich stanu, mogąc prowadzić do rozwoju problemów emocjonalnych – „*To co najbardziej mi doskwiera, to że nie ma takiego leku, który by mnie wyleczył, to jest problem trochę i taki brak nadziei na to*”. Zdaniem ekspertów obawę chorych stanowi również kwestia dotycząca bezpieczeństwa stosowanych preparatów, szczególnie w przypadku okresowo przyjmowanych kortykosteroidów systemowych – „*Sterydy ogólne są problemem, bo tak jak ja to robię (sterydy donosowe), raczej nie mam skutków ubocznych, ale słyszałem od innych osób, które biorąc doustnie, że problemy są*”.

Leki biologiczne stanowiące duży postęp w leczeniu CRSwNP wydają się być odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę leczniczą. W licznych badaniach wykazano, że leczenie dupilumabem przynosi efekty w CRSwNP o ciężkim nasileniu, gdzie pomimo leczenia GKS oraz wykonania zabiegu operacyjnego choroba jest niekontrolowana. U chorych obserwuje się istotną poprawę jakości życia, odzyskanie węchu oraz redukcję polipów nosa. Dupilumab działa specyficznym na stan zapalny typu 2, eliminując go. Stosowanie dupilumabu pozwala na

uniknięcie działań niepożądanych wynikających ze stosowania GKS, ponieważ podczas badań dupilumabu nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych (jedyne istotne działanie niepożądane obserwowane w badaniach to zapalenie spojówek). Dodatkowo terapia ta nie wymaga od chorych dyscypliny w codziennym stosowaniu leków, ponieważ dupilumab jest podawany raz na dwa tygodnie [Bachert 2021, EPOS 2020, Giri 2022, Kim 2020].

4. Interwencja – dupilumab

Produkt leczniczy Dupixent® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 26 września 2017 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Sanofi-Aventis Groupe. Dupixent® dostępny jest w postaci 300, 200 lub 100 mg przezroczystego lub lekko opalizującego jałowego roztworu, bezbarwnego do bladożółtego, niezawierającego widocznych cząstek stałych, o pH około 5,9 do wstrzykiwania w ampułko-strzykawce oraz 300 lub 200 mg roztworu do wstrzykiwania we wstrzykiwaczu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 9.
Charakterystyka produktu leczniczego Dupixent®

Grupa Farmakoterapeutyczna; Kod ATC⁷	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyłączeniem kortykosteroidów; Kod ATC:D11AH05
Działanie leku	Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4Rα/γc) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry, astma i CRSwNP. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Dupixent® wskazany jest do stosowania w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> • <u>uzupełniającym terapię donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim CRSwNP, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby;</u> • umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego; • ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego; • dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. <i>inhaled corticosteroids</i>) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego; • dzieci w wieku od 6 do 11 lat, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), która

⁷ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w średnich lub dużych dawkach (ICS) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p><u>Dawkowanie</u> <i>Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP)</i> Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych chorych to dawka początkowa 300 mg, a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie. Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi po 24 tygodniach leczenia CRSwNP. U niektórych chorych początkowa częściowa odpowiedź może ulec poprawie podczas dalszego leczenia trwającego dłużej niż 24 tygodnie.</p> <p><u>Pominięta dawka</u> W przypadku pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej. Kolejne dawki należy podawać w zwykłych, zaplanowanych terminach.</p> <p><i>Szczególne grupy chorych</i> Chorzy w podeszłym wieku (≥65 lat) Nie jest zalecane dostosowywanie dawek u chorych w podeszłym wieku.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek Nie ma konieczności dostosowywania dawek u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby Nie ma dostępnych danych dotyczących chorych z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Masa ciała Nie jest zalecane dostosowywanie dawek z uwzględnieniem masy ciała u chorych z astmą w wieku 12 lat i starszych lub u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry lub z CRSwNP.</p> <p><u>Sposób podania</u> Dupilumab jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch, z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka. Jeżeli lek będzie podawany przez inną osobę, wstrzyknięcie można również wykonywać w ramię. Zaleca się zmieniać za każdym razem miejsce wstrzyknięcia. Dupilumabu nie należy wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona, bądź też na której są obecne zasinienia lub blizny.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Program lekowy: Leczenie ciężkiego przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu stanów, dla których wskazany jest dupilumab. Chory może wstrzykiwać sobie dupilumab samodzielnie lub może go wstrzykiwać opiekun chorego, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Przed przystąpieniem do stosowania dupilumabu chorzy i (lub) opiekunowie powinni zostać odpowiednio przeszkoleni w jego przygotowywaniu i podawaniu, zgodnie z punktem „Instrukcja użycia” na końcu ulotki dołączonej do opakowania.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Należy poinformować chorych o konieczności zapoznania się z „Instrukcją użycia leku” w ulotce dołączonej do opakowania przed podaniem produktu. Nie wolno podejmować prób wykonania wstrzyknięcia samemu sobie lub innej osobie bez odbycia wcześniejszego przeszkolenia przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego. W przypadku młodzieży w wieku 12 lat i starszej zaleca się podawanie leku Dupixent® przez osobę dorosłą lub pod jej nadzorem. Produkt leczniczy Dupixent® we wstrzykiwaczu jest przeznaczony wyłącznie do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • należy uważnie przeczytać całą instrukcję przed użyciem wstrzykiwacza; • należy zapytać osobę należącą do fachowego personelu medycznego, jak często będzie konieczne wstrzyknięcie leku choremu; • za każdym razem należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia; • nie używać wstrzykiwacza, jeśli został uszkodzony; • nie używać wstrzykiwacza, jeśli brakuje zielonej nasadki ochronnej lub nasadka ta nie jest bezpiecznie zamocowana; • nie wciskać ani dotykać żółtej osłonki na igłę palcami; • nie wykonywać wstrzyknięć przez ubranie; • nie usuwać zielonej nasadki wcześniej niż przed samym wstrzyknięciem; • nie próbować zakładać ponownie na wstrzykiwacz zielonej nasadki; • nie używać wstrzykiwacza ponownie.
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Należy poinformować lekarza w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek nowych lub nasilających się problemów okulistycznych, w tym bólu oczu lub zmian widzenia.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p>Produkt leczniczy Dupixent® jest finansowany w ramach programu lekowego B.44. Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82) oraz B.124. Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20). Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p> <p>Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Dupixent®* oraz *Obwieszczenia MZ*

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania dupilumabu

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych, wydanych przez zagraniczne organizacje, dotyczących stosowania produktu leczniczego Dupixent® (dupilumab) wskazanego do stosowania w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa u dorosłych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- TGA (Australijska Agencja ds. WYROBÓW FARMACEUTYCZNYCH) – <https://www.tga.gov.au/>;
- HAS (Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- SMC (Szkockie Konsorcjum ds. Leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;

-
- BASG (Austriacki Urząd Federalny ds. Bezpieczeństwa w Ochronie Zdrowia – <https://www.basg.gv.at/>;
 - AIHTA (Austriacki Instytut do Oceny Technologii Medycznych) – <https://aihta.at/page/homepage/en>;
 - KCE (belgijskie centrum wiedzy z zakresu ochrony zdrowia) – <https://kce.fgov.be/>;
 - NCPHA (Narodowe Centrum Zdrowia Publicznego i Analiz w Bułgarii) <https://ncpha.government.bg/>;
 - NOMA (Norweska Agencja ds. Leków) – <https://legemiddelverket.no/>;
 - G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Łącznie odnaleziono jedną rekomendację finansową dla dupilumabu: dokument wydany przez HAS w 2020 r., w którym pozytywnie zarekomendowano refundację produktu leczniczego Dupixent® w leczeniu dorosłych chorych z CRSwNP [HAS 2020].

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również dokumenty wydane w 2020 roku przez NICE oraz SMC. Obie te organizacje nie wydały rekomendacji ze względu na fakt niezłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Dodatkowo odnaleziono również dokument wydany w 2020 roku przez G-BA, jednakże w związku w tym iż został on wydany w języku niemieckim, odstąpiono od jego opisanie [G-BA 2020].

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Dupixent® we wnioskowanym wskazaniu wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu⁸.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji.

⁸ Odstąpiono od przeszukiwania dla komparatorów

Tabela 10.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Dupilumab (Dupixent®)	HAS 2020	Pozytywna	Dorośli chorzy z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP)	<p>HAS opublikowało pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania dupilumabu w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP).</p> <p>Biorąc pod uwagę wszystkie przedstawione dowody, Komitet uważa, że korzyści kliniczne ze stosowania produktu leczniczego Dupixent® jako terapii uzupełniającej korynkosteroidami donosowymi w leczeniu dorosłych z CRSwNP, u których leczenie korynkosteroidami ogólnoustrojowymi i leczenie chirurgiczne nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby. Komitet wydaje pozytywną opinię w sprawie włączenia produktu leczniczego Dupixent® zarówno do receptariusza szpitalnego, jak i do receptariusza detalicznego refundowanych produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania jako terapia skojarzona z korynkosteroidami donosowymi w leczeniu osób dorosłych z CRSwNP, u których leczenie korynkosteroidami ogólnoustrojowymi i leczenie operacyjne nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.</p> <p>Jednakże Komitet ds. Przejrzystości uważa, że produkt leczniczy Dupixent® zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną (CAV IV) w leczeniu CRSwNP u chorych niewystarczająco kontrolowanych przez leczenie korynkosteroidami ogólnoustrojowymi i zabiegiem chirurgicznym.</p>

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Dupixent® (dupilumab) stosowanego w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa u dorosłych chorych, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i co najmniej 2 zabiegi operacyjne zatok (lub przeciwwskazania do zabiegu) nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby. Tym samym zabieg chirurgiczny w ramach niniejszej analizy nie jest rozpatrywany jako alternatywa dla dupilumabu, a należy go uznać, za nieskuteczne wcześniejsze leczenie.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami (rozdział 3.7) stwierdzono, że potencjalnym komparatorem w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną jest złożony komparator BSC (ang. *best supportive care*) rozumiany jako stosowanie określonych poniżej wymienionych opcji terapeutycznych zgodnie ze wskazaniem klinicznym:

- miejscowe glikokortykosteroidy:
 - propionian flutykazonu;
 - furoinian mometazonu;

- antybiotyki makrolidowe;
- glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe m.in.: prednizon/prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon;

W rozdziale 3.7. opisano również niezaspokojoną potrzebę leczenia, gdzie zebrano informacje dotyczące zabiegu operacyjnego potwierdzające, że nie jest on właściwym komparatorem gdyż:

- zabieg chirurgiczny nie prowadzi do wyleczenia, ale do zmniejszenia obciążenia stanem zapalnym oraz ułatwienia przepływu powietrza przez nos oraz drenażu zatok; wykonywany jest w celu zwiększenia dostępu i ułatwienia podawania miejscowych kortykosteroidów. Po zabiegu chirurgicznym zaleca się kontynuację odpowiedniego leczenia [CRWG 2021].
- skuteczność zabiegów z reguły jest nieprzewidywalna, a jego efekt utrzymuje się jedynie tymczasowo. Szczególnie ma to miejsce w przypadku CRSwNP o ciężkim nasileniu, w związku z czym istnieje wysokie ryzyko nawrotów oraz reoperacji;
- wiąże się z długim okresem rekonwalescencji oraz nieobecnością w pracy, a chorzy zgłaszają rozczarowanie związane z małą skutecznością zabiegu oraz wieloma niedogodnościami [Bachert 2021, Claeys 2021];
- operacja działa jedynie na objawy choroby, nie przyczyniając się do eliminacji stanu zapalnego typu 2, który jest zasadniczą przyczyną choroby [Bachert 2021];
- sami chorzy opisują je jako rozwiązanie tymczasowe, nie oczekują także ustąpienia objawów po operacji i są świadomi, że kolejne zabiegi również będą konieczne;
- obecny sposób leczenia chorych z CRSwNP w warunkach polskich jest nieopłacalny: 77% kosztów leczenia refundowanych przez NFZ stanowi leczenie szpitalne, chociaż część procedur z powodzeniem mogłaby zostać wykonana w warunkach ambulatoryjnych [Raciborski 2021].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę wybranych komparatorów.

Tabela 11.
Charakterystyka komparatorów

Leczenie stosowane w ramach BSC	Opis	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Miejscowe GKS					
Propionian flutykazonu⁹	<p>Propionian flutykazonu pod postacią aerozolu do nosa, zawiesiny dostępny jest pod nazwą Fanipos®, Flixonase®.</p> <p>Produkt leczniczy Fanipos® (podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) dostępny jest w postaci aerozolu do nosa, zawierającego 50 µg propionian flutykazonu na jedną dawkę donosową.</p> <p>Kod ATC: R01A D08.</p>	<p>Lek zmniejsza przekrwienie błony śluzowej. Po podaniu donosowym flutykazonu propionian nie powoduje lub powoduje niewielkie zahamowanie osi podwzgórzowo–przysadkowo–nadnerczowej.</p>	<p>Fanipos® jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym kataru siennego) oraz całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa.</p>	<p>Zaleca się stosowanie dwóch dawek aerozolu do każdego otworu nosowego raz na dobę (200 µg), najlepiej rano. W niektórych przypadkach może być konieczne zastosowanie dwóch dawek aerozolu do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę (400 µg). Po uzyskaniu poprawy, jako dawkę 2 podtrzymującą można stosować jedną dawkę aerozolu do każdego otworu nosowego (100 µg) raz na dobę. W przypadku nawrotu objawów, dawkę leku można odpowiednio zwiększyć. Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż cztery dawki aerozolu do każdego otworu nosowego (400 µg). Należy stosować najmniejszą dawkę, która zapewnia skuteczną kontrolę objawów</p>	<p>Fanipos® <u>Wskazanie:</u> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; <u>Poziom odpłatności:</u> 50%</p> <p>Flixonase® <u>Wskazanie:</u> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; <u>Poziom odpłatności:</u> 50%</p>

⁹ Odstąpiono od przedstawiania produktów leczniczych zawierających flutykazonu propionian w skojarzeniu z innymi substancjami

Leczenie stosowane w ramach BSC	Opis	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Furoinian mometazonu</p>	<p>Furoinian mometazonu furoinian pod postacią aerozolu do nosa, zawiesiny dostępny jest pod nazwą Momester®, Metmin®, Nasometin®, Pronasal®.</p> <p>Produkt leczniczy Metmin® (podmiot odpowiedzialny: Adamed Pharma S.A.) dostępny jest w postaci aerozolu do nosa, zawierającego 50 µg furoinianu mometazonu na jedną dawkę donosową.</p> <p>Kod ATC: R01A D09.</p>	<p>Mometazonu furoinian jest glikokortykosteroidem do stosowania miejscowego, wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne w dawkach, w których nie działa ogólnoustrojowo. Prawdopodobnie głównym mechanizmem odpowiedzialnym za działanie przeciwalergiczne i przeciwzapalne mometazonu furoinianu jest jego zdolność do hamowania uwalniania mediatorów reakcji alergicznej. Mometazonu furoinian znacząco hamuje uwalnianie leukotrienów z leukocytów u chorych z alergią. W hodowlach komórkowych mometazonu furoinian wykazywał dużą skuteczność w hamowaniu syntezy i uwalniania IL-1, IL-5, IL-6 i TNF-alfa. Jest również silnym inhibitorem wytwarzania leukotrienów. Ponadto jest bardzo silnym inhibitorem wytwarzania cytokin Th2, IL-4, IL-5 przez ludzkie komórki T CD4+.</p>	<p>Produkt leczniczy Metmin® aerozol do nosa jest wskazany w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych. Produkt leczniczy Metmin® aerozol do nosa wskazany jest w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.</p>	<p><u>Polipy nosa</u>: Zwykle zalecana początkowa dawka produktu leczniczego to dwie dawki (50 mikrogramów/dawkę) do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka: 200 mikrogramów). Jeżeli po 5 do 6 tygodniach stosowania produktu leczniczego nie nastąpi poprawa, dobową dawkę produktu leczniczego można zwiększyć, tzn. stosować dwie dawki aerozolu do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę (całkowita dawka: 400 mikrogramów). Należy stosować najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów. Jeżeli po 5 do 6 tygodniach stosowania produktu leczniczego dwa razy na dobę nie nastąpi poprawa, należy ponownie ocenić stan chorego i rozważyć zmianę leczenia.</p>	<p>Momester® Metmin®, Nasometin®, Pronasal®</p> <p><u>Wskazanie</u>: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; <u>Poziom odpłatności</u>: 50%</p>
<p>Antybiotyki makrolidowe</p>					

Leczenie stosowane w ramach BSC	Opis	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Antybiotyki makrolidowe</p>	<p>Klarytromycyna w tabletkach dostępna jest od nazwą handlową Apiclar®, Fromilid®, Klabax®, Klacid®, Klarmin®, Taclar®.</p> <p>Produkt leczniczy Klabax® (podmiot odpowiedzialny: Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.) dostępny jest w postaci tabletek, zawierającym 250 mg lub 500 mg. klarytromycyny.</p> <p>Kod ATC: J01FA09.</p>	<p>Klarytromycyna jest półsyntetyczną pochodną erytromycyny A. Działa przeciwbakteryjnie poprzez wiązanie się z podjednostką 50S rybosomów drobnoustrojów wrażliwych i hamowanie syntezy białek. Metabolit 14-hydroksy-klarytromycyny również ma działanie przeciwbakteryjne. Minimalne stężenia hamujące tego metabolitu są równe lub dwukrotnie wyższe niż minimalne stężenia hamujące związku macierzystego, oprócz bakterii <i>H. influenzae</i>, na które 14-hydroksy-klarytromycyna działa dwa razy silniej niż związek macierzysty.</p>	<p>Klabax® wskazany jest w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez wrażliwe drobnoustroje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zakażenia dolnych dróg oddechowych: ostre i przewlekłe zapalenie oskrzeli oraz zapalenie płuc. Zakażenia górnych dróg oddechowych: zapalenie zatok oraz zapalenie gardła; • zakażenia skóry i tkanki podskórnej o nasileniu lekkim do umiarkowanego; • leczenie początkowe pozaszpitalnych zakażeń układu oddechowego; • w celu eradykacji zakażenia <i>H. pylori</i> u chorych z owrzodzeniem dwunastnicy stosuje się w skojarzeniu z odpowiednimi schematami stosowania leków przeciwbakteryjnych oraz z lekami obniżającymi wydzielanie kwasu żołądkowego – 	<p>Dorośli i młodzież: zwykle stosowaną dawką jest 250 mg dwa razy na dobę przez 7 dni, chociaż w ciężkich zakażeniach dawka ta może być zwiększona do 500 mg dwa razy na dobę i podawana do 14 dni.</p> <p>Preparat Klabax® może być podawany niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie ma wpływu na dostępność biologiczną.</p>	<p>Apiclar®, Fromilid®, Klabax®, Klacid®, Klarmin®, Taclar®</p> <p><u>Wskazanie:</u> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> 50%</p>

Leczenie stosowane w ramach BSC	Opis	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			omeprazolem lub lanzoprazolem.		
GKS ogólnoustrojowe					
m.in. prednizon/prednizolon	Dostępny jest w Polsce pod nazwą handlową Encorton® oraz jako prednizon pod nazwą Encortolon® oraz Predasol®. Produkt leczniczy Encorton® (podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.) dostępny jest w postaci tabletek, zawierających 1 mg, 5 mg, 10 mg lub 20 mg prednizonu. Kod ATC: H02AB07	Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest nieaktywnym związkiem, znaczenie kliniczne ma jego metabolit – prednizon, powstający w wątrobie, GKS o silnym działaniu przeciwzapalnym.	Choroby układu endokrynnego, choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, oporne na inne metody leczenia, kolagenozy, choroby skóry i błon śluzowych, choroby przewodu pokarmowego, choroby układu krwiotwórczego, choroby nowotworowe, choroby neurologiczne, choroby oka, choroby układu oddechowego, choroby reumatyczne, niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego, gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym, włośnica z zajęciem mięśnia	Dawki ustala się indywidualnie zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Dorośli: zwykle od 5 mg do 60 mg, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego należy stopniowo zmniejszać dawkę do najmniejszej skutecznej dawki.	Encorton® <u>Wskazanie</u> ¹⁰ : we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, nowotwory złośliwe; <u>Poziom odpłatności</u> : ryczałt, bezpłatny do limitu Encortolon® , Predasol® <u>Wskazanie</u> ¹¹ : we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;

¹⁰ Wskazanie pozarejestracyjne: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatiapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); obturacyjne choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia

¹¹ Wskazanie pozarejestracyjne: autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia

Leczenie stosowane w ramach BSC	Opis	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			sercowego lub układu nerwowego.		<u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Fanipos®, ChPL Metmin®, ChPL Klabax®, ChPL Pabi-Dexamethason®, ChPL Encorton® oraz Obwieszczenia MZ z dnia 22 sierpnia 2022 r. [ChPL Fanipos®, ChPL Metmin®, ChPL Klabax®, ChPL Encorton®, Obwieszczenie MZ].

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Dupixent® w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- Ocena polipowatości nosa (NPS);
- Przekrwienie błony śluzowej nosa (NC);
- Wynik tomografii komputerowej zatok LMK;
- Całkowita ocena objawów (TSS);
- Test identyfikacji zapachu University of Pennsylvania (UPSIT);
- Utrata węchu;
- 22-pozycja w teście zatokowo-nosowym (SNOT-22);
- Wizualna skala analogowa dla nieżyty nosa (VAS);
- Profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych*

wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2021].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy *ChPL Dupixent®*, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 12.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z ciężkim CRSwNP, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby, spełniający kryteria włączenia do Programu lekowego. Komentarz: <u>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</u>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. zapalenie nosa i zatok przynosowych bez obecności polipów nosa, dzieci
Interwencja	Produkt leczniczy Dupixent® stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). <u>Dawkowanie</u> Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych chorych to dawka początkowa 300 mg, a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie. Dupilumab jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym.	Inna niż wymieniona.
Komparatory ¹²	Złożony komparator – BSC rozumiane jako stosowanie poniższych opcji terapeutycznych zgodnie ze wskazaniem klinicznym u danego chorego: <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe GKS; • Antybiotyki (makrolidowe); • GKS ogólnoustrojowe. 	Niezgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • NPS; 	Niezgodne z założonymi

¹² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • NC; • Wynik tomografii komputerowej zatok LMK; • Całkowita ocena objawów; • UPSIT; • Utrata węchu; • SNOT-22; • VAS; • Profil bezpieczeństwa. 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹³).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki obserwacji.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.

¹³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 13.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

8. Spis tabel

Tabela 1. Ocena endoskopowa CRS w skali Lund-Kennedy'ego.....	22
Tabela 2. Ocena polipów nosa za pomocą skali NPS.....	22
Tabela 3. Punktacja w skali VAS w odniesieniu do stopnia kontroli choroby.....	26
Tabela 4. Kwestionariusz SNOT-22.....	27
Tabela 5. Ocena objawów CRS w skali NCS.....	28
Tabela 6. Ocena kontroli objawów CRS na podstawie wytycznych <i>EPOS 2020</i>	31
Tabela 7. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	45
Tabela 8 Opis kategorii jakości dowodów naukowych według GRADE.....	61
Tabela 9. Charakterystyka produktu leczniczego Dupixent®	69
Tabela 10. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....	73
Tabela 11. Charakterystyka komparatorów	76
Tabela 12. Schemat PICOS	84
Tabela 13. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	87

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Klasyfikacja pierwotnych przewlekłych zapaleń zatok przynosowych (CRS).....	14
Rysunek 2. Schemat przedstawiający proces zapalny typu 2 w CRSwNP.....	17
Rysunek 3. Algorytm rozpoznawania zapalenia zatok przynosowych.....	20
Rysunek 4. Częstość występowania polipów nosa na 10 000 osób ze względu na wiek w 2018 roku w Polsce	35
Rysunek 5. Nasilenie głównych objawów CRS na podstawie wytycznych <i>EPOS 2020</i>	36
Rysunek 6. Zmiany w ocenie odpowiedzi na leczenie biologiczne w CRSwNP na podstawie publikacji <i>Fokkens 2023</i>	63

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
ASCIA 2021	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) Position Paper, 2021
Bachert 2022	Bachert C., Han J.K., Desrosiers M.Y., i in., <i>Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial</i> , (J Allergy Clin Immunol 2022;149:1309-17
Bachert 2021	Bachert C., Bhattacharyya N., Desrosiers M., Khan A.H., <i>Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i> , Journal of Asthma and Allergy 2021, 14:127–134
Bachert 2020	Bachert C., Zhang N., Cavaliere C. i in., <i>Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i> , J Allergy Clin Immunol 2020, 145:725-39
Bachert 2019	Bachert C., Han J.K., Desrosiers M., i in., <i>Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials</i> , Elsevier Ltd, 2019
BIA Dupixent®	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Dupixent (dupilumab) w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, Warszawa 2022
Bochner 2021	Bochner B.S., Stevens W.W., <i>Biology and Function of Eosinophils in Chronic Rhinosinusitis With or Without Nasal Polyps</i> , Allergy Asthma Immunol Res. 2021, 13(1): 8-22
Chen 2020	Chen S., Zhou A., Emmanuel B. i in., <i>Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis</i> , Current Medical Research and Opinion 2020, 36 (11):1897-1911
ChPL Dupixent®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 18.08.2022 r.)
ChPL Encorton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®, https://leki.urpl.gov.pl/files/48_Encorton_tabl_10mg_4053.pdf (data dostępu: 18.08.2022 r.)
ChPL Fanipos®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fanipos®, https://leki.urpl.gov.pl/files/61_Fanipos_aerazol.pdf (data dostępu: 18.08.2022 r.)
ChPL Klabax®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Klabax®, https://leki.urpl.gov.pl/files/61_Klabax_tabl_powl.pdf (data dostępu: 18.08.2022 r.)
ChPL Metmin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metmin®, https://leki.urpl.gov.pl/files/53_Metmin.pdf (data dostępu: 18.08.2022 r.)
ChPL Pabi-Dexamethason®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pabi-Dexamethason®, https://leki.urpl.gov.pl/files/54_Pabi_Dexamethason_tabletki.pdf (data dostępu: 18.08.2022 r.)
Claeys 2021	Claeys N., Teeling M.T., Legrand P. i in., <i>Patients Unmet Needs in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps Care: A Patient Advisory Board Statement of EUFOREA</i> . Front Allergy 2021, 29:2
DeConde 2017	DeConde A.S., Mace J.C., Levy J.M. i in., <i>Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis</i> , Laryngoscope 2017, 127(3): 550–555

Referencja	Opis bibliograficzny
Doulaptsi 2018	Doulaptsi M., Prokopakis E., Seys S. i in., <i>Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: paving the way for a simple outcome tool of CRS burden</i> , Clin Transl Allergy 2018 8:32
EUFORA 2021	Bachert C., Han J.K., Wagenmann M. i in., <i>EUFORA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management</i> , J Allergy Clin Immunol. 2021, 147(1):29-36
Fokkens 2021	Fokkens W., Van Der Lans R., Reitsma S., <i>Dupilumab for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis</i> , Expert Opinion on Biological Therapy 2021, 21(5):575-585
Giri 2022	Giri S., Schneider A.L., Tan B.K., <i>Chronic rhinosinusitis: Future treatments and unmet needs</i> , J Allergy Clin Immunol. 2022, 150:287-290.
Gurram 2019	Gurram R.K., Zhu J., <i>Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses</i> , Cellular & Molecular Immunology (2019) 16:225–235
Kim 2020	Kim J., Naclerio R., <i>Therapeutic Potential of Dupilumab in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Evidence to Date</i> , Therapeutics and Clinical Risk Management 2020, 16:31–37
Khan 2018	Khan A., Vandeplas G., Thao Huynh T.M. in., <i>The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN) rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps</i> , Rhinology 2018, 57 (1): 32-42
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 01.09.2022)
Klonaris 2019	Klonaris D., Doulaptsi M., Karatzanis A. i in., <i>Assessing quality of life and burden of disease in chronic rhinosinusitis: a review</i> , Rhinology Online 2019, 2 6-13
Kowalik 2019	Kowalik K, Sarnowska E, Popko M., <i>Aspekty molekularne patofizjologii przewlekłego zapalenia zatok przynosowych</i> , Otorinolaryngologia 2019, 18 (3,4): 75-88
MODSIC 2019	Measures of disease severity in CRSwNP, https://www.type2inflammation.com/resources/pdf/measures-of-disease-severity-in-crswnp.pdf , data dostępu: (10.08.2022 r.)
MP 2018	Medycyna praktyczna, <i>Polipy nosa</i> , https://www.mp.pl/pacjent/otolaryngologia/choroby/choroby-nosa-i-zatok/106002.polipy-nosa (data dostępu: 10.08.2022 r.)
MP 2021	Medycyna praktyczna, <i>Zapalenie zatok przynosowych</i> , https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.2 (data dostępu: 10.08.2022 r.)
Mrówka-Kata 2016	Mrówka-Kata K., Piłarz Ł.B., Iwańska J., Czecior E., <i>Rola interleukiny-5 i eotaksyny-2 w powstawaniu nacieków eozynofilowych w tkance polipów nosa</i> , Forum Medycyny Rodzinnej 2016, 10(5): 111–253
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 r.
Othieno 2018	Othieno F., Schlosser R.J., Rowan N.R. i in., <i>Taste Impairment in Chronic Rhinosinusitis</i> , Int Forum Allergy Rhinol. 2018; 8(7): 783–789
Orlandi 2021	Orlandi R.R., Kingdom T.T., Smith T.L. i in., <i>International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021</i> , Int Forum Allergy Rhinol. 2021, 11(3): 213-739
Raciborski 2021	Raciborski F., Arcimowicz M., Samoliński B. i in., <i>Recorded prevalence of nasal polyps increases with age</i> , Adv Dermatol Allergol 2021, XXXVIII (4): 682–688
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu

Referencja	Opis bibliograficzny
	technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Seys 2020	Seys S.F., De Bont S., Fokkens W.J. i in., <i>Real-life assessment of chronic rhinosinusitis patients using mobile technology</i> , The mySinusitisCoach project by EUFOREA. <i>Allergy</i> . 2020, 75:2867–2878
SNOT22	Piccirillo J.F., SNOT-22 Developed from modification of SNOT-20 by National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Rhinosinusitis Royal College of Surgeons of England, Washington University School of Medicine, 2006
Soler 2011	Soler Z.M., Wittenberg E., Schlosser R.J. i in., <i>Health State Utility Values in Patients Undergoing Endoscopic</i> , <i>Laryngoscope</i> 2011, 121 (12):2672-2678
Stevens 2016	Stevens W.W., Schleimer R.P., Kern R.C., <i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i> , <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2016 ; 4(4): 565–572
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Vaitkus 2021	Vaitkus J., Vitkauskiene A., Simuntis R. i in., <i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Age and Disease Severity Differences in the Levels of Inflammatory Markers</i> , <i>Medicina</i> 2021, 57:282
Wojas 2021	Wojas O., Arcimowicz M., Furmańczyk K. i in., <i>The relationship between nasal polyps, bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and non-allergic rhinitis</i> , <i>Adv Dermatol Allergol</i> 2021; XXXVIII(4): 650–656
Zagor 2018	Zagor M., Czarnecka P., Janoska-Jaździk M., Co to są polipy nosa i jaka jest ich przyczyna? https://www.mp.pl/pacjent/otolaryngologia/choroby/choroby-nosa-i-zatok/106002,polipy-nosa (data dostępu: 29.08.2022 r.)
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
BRS 2021	Hopkins C., McKenzie J., Anari S., <i>British Rhinological Society Consensus Guidance on the use of biological therapies for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i> , <i>Clin Otolaryngol</i> . 2021 Sep;46(5):1037-1043
CRWG 2021	Thamboo A., Kitty S., Chan Y. i in., <i>Canadian Rhinology Working Group consensus statement: biologic therapies for chronic rhinosinusitis</i> , <i>Journal of Otolaryngology – Head and Neck Surgery</i> 2021, (50):15
EAACI 2020	Klimek L., Jutel M., Bousquet J. i in., <i>Management of patients with chronic rhinosinusitis during the COVID-19 pandemic—An EAACI position paper</i> . <i>Allergy</i> 2021, 76:677–688
ENT UK 2016	Ear, Nose and Throat surgery UK, Commissioning guide: Chronic Rhinosinusitis, Commissioning guide 2016
EPOS 2020	Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., i in., <i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 Rhinology</i> . 2020 Suppl. 29: 1-464
EUFOREA 2021	EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management, <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2021, 147(1): 29-36
EUFOREA 2019	Fokkens W.J., Lund V., Bachert C., i in., <i>EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma</i> , <i>Allergy</i> , 2019
EPOS/EUFOREA 2023	Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, Conti D, De Corso E, Gevaert P, Scadding GK, Wagemann M, Bernal-Sprekelsen M, Chaker A, Heffler E, Han JK, Van Staeyen E, Hopkins C, Mullol J, Peters A, Reitsma S, Senior BA, Hellings PW. <i>EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023</i> . <i>Rhinology</i> . 2023 Jun 1;61(3):194-202.
G-BA 2020	Bundesministerium für Gesundheit, Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-

Referencja	Opis bibliograficzny
	RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen), 2020
HAS 2020	Haute Autorité de Santé, <i>DUPIXENT (dupilumab) 300 mg solution for injection in pre-filled syringe and pen</i> https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/dupixent_16092020_summary_ct18438.pdf (data dostępu: 18.08.2022)
ICAR-RS 2021	Orlandi R., Kingdom T.T, Smith T.L. <i>International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021</i> , <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> 2021 Mar;11(3):213-739
PTOChGSz/PTA 2023	Jurkiewicz D, Kupczyk M, Brożek-Mądry E, Rapiejko P. <i>Leki biologiczne w leczeniu przewlekłego zapalenia błony łuzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Otolaryngologów Chirurów Głowy i Szyi oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego</i> . <i>Otolaryngol Pol.</i> 2023 Apr 30;77(2):1-11. Polish.
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Dupilumab for treating chronic rhinosinusitis with nasal polyps (terminated appraisal)</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/ta648/resources/dupilumab-for-treating-chronic-rhinosinusitis-with-nasal-polyps-terminated-appraisal-pdf-82609144907461 (data dostępu: 18.08.2022)
SMC 2020	Scottish Medicines Consortium, <i>Dupilumab 300 mg solution for injection in pre-filled pen and 300mg solution for injection in pre-filled syringe (Dupixent®)</i> , https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5708/dupilumab-dupixent-non-sub-final-dec-2020docx-for-website.pdf (data dostępu: 18.08.2022)