



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Dupixent (dupilumab)**  
w ramach programu lekowego  
„Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok  
przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)”  
Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.29.2023

Data ukończenia: 30.08.2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi-Aventis sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Sanofi-Aventis sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmioty, w interesie których dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

## Wykaz wybranych skrótów

<b>95% CI</b>	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>COVID-19</b>	choroba koronawirusowa typu 2019 (od ang. coronavirus disease 2019)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EAN</b>	europejski kod towarowy (ang. european article number)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HRQoL</b>	jakość życia związana ze zdrowiem
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>JGP</b>	jednorodna grupa pacjentów
<b>Komparator</b>	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
<b>LEK</b>	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)
<b>Lek</b>	<i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics

<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PESEL</b>	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	randomizowane badania kliniczne
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>SAEs</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMPT</b>	system monitorowania programów terapeutycznych
<b>SWIAD</b>	baza świadczeń NFZ
<b>Technologia</b>	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach</p> <p><i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik k do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>1. Informacje o wniosku</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
<b>3. Problem decyzyjny</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	10
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	13
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	13
3.3.2. Liczebność populacji	13
3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne	16
3.3.4. Refundacja u pacjentów z przewlekłym zapaleniem nosa	21
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
<b>4. Ocena analizy klinicznej</b>	<b>29</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	38

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	38
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	41
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>42</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	44
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	44
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	45
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	45
5.3.3.	Ocena walidacji.....	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	46
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>47</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	47
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	47
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	47
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	48
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	49
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	50
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	50
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>51</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>52</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>55</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>56</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>57</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>61</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>62</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>63</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	03.07.2023 r. PLR.4500.2420.2022.19.RBO PLR.4500.544.2023.12.RBO
---	--

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, GTIN 05909991341435,

Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 mg (150 mg/ml), 2 wstrzykiwacze 2 ml, GTIN 05909991490614,

Wnioskowane wskazanie:

„Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)”

---

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, GTIN 05909991341435 - [REDACTED]

Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 mg (150 mg/ml), 2 wstrzykiwacze 2 ml, GTIN 05909991490614 - [REDACTED]

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny:  
Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francja

Wnioskodawca:  
Sanofi-Aventis sp. z o.o.  
ul. Bonifraterska 17  
00-203 Warszawa  
Polska

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 03.07.2023 r., znak PLR.4500.2420.2022.19.RBO, PLR.4500.544.2023.12.RBO (data wpływu do AOTMiT 03.07.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, GTIN 05909991341435,
- Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 mg (150 mg/ml), 2 wstrzykiwacze 2 ml, GTIN 05909991490614,

we ramach programu lekowego:

„Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21 lipca 2023 r., znak OT.423.1.29.2023.4.MRd. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 1.08.2023 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

Dupixent (dupilumab) w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 19.12.2022 r.

Dupixent (dupilumab) w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Analiza kliniczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 19.12.2022 r.

Dupixent (dupilumab) w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 19.12.2022 r.

Dupixent (dupilumab) w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 19.12.2022 r.

Dupixent (dupilumab) w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 19.12.2022 r.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, GTIN 05909991341435, Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 mg (150 mg/ml), 2 wstrzykiwacze 2 ml, GTIN 05909991490614
<b>Kod ATC</b>	D11AH05 (Inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyjątkiem kortykosteroidów)
<b>Substancja czynna</b>	dupilumab
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria: 1) wiek $\geq 18$ lat; 2) potwierdzone zapalenie typu 2: tkankowa eozynofilia $\geq 10$ /wpw lub eozynofilia we krwi $\geq 250$ , lub IgE całkowite $\geq 100$ ; 3) ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych: a. obustronne polipy nosa (potwierdzone badaniem endoskopowym) – wyn k w skali NPS $\geq 5$ , b. wynik w skali SNOT-22 $\geq 40$ ; 4) brak kontroli choroby stwierdzonej przez lekarza prowadzącego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub przeciwwskazania do ich zastosowania (zgodnie z zaleceniami EUFOREA 2021); 5) co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych udokumentowane w wywiadzie (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazania do operacji; 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL); 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 8) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL; 9) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.
<b>Kryteria wyłączone</b>	1) brak skuteczności, ocenianej zgodnie z harmonogramem monitorowania skuteczności leczenia pacjenta, rozumianej jako niespełnienie przynajmniej jednego z kryteriów: - obniżenie wyn ku w skali NPS o $\geq 1$ 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.
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. W przypadku zajęcia w ciążę leczenie dupilumabem zostaje zawieszona. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym i jest obserwowana w zakresie kontroli objawów choroby. Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby.

<b>Droga podania</b>	podskórna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ). IL-4 i IL-13 są głównymi czynnami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry i astma. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u pacjentów zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.

Źródło: ChPL Dupixent, projekt programu lekowego

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2017 r (EMA) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 września 2022 r. (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- atopowe zapalenie skóry</li> <li>- astma</li> <li>- przewlekłe zapalenie błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis)</li> <li>- świerzbiczka guzkowa (PN, ang. Prurigo Nodularis)</li> <li>- eozynofilowe zapalenie przełyku (EoE, ang. Eosinophilic Esophagitis)</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Dupixent

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Dupixent (dupilumab) w aktualnie ocenianym wskazaniu nie był przedmiotem oceny Agencji. Dupixent był oceniany w innych wskazaniach i jest obecnie refundowany w programach lekowych B.44. „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy” i B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry”.

## 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

**Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania**

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce – ████████ Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu – ████████
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	lek dostępny w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	1230.0 Dupilumab
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	██ ██ ██

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami. Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności zasadne. Dane NFZ za 2022 rok dla produktu jednostkowego dupilumab wskazują, że za 2 amp.-strzyk. po 300 mg płatnik ponosił koszt w wysokości 3 579,72 zł.

## 3.2. Problem zdrowotny

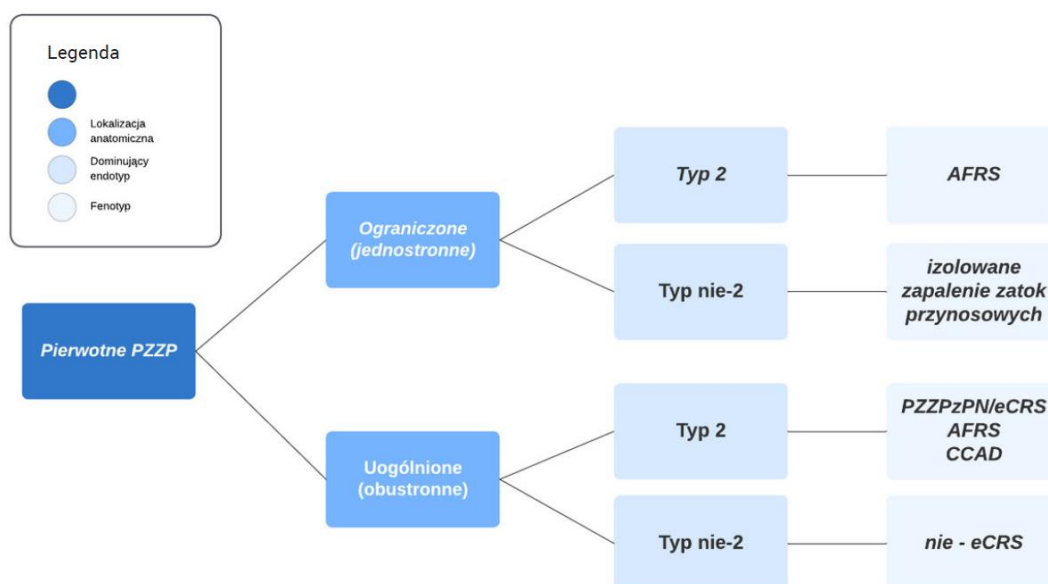
### Definicja

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (z polipami nosa lub bez polipów) u dorosłych definiuje się jako występowanie 2 lub więcej spośród wymienionych poniżej objawów, z których jednym powinna być niedrożność nosa lub katar (przedni lub tylny): niedrożność nosa, katar (przedni/tylny), ból/uczucie rozpięcia twarzy, upośledzenie/utrata węchu trwające powyżej 12 tygodni.

### Klasyfikacja

Zgodnie z EPOS 2020 przewlekłe zapalenie zatok przynosowych dzielimy na pierwotne i wtórne. Zarówno pierwotne, jak i wtórne PZZP ze względu na lokalizację możemy podzielić się na ograniczone, czyli jednostronne i uogólnione, jeśli zmiany występują obustronnie. W obu tych grupach, jak dotychczas, wyróżniamy endotypy: T2 i nie-T2-zależny lub typ 2 i nie-typ-2 (obecnie określane jako typ 1 lub 3).

Ograniczone pierwotne PZZP zostało podzielone na 2 fenotypy: alergiczne grzybicze ZPP oraz izolowane ZPP. Fenotypy kliniczne uogólnionego PZZP to przede wszystkim eozynofilowe PZZP oraz nieeozynofilowe PZZP, określane na podstawie histologicznej oceny liczby eozynofili w polu widzenia, która według autorów EPOS 2020 powinna wynosić 10 lub więcej w polu widzenia. Wtórne PZZP również zostało podzielone na postać ograniczoną i uogólnioną, a w tych postaciach wyróżniono 4 podtypy w zależności od zmian miejscowych oraz czynników mechanicznych, zapalnych i immunologicznych.



**AFRS** – alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych; **eCRS** – przewlekłe eozynofilowe zapalenie zatok przynosowych;  
**CCAD** – choroba atopowa środkowego piętra jamy nosa

Rysunek 1. Podział zapaleń zatok przynosowych z uwagi na lokalizację anatomiczną, dominujący endotyp i fenotyp, wg EPOS 2020, [źródło: PTOChGSz 2023]

### Etiologia i patomechanizm

Procesy zapalne w tkankach zaczynają się od rozpoznania dowolnego antygeny przez komórki wrodzonego układu odpornościowego i wzmocnienia sygnałów rozpoznawania tego antygeny przez wyspecjalizowane receptory (ang. pathogen recognition receptors; PRR), np. toll. PRR ulegają ekspresji na makrofagach tkankowych i komórkach prezentujących antygen. W wyniku aktywacji komórek układu odpornościowego dochodzi do wytwarzania cytokin zapalnych, których obecność odpowiada za utrzymywanie się stanu zapalnego. W zapaleniu typu 2 pośredniczą limfocyty T typu 2 – komórki układu immunologicznego, które odpowiadają za przewlekłe procesy zapalne. Stan zapalny w PZZPzPN jest głównie napędzany przez odpowiedź immunologiczną typu 2 z charakterystycznymi cytokinami typu 2, takimi jak interleukina IL-4, IL-5 i IL-13, jako kluczowymi składnikami.

Choroby takie jak: atopowe zapalenie skóry, astma, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa oraz eozynofilowe zapalenie przelyku mają wspólny patomechanizm – tzw. zapalenie typu 2. W praktyce klinicznej ten wspólny patomechanizm zapalny pozwala zaobserwować współistnienie wymienionych schorzeń. Istnieje

wyraźny związek pomiędzy współwystępowaniem PZZPzPN i astmą. Około 48–66% dorosłych pacjentów z PZZPzPN cierpi również na astmę.

Podobne zależności obserwuje się wśród chorych z atopowym zapaleniem skóry (AZS). Około 9% dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim PZZPzPN cierpi również na AZS, a u około 3% dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS występuje również PZZPzPN. Współchorobowość dotyczy także alergicznego nieżyty nosa, który występuje u 46–76% pacjentów z PZZPzPN.

### **Epidemiologia**

Szacuje się, że na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) cierpi 5,5–28% populacji ogólnej. częściej występuje u palaczy niż u osób niepalących. PZZPzPN stanowi powszechny problem zdrowotny w krajach zachodnich, a częstość jego występowania wynosi 3%.

### **Diagnostyka**

TK pozostaje złotym standardem w radiologicznej ocenie chorób rynologicznych, zwłaszcza PZZP. Dotychczas w przypadkach PZZP zazwyczaj nie zalecano TK do momentu, kiedy stwierdzano niepowodzenie leczenia zachowawczego. Badanie endoskopowe jam nosa pozostaje istotną częścią badania rynologicznego.

Badania histopatologiczne oprócz tego, że potwierdzają diagnozę, stają się coraz ważniejsze w endotypowaniu chorób zapalnych, umożliwiając ukierunkowanie leczenia na przykład na terapię biologiczną. Rozpoznanie eozynofilowego PZZP wymaga ilościowego określenia liczby eozynofiliów, tj. stwierdzenia ich liczby w polu widzenia (wpw; przy powiększeniu 400×), która wynosi u tych chorych  $\geq 10$  wpw. Następnie można podzielić pacjentów na tych, u których stwierdza się 10–100 eozynofiliów wpw w 2 lub więcej polach, oraz tych z liczbą eozynofiliów  $> 100$  wpw w 2 lub więcej polach. Wielkość nacieków eozynofilowych oraz ogólne nasilenie reakcji zapalnej są ściśle związane z rokowaniem i ciężkością choroby.

### **Leczenie**

Dotychczasowe leczenie chorych z PZZPzPN oparte było na leczeniu zachowawczym – przede wszystkim przewlekłym stosowaniu donosowych lub doustnych leków przeciwzapalnych (glikokortykosteroidów) i płukaniu jam nosa 0,9% roztworami NaCl oraz leczeniu operacyjnym. Pomimo dostępności coraz skuteczniejszych i bezpiecznych donosowych glikokortykosteroidów oraz stałym doskonaleniu technik operacyjnych, u części chorych nie uzyskujemy zadowalających efektów terapii.

Trudne do leczenia zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych rozpoznaje się u pacjentów, u których dolegliwości utrzymują się pomimo przeprowadzenia rekomendowanego leczenia zachowawczego lub operacyjnego. U większości pacjentów z PZZP można uzyskać odpowiednią kontrolę dolegliwości. Jednak istnieje grupa pacjentów, w której pomimo zastosowania wszystkich możliwych terapii zachowawczych lub leczenia chirurgicznego nadal utrzymują się dolegliwości. Za cierpiących na trudne do leczenia zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych należy uznać pacjentów, którzy nie osiągają akceptowalnego poziomu kontroli dolegliwości pomimo odpowiedniego leczenia operacyjnego, donosowego leczenia glikokortykosteroidami (GKS) oraz mimo zastosowania 2 krótkich terapii antybiotykiem lub GKS doustnymi w ciągu ostatniego roku.

### **Rokowanie**

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN) wywiera duży wpływ na samopoczucie oraz funkcje społeczne. Niedoszacowanie ciężaru choroby, w którym często zapomina się o znaczeniu aspektu psychospołecznego, w tym zdrowia psychicznego, jakości snu i funkcji społecznych wymaga podejścia multidyscyplinarnego, a leczenie powinno być prowadzone zgodnie z wytycznymi, określającymi najlepsze leczenie dla konkretnego pacjenta.

Źródło: EPOS 2020, PTOChGSz/PTA 2023

### 3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy.

#### 3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. W bazie identyfikowano wszystkich pacjentów z kiedykolwiek sprawozdanym rozpoznaniem głównym lub współistniejącym określonym jako J32 i/lub J33.

Wyszukiwanie poszerzono o wszystkie możliwe podkody, ze względu na fakt, że dane sprawozdawcze niejednokrotnie wskazały na brak jednolitego podejścia świadczeniodawców.

#### 3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a grudniem 2022 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Określenie liczebności populacji docelowej przeprowadzono wg następującego podejścia:

- W bazie SWIAD zidentyfikowano dane wszystkich pacjentów z kiedykolwiek postawionym rozpoznaniem J32 i/lub J33 na przestrzeni lat 2014-2022.
- Na bazę nałożono kryterium wieku właściwego dla pacjentów dorosłych rozumianych jako osoby po ukończeniu 18-go roku życia.
- Dla pacjentów zidentyfikowanych w bazie SWIAD dołączono informację o refundacji aptecznej (baza LEK) celem identyfikacji realizowanych na poszczególnych receptach leków z grupy ATC określonych jako leki hormonalne działające ogólnie, z wyłączeniem hormonów płciowych i insulin → kortykosteroidy działające ogólnie → kortykosteroidy działające ogólnie, leki proste → glukokortykoidy oraz mineralokortykoidy. Wzięto pod uwagę wszystkie zarejestrowane i dopuszczone do obrotu produkty lecznicze niezależnie od posiadanych uprawnień do realizacji recept (leki spoza obowiązujących w analizowanym czasie obwieszczeń).
- Dołączono również informacje z bazy PROCEDURY, w której NFZ gromadzi informacje dotyczące wykonanych procedur zgodnych z klasyfikacją ICD-9. Zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych zostały identyfikowane jako wykonanie następujących procedur medycznych:
  - 21.31 Miejscowe wycięcie lub zniszczenie zmiany wewnątrznosowej;
  - 21.311 Wycięcie polipa nosa;
  - 21.319 Miejscowe wycięcie lub zniszczenie zmiany wewnątrznosowej – inne;
  - 22.31 Radykalna antrotomia (otwarcie) zatoki szczękowej;
  - 22.311 Usunięcie wyściółki zatoki drogą zabiegu Caldwell-Luc`a;
  - 22.319 Radykalna antrotomia (otwarcie) zatoki szczękowej – inne;
  - 22.41 Otwarcie zatoki czołowej;
  - 22.5 Inne otwarcie zatoki nosa;
  - 22.51 Otwarcie komórek sitowych;
  - 22.52 Otwarcie zatoki klinowej;
  - 22.53 Otwarcie wielu zatok nosa metodą otwartą;
  - 22.59 Otwarcie zatoki nosa – inne.

Ze względu na proponowane brzmienie programu lekowego przyjęto, że pacjenci z populacji docelowej będą mieć sprawozdane **co najmniej dwie** tego rodzaju procedury.

Tabela 4. Szacunek wielkości populacji docelowej w podziale na lata sprawozdawcze

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	suma
historia pacjentów z kiedykolwiek rozpoznanymi J32 i/lub J33	2 255 516	2 276 144	2 288 661	2 295 330	2 292 643	2 285 057	2 219 912	2 233 257	2 229 765	2 475 042
liczba pacjentów z rozpoznaniem J32 i/lub J33 w danym roku sprawozdawczym	423 333	440 641	442 140	450 567	444 714	452 747	339 192	399 080	461 984	2 475 042
liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 w danym roku sprawozdawczym	363 246	381 499	389 313	399 137	396 203	409 355	313 664	368 593	421 229	2 175 114
liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 stosujących kortykosterydy do stosowania ogólnoustrojowego w danym roku sprawozdawczym	127 622	134 530	135 925	138 943	136 279	139 081	108 138	120 158	131 531	642 456
liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 stosujących kortykosterydy do stosowania ogólnoustrojowego oraz ze sprawozdanym zabiegiem chirurgicznym w obrębie zatok przynosowych w danym roku sprawozdawczym	8 776	9 078	8 995	8 528	8 439	8 543	5 263	6 224	6 906	61 054
liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 stosujących kortykosterydy do stosowania ogólnoustrojowego oraz ze sprawozdanymi co najmniej dwoma zabiegami chirurgicznymi w obrębie zatok przynosowych w danym roku sprawozdawczym	3 311	3 681	3 888	3 969	3 804	3 890	2 385	2 702	<b>2 934</b>	20 861

Analiza zawartości baz sprawozdawczo-rozliczeniowych płatnika publicznego, rozumiana jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach powszechnego systemu opieki zdrowotnej w Polsce, wykazała, że potencjalna populacja z przewlekłym zapaleniem zatok może sięgać **2,5 mln pacjentów**. Należy wskazać, że populacja dorosłych była dominująca i ogółem wyniosła 88% tychże pacjentów. Zweryfikowano również zaawansowanie procesu chorobowego i ciężkości na podstawie realizacji recept na kortykosterydy do stosowania ogólnego. W tym miejscu analitycy Agencji pragną podkreślić, że ze względu na konstrukcję recepty nie ma możliwości jednoznacznego powiązania realizowanego produktu leczniczego w konkretnym wskazaniu terapeutycznym. W związku z powyższym oszacowania mają charakter konserwatywny predysponując do identyfikacji szerszej populacji.

Spośród 2,2 mln dorosłych pacjentów kortykosterydy były stosowane u 30%. W ostatnim kroku zidentyfikowano liczbę pacjentów ze sprawozdana procedurą polegającą na chirurgicznej interwencji w obrębie zatok przynosowych. Wykazano, że zaledwie 10% spośród pacjentów stosujących sterydoterapię ogólnoustrojową zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego a następnie sprawozdano jego przeprowadzenie.

Szacunki końcowe przedstawiono dla znacznie ograniczonej populacji pacjentów, gdzie jako warunek było sprawozdanie z przeprowadzonych dwóch zabiegów operacyjnych zidentyfikowanych w poprzednim kroku. Ogólnie **u 34% (20 861) pacjentów** wykonano więcej niż jeden, czyli co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne w zakresie zatok przynosowych, charakterystycznych dla leczenia zaawansowanej postaci przewlekłego zapalenia zatok przynosowych.

**Tabela 5. Łączna liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 stosujących kortykosterydy do stosowania ogólnoustrojowego oraz ze sprawozdanymi co najmniej dwoma zabiegami chirurgicznymi w obrębie zatok przynosowych w danym roku sprawozdawczym, w podziale na lata i miesiące**

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
styczeń	315	288	311	369	350	312	310	174	194
luty	361	324	364	346	323	346	324	240	234
marzec	393	396	384	402	404	426	186	265	270
kwiecień	310	325	382	352	370	337	30	190	230
maj	314	380	339	326	318	357	104	191	244
czerwiec	271	327	362	326	344	306	206	230	315
lipiec	288	304	302	307	276	340	293	285	250
sierpień	219	246	259	281	295	308	220	244	250
wrzesień	257	305	364	340	318	326	280	290	283
październik	320	378	371	403	374	396	243	305	298
listopad	257	313	342	372	377	338	132	233	249
grudzień	225	282	315	335	250	257	154	177	241
<b>suma</b>	<b>3 311</b>	<b>3 681</b>	<b>3 888</b>	<b>3 969</b>	<b>3 804</b>	<b>3 890</b>	<b>2 385</b>	<b>2 702</b>	<b>2 934</b>
<b>dynamika</b>		<b>+11,17%</b>	<b>+5,62%</b>	<b>+2,08%</b>	<b>-4,16%</b>	<b>+2,26%</b>	<b>-38,69%</b>	<b>+13,29%</b>	<b>+8,59%</b>
<b>śr. /mies.</b>	<b>294,17</b>	<b>322,33</b>	<b>341,25</b>	<b>346,58</b>	<b>333,25</b>	<b>337,42</b>	<b>206,83</b>	<b>235,33</b>	<b>254,83</b>

*dynamika* – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

Na przestrzeni lat 2014-2022 zidentyfikowano łącznie **20 861 pacjentów** dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 stosujących kortykosterydy do stosowania ogólnoustrojowego oraz ze sprawozdanymi co najmniej dwoma zabiegami chirurgicznymi w obrębie zatok przynosowych w danym roku sprawozdawczym.

- Rozpoznanie J32 przewlekłe zapalenie zatok obejmuje kody szczegółowe:
  - J32.0 – przewlekłe zapalenie zatok szczękowych;
  - J32.1 – przewlekłe zapalenie zatok czołowych;
  - J32.2 – przewlekłe zapalenie komórek sitowych;
  - J32.3 – przewlekłe zapalenie zatok klinowych;
  - J32.4 – przewlekłe zapalenie wszystkich zatok przynosowych;
  - J32.8 – inne przewlekłe zapalenie zatok;
  - J32.9 – przewlekłe zapalenie zatok, nieokreślone.
- Rozpoznanie J33 oznaczające polip nosa zawiera również:
  - J33.0 – polip jamy nosowej;
  - J33.1 – zwyrodnienie polipowate zatok;
  - J33.8 – inne polipy zatok;
  - J33.9 – polip nosa, nieokreślony.

Oszacowanie rozpowszechnienia zostało przeprowadzone w oparciu o dane sprawozdawcze NFZ, liczebność została zaprezentowana w rozbiciu na poszczególne miesiące. Analizując dynamikę przyrostu populacji uwagę zwraca fakt, że ogólna częstość występowania pacjentów określonych jak w kryteriach włączenia wykazuje tendencję wzrostową, pomimo faktu, że w 2020 roku z powodu stanu pandemii koronawirusa SARS-CoV-2 odnotowano znacznego stopnia spadek populacji, w kwietniu – zidentyfikowanych jedynie 30 pacjentów spełniających kryteria.

### 3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne

Zarówno polskie jak i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w leczeniu przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa w pierwszej kolejności zalecają stosowanie kortykosteroidów o działaniu miejscowym do stosowania donosowego.

Dla populacji całkowitej pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 zidentyfikowano wszystkich realizujących recepty na kody GTIN przyporządkowane do klasy ATC określonej jako:

- układ oddechowy
  - preparaty stosowane w chorobach nosa
    - środki udroźniające nos i inne preparaty stosowane miejscowo do nosa
      - kortykosteroidy.

Tabela 6. Kortykosteroidy do stosowania donosowego wśród pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>UKŁAD ODDECHOWY</b>									
<b>PREPARATY STOSOWANE W CHOROBYCH NOSA</b>									
<b>ŚRODKI UDROŹNIAJĄCE NOS I INNE PREPARATY STOSOWANE MIEJSCOWO DO NOSA</b>									
<b>KORTYKOSTEROIDY</b>									
<i>azelastini hydrochloridum + fluticasoni propionas</i>	12	31	35	42	68	84	71	60	62
<i>beclometasoni dipropionas</i>	5	5	4	4	2	4	1	-	2
<i>budesonidum</i>	13 681	11 497	8 815	6 754	6 027	54	28	18	22
<i>fluticasoni furoas</i>	316	270	200	165	133	114	81	72	52
<i>fluticasoni propionas</i>	<b>145 107</b>	<b>131 716</b>	<b>109 816</b>	<b>98 170</b>	<b>90 794</b>	<b>87 632</b>	<b>71 299</b>	<b>80 681</b>	<b>59 628</b>
w tym									
FANIPOS	97 887	81 950	60 133	49 524	41 785	36 051	26 798	27 916	27 903
FLIXONASE	40 594	39 687	36 493	31 332	30 198	30 529	25 427	29 323	36 847
FLIXONASE NASULE	16 448	18 490	21 355	24 556	25 891	28 256	25 176	31 054	17
<i>mometasoni furoas</i>	<b>287</b>	<b>445</b>	<b>64 898</b>	<b>183 529</b>	<b>234 419</b>	<b>253 816</b>	<b>205 464</b>	<b>226 897</b>	<b>235 600</b>
w tym									
EZTOM	-	-	6	11	8	8	2	6	8
METMIN	-	31	20 671	74 996	71 223	69 428	52 695	57 207	80 471
MOMESTER	-	22	14 990	28 774	29 950	40 257	33 294	37 067	38 075
NASOMETIN	146	164	30 971	57 459	64 086	67 520	51 103	51 624	36 890
NASONEX	115	111	85	81	53	45	28	26	23
PRONASAL	42	178	181	40 821	94 847	102 378	86 196	108 246	116 648
<i>olopatadinum + mometasoni furoas</i>	-	-	-	-	-	-	-	1	11
<b>SUMA</b>	<b>156 906</b>	<b>142 046</b>	<b>171 926</b>	<b>265 055</b>	<b>305 519</b>	<b>316 915</b>	<b>258 706</b>	<b>285 889</b>	<b>283 627</b>
<b>liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 w danym roku sprawozdawczym</b>	363 246	381 499	389 313	399 137	396 203	409 355	313 664	368 593	421 229
<b>udział leczonych kortykosteroidami do stosowania miejscowego w podaniu donosowym</b>	43,20%	37,23%	44,16%	66,41%	77,11%	77,42%	82,48%	77,56%	67,33%



Wykazano, że około 2/3 pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 realizowało w ciągu roku sprawozdawczego receptę na leki refundowane z grupy kortykosteroidów do stosowania miejscowego w podaniu donosowym. Zaobserwowano niejednoznaczny trend, dla 2020 roku pomimo faktu, że był to specyficzny rok sprawozdawczy dla systemu opieki zdrowotnej odnotowano najbardziej zbieżną liczbę analizowanych populacji, czyli najwyższy udział pacjentów leczonych kortykosterydami (82,5%). Dwie substancje czynne wyróżniały się względem udziału w rynku analizowanej grupy ATC, były to propionian flutykazonu (*fluticasoni propionas*) oraz furoinian mometazonu (*mometasoni furoas*).

- W ostatnim w pełni sprawozdanym roku najczęściej stosowanym produktem z grupy propionianu flutykazonu był produkt leczniczy Flixonase, który zgodnie z rejestracją wskazany jest do zapobiegania i leczenia alergicznego, sezonowego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym kataru siennego) oraz całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa, jak również w objawowym leczeniu polipów nosa.
- W grupie furoinianu mometazonu dominujący był produkt leczniczy Pronasal, wskazany do stosowania u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat lub powyżej w leczeniu objawów sezonowego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa. Produkt leczniczy Pronasal wskazany jest także w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych powyżej 18 lat.

Na przestrzeni obserwowanego okresu czasu istotna zmiana została zaobserwowana dla rynku budezonidu, który do roku 2016 był na drugim miejscu pod względem udziału w tej grupie. W kolejnych latach odnotowano znaczne zmniejszenie wykorzystania budezonidu na rzecz rosnącego zainteresowania mometazonem.

Nieistotny udział w rynku można przypisać:

- skojarzeniu chlorowodoru azelastyny z propionianem flutykazonu (*azelastini hydrochloridum + fluticasoni propionas*);
- beklometazonu dipropionianu (*beclometasoni dipropionas*);
- furoinianu flutykazonu (*fluticasoni furoas*) oraz
- skojarzeniu olopatadyny z furoinianem mometazonu (*olopatadinum + mometasoni furoas*).

U pacjentów z cięższymi postaciami choroby jeśli leczenie miejscowymi kortykosteroidami jest niewystarczające należy wdrożyć leczenie kortykosteroidami do stosowania ogólnego.

Dla populacji całkowitej pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 zidentyfikowano wszystkich realizujących recepty na kody GTIN przyporządkowane do klasy ATC określonej jako:

- leki hormonalne działające ogólnie, z wyłączeniem hormonów płciowych i insuliny
  - kortykosteroidy działające ogólnie
    - kortykosteroidy działające ogólnie, leki proste
      - glukokortykoidy oraz mineralokortykoidy.

Tabela 7. Kortykosterydy do stosowania donosowego wśród pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>LEKI HORMONALNE DZIAŁAJĄCE OGÓLNIEM, Z WYŁĄCZENIEM HORMONÓW PŁCIOWYCH I INSULIN</b>									
<b>KORTYKOSTEROIDY DZIAŁAJĄCE OGÓLNIEM</b>									
<b>KORTYKOSTEROIDY DZIAŁAJĄCE OGÓLNIEM, LEKI PROSTE</b>									
<b>GLUKOKORTYKOIDY</b>									
<i>betamethasoni dipropionas + betamethasoni natrii phosphas</i>	30 921	33 462	34 077	21 315	18 022	26 633	19 378	21 917	24 100
<i>betamethasonum</i>	433	442	2	8	2	5	4	2	4
<i>dexamethasoni phosphas</i>	74	71	74	72	65	55	38	43	34
<i>dexamethasonum</i>	5 970	7 452	8 137	8 567	9 594	9 777	11 372	14 594	11 401
<i>hydrocortisonum</i>	14	120	883	1 218	1 363	1 593	1 612	1 723	1 920
<i>methylprednisoloni acetat</i>	13 650	13 654	13 458	23 230	26 134	18 210	13 468	15 134	15 764
<i>methylprednisoloni acetat + lidocainum</i>	4 842	4 741	5 195	6 600	7 304	6 488	5 996	6 875	6 518

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>LEKI HORMONALNE DZIAŁAJĄCE OGÓLNIEM, Z WYŁĄCZENIEM HORMONÓW PŁCIOWYCH I INSULIN</b>									
<b>KORTYKOSTEROIDY DZIAŁAJĄCE OGÓLNIEM</b>									
<b>KORTYKOSTEROIDY DZIAŁAJĄCE OGÓLNIEM, LEKI PROSTE</b>									
<b>GLUKOKORTYKOIDY</b>									
<i>methylprednisolonum</i>	38 442	42 341	44 815	47 830	49 069	49 950	45 027	51 802	51 948
w tym									
MEDROL	1 342	1 463	1 452	1 532	676	868	863	965	1 620
MEPRELON	1 563	1 856	1 749	1 759	1 924	1 953	1 751	1 973	3 155
METYPRED	36 203	39 750	42 333	45 302	47 337	47 885	42 999	49 548	49 000
SOLU-MEDROL	51	46	42	43	37	44	36	34	34
<i>prednisolonum</i>	602	655	656	717	723	822	971	955	980
<i>prednisonum</i>	27 493	30 027	30 683	30 803	32 929	33 525	27 968	31 007	31 948
<i>triamcinolonum</i>	2 380	2 486	1 381	1 687	1 975	1 878	1 319	1 454	1 339
<b>MINERALOKORTYKOIDY</b>									
<i>fludrocortisoni acetat</i>	366	389	509	514	538	595	626	645	558
<b>SUMA</b>	<b>115 457</b>	<b>124 874</b>	<b>128 832</b>	<b>129 393</b>	<b>134 168</b>	<b>137 131</b>	<b>117 755</b>	<b>134 554</b>	<b>135 154</b>
<b>liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 w danym roku sprawozdawczym stosujących glikokortykosteroidy donosowe</b>	156 906	142 046	171 926	265 055	305 519	316 915	258 706	285 889	283 627
<b>udział leczonych kortykosteroidami do stosowania ogólnego</b>	73,58%	87,91%	74,93%	48,82%	43,91%	43,27%	45,52%	47,07%	47,65%

Wykazano, że około 2/3 pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 w danym roku sprawozdawczym stosujących glikokortykosteroidy donosowe realizowało w ciągu roku sprawozdawczego receptę na leki refundowane z grupy kortykosteroidów do stosowania ogólnego. Zaobserwowano niejednoznaczny trend, dla 2015 roku odnotowano najbardziej zbieżną liczbę analizowanych populacji, czyli najwyższy udział pacjentów leczonych kortykosteroidami ogólnego zastosowania (89%). Jedną substancją czynną wyróżniła się względem udziału w rynku analizowanej grupy ATC, był to metyloprednizolon (*methylprednisolonum*).

- W ostatnim w pełni sprawozdanym roku najczęściej stosowanym produktem z grupy metyloprednizolonu był produkt leczniczy Metypred, który zgodnie z rejestracją wskazany jest do leczenia m.in. chorób alergicznych o ciężkim przebiegu, opornych na inne metody leczenia oraz chorób układu oddechowego.

Jednocześnie należy wskazać, że w aktualnej na dzień sporządzenia niniejszej analizy ChPL Metypred **nie odniesiono się do możliwości zastosowania w analizowanym wskazaniu** obejmującym przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa.

Na przestrzeni obserwowanego okresu czasu nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian w rynku leków z ATC obejmującej kortykosteroidy do stosowania ogólnego.

Nieistotny udział w rynku można przypisać:

- betametazonowi (*betamethasonum*);
- deksametazonowi (*dexamethasoni phosphas*);
- prednizolonowi (*prednisolonum*) oraz
- fludrokortyzonowi (*fludrocortisoni acetat*).

U pacjentów z bardziej cięższymi postaciami choroby jeśli zarówno leczenie miejscowymi jak i ogólnosystemowymi kortykosteroidami jest niewystarczające należy wdrożyć leczenie chirurgiczne.

Zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych stanowią najskuteczniejszą metodę leczenia zatok, polegają na dokładnym usunięciu zmian w obrębie ujść zatok przynosowych (kompleks ujściowo-przewodowy) będących przyczyną zaburzeń wentylacji i drenażu zatok przynosowych. Co do zasady celem operacji jest precyzyjne usunięcie wszystkich zmian blokujących ujścia zatok przynosowych (m.in. polipów nosa), wytworzenie szerokiego połączenia pomiędzy jamą nosa i zatokami przynosowymi. Na potrzeby niniejszej analizy procedury te zostały zidentyfikowane jako sprawozdanie następujących kodów czynności:

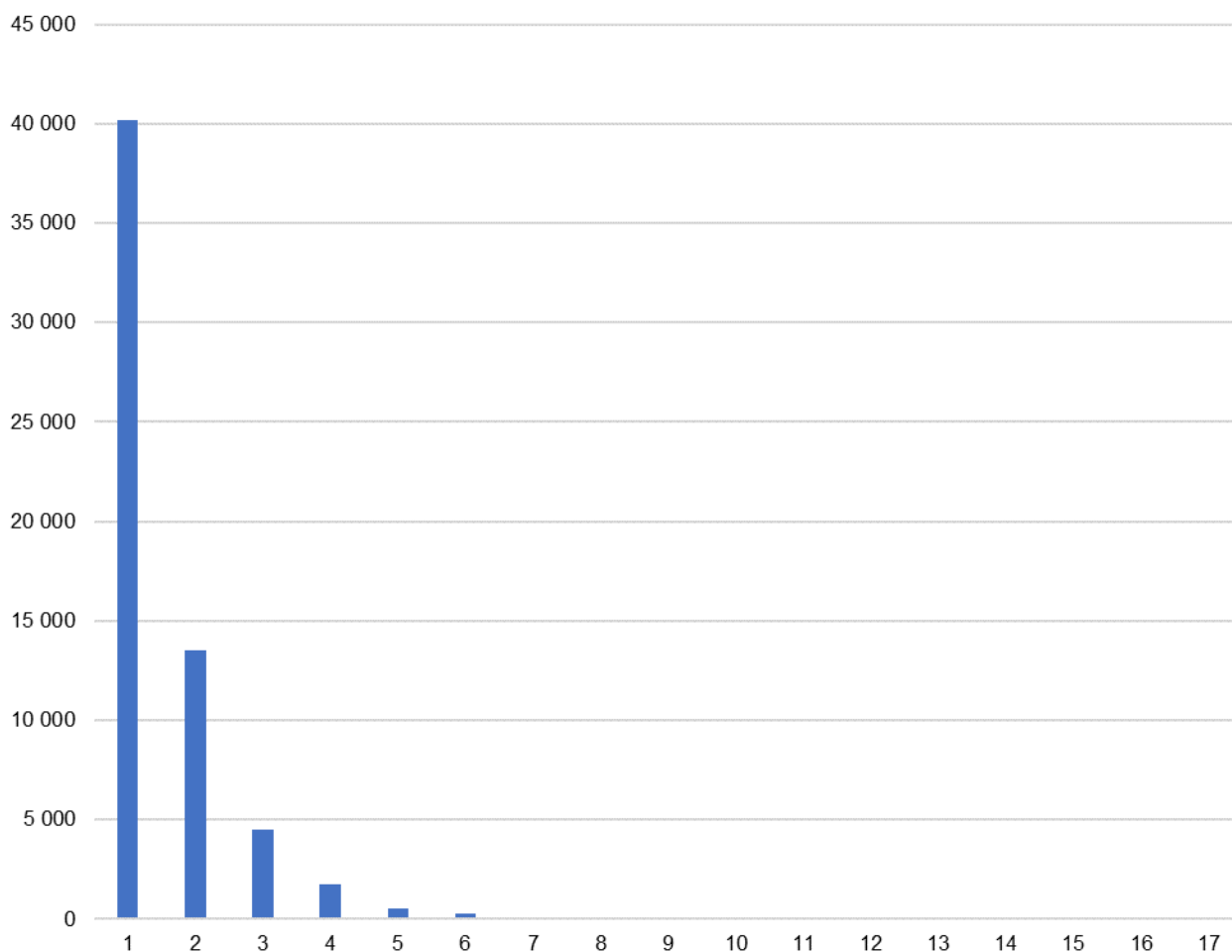
- 21.31 Miejscowe wycięcie lub zniszczenie zmiany wewnątrznosowej;
- 21.311 Wycięcie polipa nosa;
- 21.319 Miejscowe wycięcie lub zniszczenie zmiany wewnątrznosowej – inne;
- 22.31 Radykalna antrotomia (otwarcie) zatoki szczękowej;
- 22.311 Usunięcie wyściółki zatoki drogą zabiegu Caldwell-Luc`a;
- 22.319 Radykalna antrotomia (otwarcie) zatoki szczękowej – inne;
- 22.41 Otwarcie zatoki czołowej;
- 22.5 Inne otwarcie zatoki nosa;
- 22.51 Otwarcie komórek sitowych;
- 22.52 Otwarcie zatoki klinowej;
- 22.53 Otwarcie wielu zatok nosa metodą otwartą;
- 22.59 Otwarcie zatoki nosa – inne.

**Tabela 8. Rodzaje zabiegów chirurgicznych sprawozdanych u pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33, stosujących kortykosteroidy do stosowania ogólnego, zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego**

ICD-9	Nazwa procedury	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
21.31	Miejscowe wycięcie lub zniszczenie zmiany wewnątrznosowej	77	60	13				1		
21.311	Wycięcie polipa nosa	2 564	2 459	2 363	2 273	2 042	1 833	974	1 085	1 185
21.319	Miejscowe wycięcie lub zniszczenie zmiany wewnątrznosowej - inne	32	30	60	54	55	54	30	34	43
22.31	Radykalna antrotomia (otwarcie) zatoki szczękowej	77	102	24						
22.311	Usunięcie wyściółki zatoki drogą zabiegu Caldwell-Luc`a	169	159	149	108	95	92	45	34	43
22.319	Radykalna antrotomia (otwarcie) zatoki szczękowej - inne	27	68	202	202	138	109	100	123	147
22.41	Otwarcie zatoki czołowej	103	448	538	536	702	770	512	561	617
22.5	Inne otwarcie zatoki nosa		3			2	1	1		
22.51	Otwarcie komórek sitowych	1 220	2 793	3 468	3 730	3 854	4 340	2 928	3 574	4 286
22.52	Otwarcie zatoki klinowej	135	433	498	499	589	644	405	426	485
22.53	Otwarcie wielu zatok nosa metodą otwartą	4 707	2 977	2 612	2 211	2 174	1 929	1 046	1 311	1 362
22.58	Endoskopowe otwarcie wielu zatok nosa	1 290	1 901	1 746	1 746	1 713	1 711	974	1 006	989
22.59	Otwarcie zatoki nosa - inne	47	65	70	75	57	32	42	53	80
	<b>SUMA</b>	<b>8 776</b>	<b>9 078</b>	<b>8 995</b>	<b>8 528</b>	<b>8 439</b>	<b>8 543</b>	<b>5 263</b>	<b>6 224</b>	<b>6 906</b>
	<b>udział u pacjentów stosujących kortykosteroidy do stosowania ogólnego</b>	<b>7,60%</b>	<b>7,27%</b>	<b>6,98%</b>	<b>6,59%</b>	<b>6,29%</b>	<b>6,23%</b>	<b>4,47%</b>	<b>4,63%</b>	<b>5,11%</b>

Wykazano, że interwencje chirurgiczne dotyczyły średnio 6% pacjentów leczonych kortykosteroidami do stosowania ogólnego po leczeniu kortykosteroidami do stosowania miejscowego w podaniu donosowym. Wykazano tendencję zmniejszającego się udziału takich pacjentów, jeszcze w 2014 roku operacje przeprowadzono u niemal 8% pacjentów, w 2022 roku udział ten spadł do 5%. Najczęściej wykonywanymi procedurami były: operacje otwarcia komórek sitowych, operacje otwarcia wielu zatok oraz resekcje polipów.

Ze względu na brzmienie proponowanego programu przeprowadzono analizę pacjentów operowanych celem określenia jak często wykonywane są kolejne operacje.



**Rysunek 2. Histogram dla liczby wykonanych zabiegów chirurgicznych w obrębie zatok przynosowych wśród dorosłych pacjentów z rozpoznaniem J32 i/lub J33 stosujących kortykosteroidy do stosowania ogólnego**

**Tabela 9. Liczba wykonanych zabiegów chirurgicznych w obrębie zatok przynosowych wśród dorosłych pacjentów z rozpoznaniem J32 i/lub J33 stosujących kortykosteroidy do stosowania ogólnego**

Liczba operacji	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Liczba pacjentów	40 193	13 528	4 495	1 760	567	252	104	75	31	18	11	7	5	5	2	0	1
Udział	65,83%	22,16%	7,36%	2,88%	0,93%	0,41%	0,17%	0,12%	0,05%	0,03%	0,02%	0,01%	0,01%	0,01%	0,00%	0,00%	0,00%

Mając na uwadze rzeczywiste dane sprawozdawcze powszechnego systemu opieki zdrowotnej pacjenci w 2/3 przypadków byli operowani wyłącznie raz w okresie obserwacji. Drugą operację odnotowano u 22% wszystkich pacjentów, kolejną u niespełna 12%. Maksymalnie zaobserwowano jeden przypadek pacjenta operowanego 17 razy.

### 3.3.4. Refundacja u pacjentów z przewlekłym zapaleniem nosa

Analitycy Agencji zwracają szczególną uwagę dotyczącą wartości sprawozdawanej, ponieważ jest to cena pochodząca z przetargów szpitala, która nie może być wyższa niż cena określona przez obwieszczenie. Nie jest to jednak cena uwzględniająca zawarte RSS. Instrumenty, które są oparte np. o payback nie mają odzwierciedlenia w sprawozdawanej cenie przez NFZ. W związku z powyższym nie należy traktować wartości przetargu jako ceny uwzględniającej RSS.

**Tabela 10. Refundacja stosowanych opcji terapeutycznych wśród dorosłych pacjentów z zapaleniem nosa i zatok przynosowych oraz ze sprawozdanymi co najmniej dwoma zabiegami chirurgicznymi w obrębie zatok przynosowych**

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>AOS</b>	15 532	15 895	16 179	16 449	16 465	16 483	15 321	15 582	15 514
	7,92 mln	8,64 mln	9,1 mln	9,74 mln	10,32 mln	11,21 mln	9,89 mln	13,43 mln	18,55 mln
	<b>510,15 zł</b>	<b>543,46 zł</b>	<b>562,30 zł</b>	<b>592,35 zł</b>	<b>626,85 zł</b>	<b>680,26 zł</b>	<b>645,74 zł</b>	<b>861,86 zł</b>	<b>1 195,81 zł</b>
<b>szpit.</b>	8 533	9 156	9 318	9 555	9 557	9 674	7 338	7 964	8 606
	34,57 mln	42,08 mln	44,74 mln	48,14 mln	53,88 mln	62,65 mln	54,1 mln	61,54 mln	83,36 mln
	<b>4 051,25 zł</b>	<b>4 595,41 zł</b>	<b>4 801,04 zł</b>	<b>5 038,31 zł</b>	<b>5 637,41 zł</b>	<b>6 476,22 zł</b>	<b>7 372,24 zł</b>	<b>7 726,68 zł</b>	<b>9 685,85 zł</b>
<b>w tym: zabiegi chirurgiczne</b>	3 446	3 861	4 085	4 140	3 957	3 973	2 426	2 712	2 972
	13,96 mln	16,2 mln	16,69 mln	17,23 mln	18,11 mln	18,65 mln	12,04 mln	14,35 mln	20,20 mln
	<b>4 050,20 zł</b>	<b>4 195,56 zł</b>	<b>4 085,11 zł</b>	<b>4 161,94 zł</b>	<b>4 577,21 zł</b>	<b>4 693,27 zł</b>	<b>4 961,59 zł</b>	<b>5 289,84 zł</b>	<b>6 796,83 zł</b>
<b>COVID</b>								1 553	848
								3,37 mln	0,89 mln
								<b>2 171,83 zł</b>	<b>1 050,58 zł</b>
<b>kortykosterydy do stosowania donosowego</b>	5 018	5 093	6 496	8 993	9 873	10 014	8 928	8 978	7 549
	0,19 mln	0,23 mln	0,24 mln	0,3 mln	0,31 mln	0,34 mln	0,33 mln	0,35 mln	0,21 mln
	<b>37,59 zł</b>	<b>46,11 zł</b>	<b>37,49 zł</b>	<b>32,82 zł</b>	<b>31,05 zł</b>	<b>33,69 zł</b>	<b>37,25 zł</b>	<b>39,28 zł</b>	<b>28,38 zł</b>
<b>kortykosterydy do stosowania ogólnego</b>	5 586	6 209	6 361	6 563	6 711	6 637	5 388	5 779	5 694
	0,12 mln	0,14 mln	0,15 mln	0,16 mln	0,17 mln	0,18 mln	0,18 mln	0,19 mln	0,19 mln
	<b>20,82 zł</b>	<b>22,93 zł</b>	<b>23,89 zł</b>	<b>23,65 zł</b>	<b>25,91 zł</b>	<b>26,53 zł</b>	<b>32,62 zł</b>	<b>33,59 zł</b>	<b>33,51 zł</b>

w tabeli przedstawiono wartości dla każdej substancji czynnej będące odpowiednio: liczbą pacjentów, sumą udzielonej refundacji, średnią kwotą refundacji na pacjenta

**AOS** – wizyty w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej; **szpit.** – koszty leczenia szpitalnego; **zabiegi chirurgiczne** – rozumiane jako sprawozdanie JGP z zakresu C41, C42, C43, C44; **COVID** – świadczenia opieki zdrowotnej związane z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19

3.3.5. **Opinie ekspertów klinicznych**

Tabela 11. Szacunki epidemiologiczne w opinii ekspertów klinicznych

Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>dr Marcin Kurowski, Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii</b>			
Częstość PZZP to 3-6% w populacji ogólnej, rozpoznania na podstawie objawów uzupełnione badaniami obrazowymi	Nie potrafię ocenić	Nie potrafię ocenić dokładnie	Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. i wsp.: Zapalenie zatok przynosowych i polipy nosa. Wytyczne europejskie EPOS 2020 – cz. 2. Med. Prakt., 2021; 1: 22–41
<b>prof. Marek Niedożytko, Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii</b>			
Przewlekłe zapalenie zatok (PZZP) 5-12% populacji (1) Postać ciężka z polipami nosa 2-4% populacji (2)	Okolo 5 000 rocznie	Okolo 2 000 rocznie	1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C i wsp.: Zapalenie zatok przynosowych i polipy nosa. Wytyczne europejskie EPOS 2020 – cz. 1. Med.Prakt., 2020; 12: 47-62 2. Laidlaw TM i wsp.: Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9(3):1133-1141
<b>prof. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowa w dz. alergologii</b>			
Dokładne dane nie są znane. Na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) cierpi od 5 do 12% populacji, natomiast na PZZP z polipami nosa (PZZPzPN) choruje około 3% populacji, a ciężki przebieg stwierdza się u ok 17.000 chorych (15-20 tys.). Zwraca uwagę współistnienie astmy u ok.50% pacjentów i AZS u ok. 17% pacjentów.	Nie posiadam takich danych	Osoby z najcięższą postacią PZZPzPN (stadium minimum 4), u których dotychczasowe postępowanie, w tym chirurgiczne i optymalna farmakoterapia nie przyniosły spodziewanego efektu. Możliwe, że liczba w pacjentów w pierwszym roku wyniesie 300-600 osób, a w drugim ok. 1 000 osób	1. Jurkiewicz D, Rapiejko P: Nieżyty nosa, zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa w ks. Alergologia w Praktyce Klinicznej, PZWL, 2023 (red: Jahnz-Różyk, Kupczyk, Gawlik); 2. Raport : IQVIA 2023 Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN) 3. Raciborski F., Arcimowicz M., Samoliński B., i in., Recorded prevalence of nasal polyps increases with age. Postepy Dermatol Alergol. 2021 Aug;38(4):682-688. 4. Szacunki własne.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Otolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi (PTOChGSz): <http://www.otolaryngologia.org.pl>
- The European Rhinologic Society (ERS): <https://www.europeanrhinologicsociety.org/>;
- American Rhinologic Society (ARS): <https://www.american-rhinologic.org/>;
- Guidelines International Network, (<https://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.08.2023 r. Wykorzystano słowa kluczowe: zapalenie zatok/rhinosinusitis. Na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono wyłącznie najnowsze dokumenty, opublikowane w okresie ostatnich 3 lat.

Poniżej przedstawiono 5 dokumentów dotyczących leczenia, w tym leczenia biologicznego, przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa: polskie zalecenia PTOChGSz/PTA z 2023 roku, europejskie zalecenia EPOS 2020 i EUFOREA 2019/2021 oraz dodatkowy dokument dotyczący leczenia biologicznego EPOS/EUFOREA 2023, a także międzynarodowe zalecenia ICAR-RS 2021.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOChGSz/PTA 2023 (Polska)	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia biologicznego PZZPzPN</u></p> <p>Dotychczasowe leczenie chorych z PZZPzPN oparte było na leczeniu zachowawczym – przede wszystkim przewlekłym stosowaniu donosowych lub doustnych leków przeciwzapalnych (glikokortykosteroidów) i płukaniu jam nosa 0,9% roztworami NaCl oraz leczeniu operacyjnym. Pomimo dostępności coraz skuteczniejszych i bezpiecznych donosowych glikokortykosteroidów oraz stałym doskonaleniu technik operacyjnych, u części chorych nie uzyskujemy zadowalających efektów terapii. Leczenie biologiczne wchodzi do standardów postępowania i uzupełnia dotychczasową terapię chorych z PZZPzPN.</p> <p>Leczenie biologiczne należy rozważyć w przypadku występowania co najmniej 3 spośród następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endotyp – choroba T2-zależna: obecnie brak jest jednoznacznych markerów choroby pozwalających przewidzieć odpowiedź chorego (można pomocniczo brać pod uwagę eozynofilię tkankową lub we krwi oraz poziom IgE całkowitego); choroba charakteryzuje się brakiem wężu i wytwarzaniem polipów;</li> <li>• Choroba źle kontrolowana pomimo prawidłowo prowadzonego leczenia zachowawczego: przebyte 2x w ciągu roku leczenie GKS ogólnoustrojowo bez poprawy/brak możliwości przyjmowania GKS lub długotrwałe stosowanie GKS w małych dawkach;</li> <li>• Pogorszenie kontroli choroby, pomimo stosowanego leczenia, oceniane w skalach VAS <math>\geq 5</math> lub SNOT-22 <math>\geq 40</math>;</li> <li>• Rozpoznanie współistniejących innych chorób T2-zależnych: astma, atopowe zapalenie skóry.</li> </ul> <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: <b>dupilumab</b>, mepolizumab oraz omalizumab, wśród których najlepiej poznanym i najdłużej stosowanym 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 wężu (poprawa do hyposmii) a także NPS (spadek o 1 w badaniu endoskopowym). 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 &lt; 4, VAS &lt; 5, SNOT &lt; 30 i przy spełnieniu tych wartości leczenie biologiczne może być kontynuowane.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>EPOS/EUFOREA 2023</b> <b>(Europa)</b>	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia biologicznego</u></p> <p>Leczenie biologiczne należy rozważyć u chorych z PZZPzPN po leczeniu chirurgicznym lub z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego, spełniających 3 spośród poniższych parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRS typu 2 (eozynofilia tkankowa <math>\geq 10</math>/HPF lub eozynofilia we krwi <math>\geq 150</math> lub całkowite IgE <math>\geq 100</math>);</li> <li>• konieczność zastosowania co najmniej dwóch kursów GKS ogólnoustrojowo lub długotrwałe (&gt;3 miesięcy) stosowanie małych dawek GSK ogólnoustrojowo lub przeciwwskazania do stosowania GKS ogólnoustrojowo;</li> <li>• znacznie upośledzona jakość życia (SNOT-22 <math>\geq 40</math>);</li> <li>• utrata węchu potwierdzona badaniem;</li> <li>• rozpoznanie współistniejącej astmy wymagającej regularnego stosowania wziewnych GKS.</li> </ul> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna mieć miejsce po 6 miesiącach i 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>
<b>EUFOREA 2019/2021</b> <b>(Europa)</b>	<p><u>Leczenie ciężkiego, przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• miejscowe kortykosteroidy stanowią podstawę leczenia PZZPzPN, stosowane są w celu uzyskania kontroli choroby;</li> <li>• leczenie doustnymi kortykosteroidami stosuje się jeśli leczenie miejscowymi kortykosteroidami jest niewystarczające;</li> <li>• leczenie chirurgiczne należy rozważyć w przypadku niepowodzenia innych metod leczenia;</li> </ul> <p>U chorych z niekontrolowanym ciężkim PZZPzPN 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 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).</p> <p>Przed planowanym zabiegiem chirurgicznym należy wziąć pod uwagę okres 6 - 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli operacja została przeprowadzona i wykazano, że jest niewystarczająca do zahamowania wzrostu polipów nosa i objawów pomimo kontynuacji donosowych GKS, wynik NPS <math>&lt; 4</math> może być wystarczający do wdrożenia leczenia biologicznego (<b>dupilumab</b>, omalizumab, mepolizumab i benralizumab).</li> </ul> <p>Dupilumab jest pierwszym zarejestrowanym lekiem biologicznym w leczeniu ciężkiego CRSwNP, który nie był wystarczająco kontrolowany przez ogólnoustrojowe kortykosteroidy i (lub) zabiegi chirurgiczne.</p>
<b>EPOS 2020</b> <b>(Europa)</b>	<p><u>Poziom dowodów i zalecenia dotyczące terapii pacjentów dorosłych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych (PZZP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• donosowe kortykosteroidy</li> </ul> <p>Przewlekła terapia donosowymi GKS jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu pacjentów z PZZP, co zostało dobrze udokumentowane. Stosowane tą drogą GKS łagodzą objawy nosowe i poprawiają jakość życia (choć poprawa w punktacji SNOT-22 jest mniejsza niż minimalna różnica istotna klinicznie). W PZZPzP donosowe GKS zmniejszają wielkość polipów, a podawane po endoskopowej operacji zatok zapobiegają ich nawrotom. Donosowe GKS są dobrze tolerowane przez pacjentów, a większość powodowanych przez nie działań niepożądanych jest łagodna lub umiarkowana. Autorzy EPOS 2020 zalecają donosową terapię GKS u pacjentów z PZZP. Obecnie nie można jednak zalecić wspomnianych wcześniej większych dawek donosowych GKS i alternatywnych metod podania ze względu na niską jakość danych i brak bezpośrednich badań oceniających ich skuteczność. [kategoria dowodu: 1a].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GKS ogólnoustrojowe</li> </ul> <p>Wpływ GKS ogólnoustrojowych na redukcję polipów jest dłuższy i utrzymuje się nawet do 3 mies. od rozpoczęcia terapii. Autorzy EPOS 2020 stwierdzają, że 1–2 kursy ogólnoustrojowej glikokortykosteroidoterapii w ciągu roku mogą być użyteczne jako dodatkowe leczenie pacjentów z częściowo kontrolowanym i niekontrolowanym PZZP. Krótki kurs GKS ogólnoustrojowych po operacji nie wydaje się mieć wpływu na jakość życia pacjentów. Należy pamiętać o istotnych działaniach niepożądanych GKS stosowanych ogólnoustrojowo. [kategoria dowodu: 1a].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• implanty uwalniające GKS</li> </ul> <p>Implanty uwalniające GKS umieszczane w rejonie zatok sitowych u pacjentów z nawracającymi polipami po operacjach zatok mają istotny statystycznie, pozytywny (lecz mały, bo zaledwie 0,3 w 3-punktowej skali) wpływ na niedrożność nosa. Implanty uwalniające GKS zmniejszają jednak znacząco potrzebę reoperacji oraz zmniejszają punktację w skali Nasal Polyp Score. Biorąc pod uwagę umiarkowaną do wysokiej jakości dowodów naukowych, autorzy EPOS 2020 zalecają rozważenie implantów uwalniających GKS jako opcję terapeutyczną. [kategoria dowodu: 1a].</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• długoterminowa antybiotykoterapia w PZZP</li> </ul> <p>Ze względu na bardzo niską jakość dowodów autorzy EPOS 2020 nie są pewni, czy długoterminowa antybiotykoterapia ma wpływ na rokowanie u dorosłych pacjentów z PZZP, zwłaszcza jeśli się weźmie pod uwagę doniesienia o niekorzystnym wpływie makrolidów na ryzyko sercowo-naczyniowe. Trwają dalsze badania na większych grupach pacjentów. [kategoria dowodu: 1a].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• płukanie jam nosa roztworem soli</li> </ul> <p>Autorzy EPOS 2020 zalecają płukanie jam nosa fizjologicznym roztworem soli lub mleczanem Ringera, z dodatkiem lub bez dodatku ksylitolu, hialuronianu sodu lub ksyloglukanu. [kategoria dowodu: 1a].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie kwasem acetylosalicylowym po desensytyzacji (tzw. ATAD) w zespole nadwrażliwości na NSLPZ (ang. N-ERD lub tzw. astma aspirynowa)</li> </ul> <p>Doustna terapia ATAD okazała się istotnie bardziej skuteczna w porównaniu z placebo w zakresie poprawy jakości życia (wyrażonej w skalach SNOT-22 i Total Nasal Symptom Score) u pacjentów z zespołem nadwrażliwości na NSLPZ (choć poprawa w skali SNOT-22 nie osiągnęła tzw. klinicznie istotnej średniej różnicy). Terapia ATAD spowodowała zmniejszenie objawów po 6 mies. stosowania w porównaniu z placebo. [kategoria dowodu: 1a].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwciała monoklonalne anti-IL-5</li> </ul> <p>Opublikowano dotychczas 1 duże badanie z zastosowaniem mepolizumabu, w którym wykazano zmniejszenie nasilenia objawów i zmniejszenie zaporzebowania na leczenie operacyjne. Wiele badań wykazało korzystny profil bezpieczeństwa mepolizumabu, zostały one jednak przeprowadzone u chorych na astmę, która podobnie jak PZZP ma związek z odpowiedzią zapalną typu 2. Autorzy EPOS 2020 zalecają stosowanie mepolizumabu (jak tylko zostanie zatwierdzony) w leczeniu PZZPzP u pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia biologicznego. [kategoria dowodu: 1b].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwciała monoklonalne anti-IL-4/IL-13 (przeciwno podjednostce <math>\alpha</math> receptora dla IL-4)</li> </ul> <p>Obecnie jedynym lekiem anti-IL-4 przebadanym u pacjentów z PZZP jest <b>dupilumab</b>, który jest także jedynym zatwierdzonym przeciwciałem monoklonalnym do leczenia PZZPzP. Wydaje się, że w świetle opublikowanych badań dupilumab nie wykazuje znaczących działań niepożądanych, z wyjątkiem zapalenia spojówek, które zostało zaobserwowane u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Podobnych zdarzeń nie zaobserwowano jednak u pacjentów leczonych z powodu astmy czy PZZPzP. Autorzy EPOS 2020 zalecają stosowanie dupilumabu w leczeniu PZZPzP u pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia biologicznego. [kategoria dowodu: 1a].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwciała monoklonalne anti-IgE</li> </ul> <p>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> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kapsaicyna</li> </ul> <p>W 2 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, autorzy EPOS 2020 uważają, iż kapsaicynę można rozważać jako opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z PZZPzP. [kategoria dowodu: 1b].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• endoskopowa operacja zatok</li> </ul> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zaleca się stosowania montelukastu, brakuje badań oceniających działanie montelukastu u chorych, u których nie powiodło się stosowanie kortykosteroidów donosowych [kategoria dowodu: 1b (-)].</li> <li>• Nie zaleca się stosowania furosemidu p.n., w leczeniu chorych z CRS [kategoria dowodu: 1b].</li> </ul> <p><i>Opis kategorii jakości dowodów naukowych</i></p> <p><i>Ia dowód na podstawie metaanalizy kontrolowanych badań randomizowanych</i></p> <p><i>Ib dowód z co najmniej jednego kontrolowanego badania randomizowanego</i></p> <p><i>IIa dowód z co najmniej jednego badania kontrolowanego bez randomizacji</i></p> <p><i>IIb dowód z co najmniej jednego innego typu badania (quasi-eksperymentalnego)</i></p> <p><i>III dowód z niedoświadczalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, korelacje i badania przypadków</i></p> <p><i>IV dowody z raportów komisji ekspertów lub opinie i doświadczenie kliniczne szanowanych autorytetów, obydwu z nich.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ICAR-RS 2021 (świat)	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia PZZPzPN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• miejscowe kortykosteroidy</li> </ul> <p>zalecane w CRSwNP zarówno przed jak i po operacji zatok. W przypadku niezadawalającego 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. [siła zaleceń: A]. U chorych z niewystarczającą kontrolą za pomocą kortykosteroidów donosowych można rozważyć podanie leku w postaci irygacji, atomizera/nebulizacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• implant uwalniający kortykosteroid należy rozważyć w przypadku nawracających polipów nosa po zabiegach chirurgicznych [siła zaleceń: A].</li> <li>• doustnymi kortykosteroidami</li> </ul> <p>zaleca się jedynie krótkookresowe leczenie CRSwNP (8-12 tyg.) w połączeniu ze stosowaniem miejscowego donosowego kortykosteroidu. Podczas stosowania kortykosteroidów obserwowana jest znaczna poprawa, zarówno subiektywna jak i obiektywna. U chorych z CRSwNP należy rozważyć krótkoterminowe stosowanie kortykosteroidów wraz z obserwacją chorego [siła zaleceń: A].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antybiotyki makrolidowe mogą być rozważone u chorych z CRSwNP szczególnie w przypadku polipów z dominacją neutrofilii lub chorych, którzy nie reagują na kortykosteroidy [siła zaleceń: B].</li> <li>• <b>dupilumab</b></li> </ul> <p>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]. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• desensytyzacja kwasem acetylosalicylowym</li> </ul> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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].</li> </ul> <p>Zaleca się przeprowadzenie operacji u chorych, u których kontrola choroby za pomocą GKS donosowych, irygacji solą fizjologiczną i jednego krótkiego cyku GKS doustnych była niewystarczająca.</p> <p><i>Siła rekomendacji</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><i>rekomendacja oparta na prawidłowo zaprojektowanych badaniach RCT</i></li> <li><i>rekomendacja oparta na badaniach RCT z niewielkimi ograniczeniami, niepodważalnych spójnych dowodów z badań obserwacyjnych</i></li> <li><i>rekomendacja oparta na badaniach obserwacyjnych (badania kliniczno-kontrolne i kohortowe)</i></li> <li><i>rekomendacja oparta na opiniach ekspertów, opisach przypadków, pierwotnych rekomendacjach</i></li> </ol>

Zgodnie z wytycznymi pierwszą linią leczenia przewlekłego zapalenia zatok jest codzienne stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów (GKS) oraz płukanie jam nosa roztworem soli. 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.

Zabieg chirurgiczny należy rozważyć u chorych z PZZPzPN, u których nie osiągnięto kontroli choroby pomimo stosowania leczenia podstawowego.

Zaleca się rozważenie leczenia biologicznego u chorych z PZZP z obustronnymi polipami o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego po niepowodzeniu zabiegu chirurgicznego oraz odpowiedniej farmakoterapii, u których zaobserwowano znaczne pogorszenie jakości życia. 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.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

#### dr Marcin Kurowski, Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii

Konsultant zwrócił uwagę, że donosowe GKS aczkolwiek dobrze tolerowane, mogą mieć ograniczoną skuteczność w pewnej grupie pacjentów. Ponadto ich przewlekłe stosowanie wiąże się z dyskomfortem i suchością w jamie nosowej oraz przemijającymi krwawieniami z nosa niosącymi konieczność okresowego zawieszania donosowej steroidoterapii. Na podstawie doświadczeń własnych częstość ww. działań niepożądanych ekspert ocenił na około 25%. W opinii przytoczono, że ze względu na bardzo niską jakość dowodów autorzy wytycznych EPOS 2020 nie są pewni, czy długoterminowa antybiotykoterapia ma wpływ na rokowanie u dorosłych pacjentów z PZZP, zwłaszcza jeśli się weźmie pod uwagę doniesienia o niekorzystnym wpływie makrolidów na ryzyko sercowo-naczyniowe.

#### prof. Marek Niedożytko, Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii

Konsultant wskazał, że leczenie kortykosteroidami do stosowania ogólnego wiąże się z działaniami niepożądanymi, w tym zespołem Cushinga, nadciśnieniem, cukrzycą, osteoporozą. Mimo tego dochodzi do wznowy polipów, które są usuwane nawet kilkadziesiąt razy.

#### prof. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowa w dz. alergologii

Konsultant zwróciła uwagę, że problemem są pacjenci z ciężką postacią PZZPzPN, nie reagujący na stosowane terapie. Część pacjentów ma przeciwwskazania do operacji, na przykład wynikające z przeciwwskazań do znieczulenia ogólnego, występującej wielochorobowości, chorób kardiologicznych (podwójnego leczenia przeciwkrwotoczowego) i innych. Leczenie biologiczne może być dobrą drogą dla tych chorych, znalazło zastosowanie na przykład do leczenia astmy i AZS – chorób często współistniejących z PZZPzPN.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Ocenianym wskazaniem jest leczenie pacjentów dorosłych z rozpoznaniem ciężkiego, przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa, stosujących kortykosterydy do stosowania ogólnoustrojowego oraz po co najmniej dwoma zabiegami chirurgicznymi w obrębie zatok przynosowych. Na podstawie analizy dokumentów z wytycznymi wskazano, że zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. MZ z 2023 r., poz. 72), finansowane ze środków publicznych w Polsce są produkty w aptece na receptę.

Tabela 13. Refundowane produkty lecznicze w analizowanym wskazaniu

substancja czynna	produkt	wskazanie
<b>Kortykosteroidy do stosowania miejscowego – w podaniu donosowym</b> <b>GL 196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa</b>		
<i>fluticasoni propionas</i>	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<i>mometasoni fuoras</i>	Momester, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę Metmin, aerozol do nosa, 50 µg/dawkę Nasometin, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	
<b>Kortykosteroidy do stosowania ogólnego</b> <b>GL 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego</b>		
<i>dexamethasonum</i>	Demezson, tabl., 4 mg Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<b>82.7, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - hydrokortyzon</b>		
<i>hydrocortisonum</i>	Hydrocortisonum-SF, tabl., 10 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

substancja czynna	produkt	wskazanie
<b>82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon</b>		
<i>methylprednisolonum</i>	Medrol, tabl., 4 mg; 16 mg Meprelon, tabl., 4 mg; 8 mg; 16 mg Metypred, tabl., 4 mg; 16 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<b>82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon</b>		
<i>prednisolonum</i>	Encortolon, tabl., 5 mg Predasol, tabl., 20 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<b>82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison</b>		
<i>prednisonum</i>	Encorton, tabl., 1 mg; 5 mg; 10 mg; 20 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<b>82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon</b>		
<i>triamcinolonum</i>	Polcortolon, tabl., 4 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
najlepsze leczenie wspomagające (BSC)	(...) potencjalnym komparatorem w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest złożony komparator BSC (ang. best supportive care) rozumiany jako stosowanie (...) miejscowych glikokortykosteroidów (propionian flutykazonu, furoinian mometazonu), antybiotyków makrolidowych i glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych (m.in. prednizon/prednisolon, metyloprednisolon, deksametazon)	wybór prawidłowy

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że część pacjentów z ocenianym wskazaniem może się obecnie kwalifikować do programu lekowego B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy”. W programie B.44 dostępne są dupilumab, mepolizumab i omalizumab.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	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.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. zapalenie nosa i zatok przynosowych bez obecności polipów nosa, dzieci.	Populacja wybrana prawidłowo.
<b>Interwencja</b>	Produkt leczniczy Dupixent stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).	Inne niż wymienione.	Interwencja wybrana prawidłowo.
<b>Komparator</b>	Złożony komparator – BSC rozumiane jako stosowanie poniższych opcji terapeutycznych zgodnie ze wskazaniem klinicznym u danego chorego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miejscowe GKS;</li> <li>• Antybiotyki (makrolidowe);</li> <li>• GKS ogólnoustrojowe.</li> </ul> W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie. Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	Niezgodny z założonym.	Wybór prawidłowy. Dodatkowy komentarz w rozdziale 3.6.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• NPS;</li> <li>• NC;</li> <li>• Wynik tomografii komputerowej zatok LMK;</li> <li>• Całkowita ocena objawów;</li> <li>• UPSIT;</li> <li>• Utrata węchu;</li> <li>• SNOT-22;</li> <li>• VAS;</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi.	Punkty końcowe wybrane prawidłowo.
<b>Typ badań</b>	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). 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). Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.	Prawidłowe założenia.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w:

- MEDLINE,
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Jako datę wyszukiwania podano 09.08.2022 r. Ponadto, wnioskodawca przeszukał stronę EMA w celu odnalezienia punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, nieocenianych w innych publikacjach do badania lub ocenianych dla dłuższego okresu obserwacji, a także strony internetowe FDA, EMA, URPLW MiPB, ADRReports oraz WHO UMC w celu odnalezienia dodatkowych informacji o bezpieczeństwie.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (przez PubMed), z zastosowaniem strategii wyszukiwania wnioskodawcy. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 22 sierpnia 2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych odnaleziono dwie publikacje dotyczące punktów końcowych raportowanych przez pacjenta: Peters 2022 oraz Gevaert 2023 (obie publikacje dotyczą analiz post-hoc z badań SINUS—24 i SINUS-52).

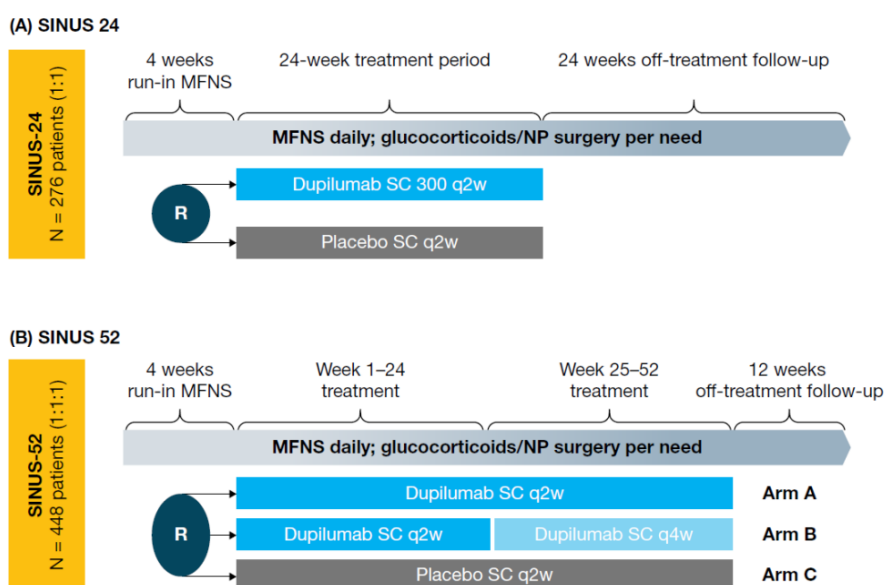
#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono:

- 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w porównaniu z placebo (BSC): LIBERTY NP. SINUS-24 i LIBERTY NP. SINUS-52 (Bachert 2019a), obejmujące dorosłych z obustronnym CRSwNP, u których występują objawy choroby pomimo stosowania donosowych kortykosteroidów;
- 6 przeglądów systematycznych (Cai 2022, Chong 2021, Oykhman 2021, Peters 2021, Chen 2020, Iqbal 2020) spełniających przyjęte kryterium populacji i interwencji.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Na rysunku poniżej przedstawiono schemat badań SINUS-24 i SINUS-52.



**Rysunek 3. Schemat badań SINUS-24 i SINUS-52, objaśnienie skrótów: MFNS – furoinian mometazonu podawany donosowo, SC – podskórnie, NP.-polipy nosa**

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>LIBERTY NP. SINUS-24/ LIBERTY NP SINUS-52</b> Źródło finansowania: Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals	<b>Typ:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania III fazy <b>Liczba ośrodków:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>SINUS-24: 67</li> <li>SINUS-52: 117</li> </ul> <b>Randomizacja:</b> przeprowadzona centralnie z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej lub głosowej. <b>Zaślepienie:</b> podwójne <b>Typ hipotezy:</b> superiority <b>Interwencja:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>SINUS-24: dupilumab 300mg co 2 tyg.</li> <li>SINUS-52:               <ul style="list-style-type: none"> <li>A: dupilumab 300 mg co 2 tyg. przez cały okres badania</li> <li>B: dupilumab 300mg co 2 tyg. przez 24 tygodnie, a następnie co 4 tygodnie</li> </ul> </li> <li>furoinian momentazonu podawany donosowo</li> </ul> <b>Komparator:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>PLC co 2 tygodnie</li> </ul> <b>Leczenie wspomagające:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>furoinian mometazonu donosowo: początek leczenia 4-tyg przed randomizacją, leczenie przez cały okres badania;</li> <li>w razie potrzeby gl kokortykosteroidy systemowo lub operacyjne leczenie polipów nosa</li> </ul> <b>Mediana czasu obserwacji:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>SINUS-24: 24 tyg.</li> <li>SINUS-52: 52 tyg.</li> </ul> <b>Liczba pacjentów:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>SINUS-24:               <ul style="list-style-type: none"> <li>DUPI: N=143, BSC: N=133</li> </ul> </li> <li>SINUS-52:               <ul style="list-style-type: none"> <li>DUPI gr A: N=150, DUPI gr A: N=145, BSC: N=153</li> </ul> </li> </ul>	<b>Kluczowe kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>obustronne CRSwNP;</li> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>objawy choroby pomimo stosowania donosowych kortykosteroidów;</li> <li>stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych w czasie ostatnich 2 lat (lub przeciwskazanie do stosowania/nietolerancja) lub operacja zatok przynosowych w wywiadzie;</li> <li>obustronny wyn k w skali NPS <math>&gt;5</math> (maksymalny 8; minimalny 2 na jedną stronę) w okresie przesiewowym;</li> <li>obecność co najmniej dwóch objawów z: przekrwienie błony śluzowej/niedrożność nosa, upośledzenie węchu (ocena przez chorego nasilenie objawów co najmniej 2 z 3, a tygodniowy średni wynik co najmniej 1 podczas randomizacji ) lub wydzielina z nosa (przednia lub tylna).</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nasiloną pierwszosekundową objętość wydechowa FEV1 (ang. forced expiratory volume in one second) wynosząca <math>\leq 50\%</math> niż przewidywana norma;</li> <li>uczestnictwo w innych badaniach dotyczących dupilumabu.</li> </ul>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>NPS;</li> <li>NC.</li> </ul> <b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wyn k tomografii komputerowej zatok LMK;</li> <li>Całkowita ocena objawów;</li> <li>UPSIT;</li> <li>Utrata węchu;</li> <li>SNOT-22;</li> <li>VAS;</li> <li>Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Oprócz omówionych wyżej badań pierwotnych, wnioskodawca przedstawił wyniki 6 przeglądów systematycznych, które można odnaleźć w rozdziale 7.4 AKL wnioskodawcy. W niniejszym raporcie odstępiono od ich przedstawiania (wyniki dla dupilumabu oparto głównie na badaniach SINUS-24 i SINUS-52, celem części przeglądów było porównanie z innymi komparatorami niż przyjęto w niniejszym raporcie, jakoś 4 spośród 6 odnalezionych badań wtórnych jest bardzo niska).

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej włączonego badania zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane. Dodatkowo określono podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji – włączone badanie pierwotne oznaczono jako podtyp IIA.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badań w skali Jadad dla poszczególnych punktów końcowych. Badanie zostało ocenione na 5/5 punktów.

Poniżej przedstawiono szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego wykonanej przez wnioskodawcę. Ryzyko błędu systematycznego dla obu badań oceniono jako niskie. Szczegółowe uzasadnienie wnioskodawcy znajduje

się w rozdziale 3.8 AKL wnioskodawcy. Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych czynników wpływających na ryzyko błędu systematycznego.

**Tabela 17. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach SINUS-24 i SINUS-52 według narzędzia RoB2**

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
SINUS-24	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
SINUS-52	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

- populacja uwzględniona w badaniach jest szersza niż wnioskowana, należy jednak podkreślić, że uwzględniono dane w podgrupach pozwalające na wnioskowanie w populacji jak najbardziej zbliżonej do wnioskowanej;
- cztery z sześciu włączonych przeglądów systematycznych, spełniających kryterium populacji i interwencji było niskiej lub bardzo niskiej jakości wg oceny AMSTAR 2.

#### Uwagi analityków Agencji

Kluczowym ograniczeniem jest fakt, że populacja w badaniach SINUS-24 i SINUS-52 nie w pełni odpowiada populacji z proponowanego programu lekowego (w badaniach uczestniczyli pacjenci po co najmniej 1 zabiegu chirurgicznym, nie są dostępne dane dla podgrupy chorych po min. 2 zabiegach). Wnioskodawca przedstawił wyniki badania Hopkins 2021 (analiza post-hoc z badań SINUS-24 i SINUS-52), które wskazują na brak wpływu liczby wcześniejszych zabiegów na skuteczność dupilumabu w ocenianej populacji.

#### 4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- część danych wykorzystanych w analizie przedstawiono na podstawie materiałów konferencyjnych i materiałów od Wnioskodawcy. Należy więc traktować je z ostrożnością. Zostały one jednak włączone z uwagi na zawartość informacji dodatkowych względem publikacji pełnotekstowych;
- część danych została odczytana z wykresów lub przedstawiona w postaci wykresów, co należy uznać za ograniczenie ze względu na ryzyko związane z niepewnością odczytu – wyniki oznaczone jako odczytane z wykresu należy traktować z ostrożnością;
- w wynikach nie uwzględniono publikacji odnalezionych w przeglądzie systematycznym, w których analizowano chorych z populacji japońskiej, gdyż częstość występowania zapalenia typu 2 w CRSwNP w tej populacji chorych jest znacznie niższa niż w populacjach zachodnich. W związku z tym odpowiedź na leczenie w populacji azjatyckiej można przyjąć za inną niż w populacji białej a tym samym rola leków biologicznych w leczeniu CRSwNP w populacjach azjatyckich wydaje się być ograniczona [Kim 2022].

##### Uwagi analityków Agencji

Wnioskodawca nie przeprowadził metaanalizy wyników z badań SINUS-24 i SINUS-52 dla punktów końcowych ocenianych w 24 tygodniu.



## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej dupilumabu w porównaniu z placebo w oparciu o randomizowane badania SINUS-24 i SINUS-52. Przedstawiono wyniki dla całej populacji, w AKL wnioskodawcy znajdują się również szczegółowe wyniki dla podgrupy pacjentów z współistniejącą astmą oraz w zależności od liczby wcześniejszych zabiegów chirurgicznych.

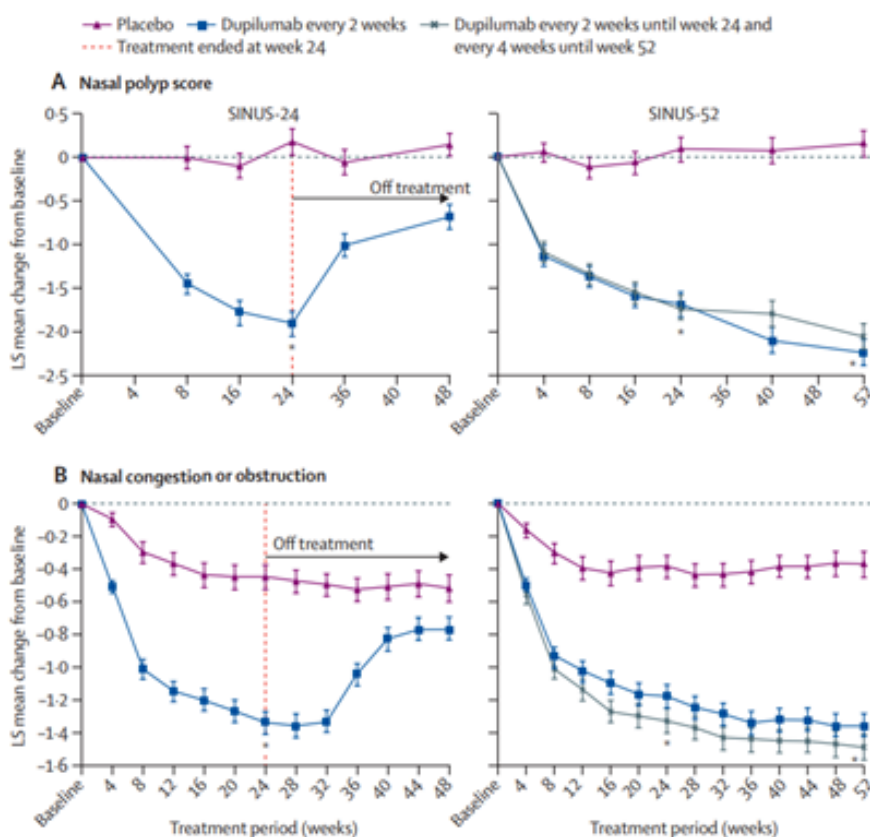
Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

#### Charakterystyka populacji

Średnia wieku pacjentów włączonych do badań SINUS-24 i SINUS-52 wyniosła 52 lata, a średnia długość występowania polipów w nosie u pacjentów wyniosła 11 lat. 63% pacjentów włączonych do badania miało co najmniej 1 zabieg chirurgiczny, zaś 15% całej populacji co najmniej 3 takie zabiegi przed włączeniem do badania. Od czasu ostatniego zabiegu chirurgicznego minęło średnio około 7 lat. 74% włączonych pacjentów stosowało donosowe kortykosteroidy w ciągu ostatnich 2 lat. U 59% chorych współwystępowała astma, u 28% pacjentów astma aspirynowa, a u 62% inna choroba związana z zapaleniem typu 2.

#### Skuteczność kliniczna

Na rysunku poniżej przedstawiono wyniki badań SINUS-24 i SINUS-52 w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego: oceny polipów nosa (część A rysunku) oraz oceny przekrwienia i niedrożności nosa (część B rysunku). Dodanie dupilumabu do terapii standardowej przyniosło IS korzyści dla pacjentów w porównaniu z placebo dodanym do terapii standardowej.



Rysunek 4. Wyniki porównania dupilumabu z placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniach SINUS-24 i SINUS-52, źródło: Bachert 2019a

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z badań SINUS-24 i SINUS-52. Z uwagi na rozbieżności pomiędzy AKL wnioskodawcy i publikacją Bachert 2019a, wykorzystano dane z publikacji źródłowej (Bachert 2019a podaje,

że dane dotyczą pacjentów z badania SINUS-52 po 24 tygodniach z grup A i B, zaś wnioskodawca podaje, że są to wyniki dla pacjentów z badań SINUS-24 i SINUS-52). Wnioskodawca nie przedstawił metaanalizy wyników z badań SINUS-24 i SINUS-52 po 24 tygodniu, dlatego została ona przeprowadzona przez analityków Agencji.

Dodanie dupilumabu do terapii standardowej u pacjentów z CRSwNP dawało IS korzyści w porównaniu z placebo dodanym do terapii standardowej w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych. Terapia dupilumabem przynosiła również istotne korzyści kliniczne (w poniższej tabeli kolorem zielonym zaznaczono punkty końcowe, dla których uzyskana zmiana była wyższa niż minimalna istotna klinicznie zmiana, MCID).

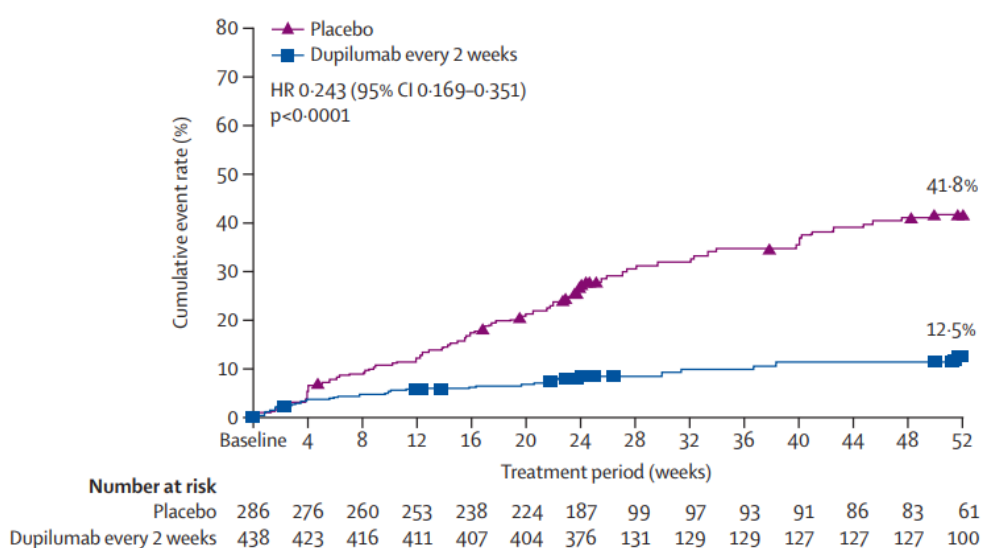
**Tabela 18. Skuteczność kliniczna dupilumabu u pacjentów z CRSwNP w badaniach SINUS-24 i SINUS-52, źródło: Bachert 2019a.**

Punkt końcowy	MCID	Grupa badana, okres obserwacji	Średnia zmiana względem wartości początkowych, średnia(SE), N lub n(%), N		Średnia zmiana względem placebo
			DUPI	PLC	MD (95% CI) p
Obustronna ocena polipów nosa (skala: 0-8)	≥1	SINUS-24, 24 tyg.*	-1,89 (0,14), N=143	0,17 (0,15), N=133	-2,06 (-2,43; -1,69), p<0,0001
		SINUS-52, 24 tyg.*	-1,71 (0,11), N=295	0,10 (0,14), N=153	-1,80 (-2,10; -1,51), p<0,0001
		metaanaliza wyników obu badań, 24 tyg.****	nie dotyczy		-1,89 (-1,91; -1,87), p<0,001
		SINUS-52, 52 tyg.	-2,24 (0,15), N=150	0,15 (0,15), N=153	-2,40 (-2,77; -2,02), p<0,0001
Ocena przekrwienia lub niedrożności nosa (skala: 0-3)	≥1	SINUS-24, 24 tyg.*	-1,34 (0,07), N=143	-0,45 (0,07), N=133	-0,89 (1,07; 0,71), p<0,0001
		SINUS-52, 24 tyg.*	-1,25 (0,06), N=295	-0,38 (0,07), N=153	-0,87 (-1,03; -0,71), p<0,0001
		metaanaliza wyników obu badań, 24 tyg.****	nie dotyczy		-0,88 (-0,89; -0,87), p<0,001
		SINUS-52, 52 tyg.	-1,35 (0,07), N=150	-0,37 (0,08), N=153	-0,98 (-1,17; -0,79), p<0,0001
Wynik tomografii komputerowej zatok w skali Lund-Mackay (skala:0-24)	≥5	SINUS-24, 24 tyg.	-8,18 (0,34), N=143	-0,74 (0,37), N=133	-7,44 (-8,35; -6,53), p<0,0001
		SINUS-52, 24 tyg.	-5,21 (0,24), N=295	-0,09 (0,31), N=153	-5,13 (-5,80; -4,46), p<0,0001
		metaanaliza wyników obu badań, 24 tyg.****	nie dotyczy		-5,76 (-5,81; -5,72), p<0,001
Całkowita ocena objawów (skala:0-8)	≥3	SINUS-24, 24 tyg.	-3,77 (0,16), N=143	-1,17 (0,17), N=133	-2,61 (-3,04; -2,17), p<0,0001
		SINUS-52, 24 tyg.	-3,45 (0,15), N=295	-1,00 (0,20), N=153	-2,44 (-2,87; -2,02), p<0,0001
		metaanaliza wyników obu badań, 24 tyg.****	nie dotyczy		-2,51 (-2,54; -2,49), p<0,001
Wynik w teście identyfikacji zapachów UPSIT (skala: 0-40)	≥8	SINUS-24, 24 tyg.	11,26 (0,67), N=143	0,70 (0,71), N=133	10,56 (8,79; 12,34), p<0,0001
		SINUS-52, 24 tyg.	9,71 (0,56), N=295	-0,81 (0,71), N=153	10,52 (8,98; 12,07), p<0,0001
		metaanaliza wyników obu badań, 24 tyg.****	nie dotyczy		10,53 (10,44; 10,63), p<0,001

Punkt końcowy	MCID	Grupa badana, okres obserwacji	Średnia zmiana względem wartości początkowych, średnia(SE), N lub n(%), N		Średnia zmiana względem placebo
			DUPI	PLC	MD (95% CI) p
Utrata węchu (skala:0-3)	b.d.	SINUS-24, 24 tyg.	-1,41 (0,07), N=143	-0,29 (0,07), N=133	<b>-1,12 (-1,31; -0,93), p&lt;0,0001</b>
		SINUS-52, 24 tyg.	-1,21 (0,06), N=295	-0,23 (0,08), N=153	<b>-0,98 (-1,15; -0,81), p&lt;0,0001</b>
		metaanaliza wyników obu badań, 24 tyg.****	nie dotyczy		<b>-1,03 (-1,04; -1,02), p&lt;0,001</b>
Wynik w skali SNOT-22 (skala: 0-110)	≥8,9	SINUS-24, 24 tyg.	-30,43 (1,54), N=143	-9,31 (1,62), N=133	<b>-21,12 (-25,17; -17,06), p&lt;0,0001</b>
		SINUS-52, 24 tyg.	-27,77 (1,26), N=295	-10,40 (1,61), N=153	<b>-17,36 (-20,87; -13,85), p&lt;0,0001</b>
		metaanaliza wyników obu badań, 24 tyg.****	nie dotyczy		<b>-18,67 (-18,89; -18,45), p&lt;0,001</b>
		SINUS-52, 52 tyg.	-29,84 (1,63), N=150	-8,88 (1,61), N=153	<b>-20,96 (-25,03; 16,89), p&lt;0,0001</b>
Pacjenci wymagający terapii ratunkowej ogólnoustrojowymi kortykosteroidami lub operacji chirurgicznej n (%)**	-	Połączone wyniki z badań SINUS-24 i SINUS-52, okres obserwacji w grupie DUPI: 280,1 pacjento-lat, w grupie PLC: 208,4 pacjento-lat	42 (10%), N=438	97 (34%), N=286	<b>0,243 (0,169; 0,351), p&lt;0,0001</b>
Zmiana FEV <sub>1</sub> u pacjentów ze współistniejącą astmą (L)	b.d.	Połączone wyniki z badań SINUS-24 i SINUS-52, 24 tyg.	0,14 (0,03), N=258	-0,07 (0,04), N=170	<b>0,21 (0,13; 0,29), p&lt;0,0001</b>
Zmiana w skali ACQ-6 u pacjentów ze współistniejącą astmą (skala: 0-6)	≥0,5***	Połączone wyniki z badań SINUS-24 i SINUS-52, 24 tyg.	-0,84 (0,06), N=258	-0,02 (0,07), N=170	<b>-0,82 (-0,98; -0,67), p&lt;0,0001</b>

\*pierwszorzędowy punkt końcowy, \*\*-wykorzystano dane z publikacji Bachert 2019a, \*\*\* - Bonini 2020, \*\*\*\*metaanaliza wykonana przez analityków Agencji, MCID- minimalna różnica istotna klinicznie

Na rysunku poniżej przedstawiono czas do pierwszego podania kortykosteroidów ogólnie lub zabiegu chirurgicznego u pacjentów w badaniach SINUS-24 i SINUS-52.



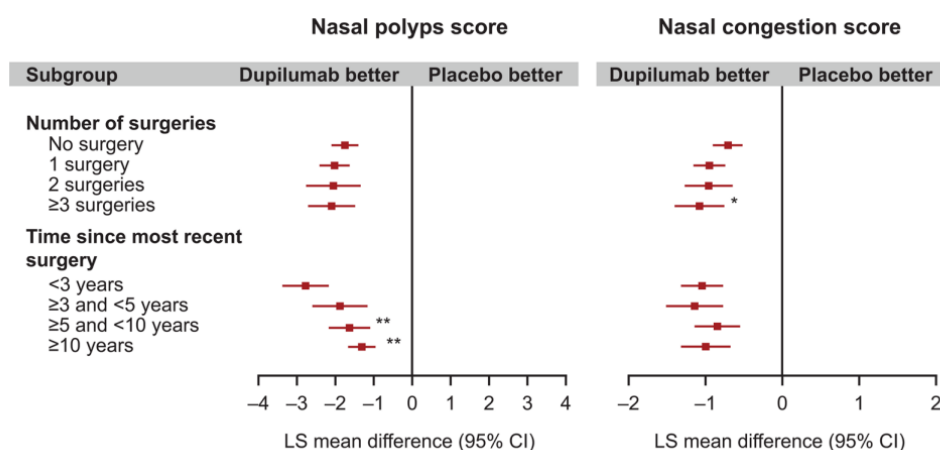
Rysunek 5. Czas do pierwszego podania kortykosteroidów ogólnie lub zabiegu chirurgicznego u pacjentów w badaniach SINUS-24 i SINUS-52, źródło: Bachert 2019a

### Wpływ liczby wcześniejszych zabiegów chirurgicznych na skuteczność dupilumabu

Badanie Hopkins 2021 było analizą post-hoc z badań klinicznych SINUS-24 i SINUS-52, mającą na celu ocenę skuteczności dupilumabu w zależności od wcześniejszych zabiegów chirurgicznych. Pacjentów podzielono na podgrupy w zależności od liczby wcześniejszych zabiegów ( $\geq 1$ , 1 lub 2,  $\geq 3$  zabiegi chirurgiczne), a także czasu, jaki upłynął od ostatniego zabiegu (<3, 3 do <5, 5 do <10,  $\geq 10$  lat). Oceny dokonano po 24 tygodniach dla kluczowych punktów końcowych: ocena polipów nosowych, przekrwienie nosa, skala Lund-Mackay, skala SNOT-22 i ocena węchu.

Dupilumab był IS lepszy niż placebo we wszystkich ocenianych punktach końcowych, niezależnie od liczby wcześniejszych zabiegów chirurgicznych i czasu, jaki upłynął od ostatniej operacji (liczba zabiegów i czas, jaki upłynął od ostatniego zabiegu nie miały wpływu na skuteczność dupilumabu).

Na rysunku poniżej przedstawiono wynik porównania dupilumabu z placebo dla pierwszorzędowych punktów końcowych z badań SINUS-24 i SINUS-52: oceny polipów nosa i oceny przekrwienia nosa. W rozdziale 3.11 AKL wnioskodawcy przedstawiono więcej szczegółów na temat przeprowadzonych porównań.



Rysunek 6. Porównanie dupilumabu z placebo w zależności od liczby wcześniejszych zabiegów chirurgicznych i czasu jaki od nich upłynął w badaniach SINUS-25 i SINUS-52, źródło: Hopkins 2021  
\*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$

### Wyniki dla podgrupy chorych z współistniejącą astmą

W rozdziale 3.12 AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów z współistniejącą astmą, jednakże z uwagi na fakt, iż wnioskowany program lekowy nie wyodrębnia tej podgrupy chorych, odstąpiono od przedstawiania ich w niniejszej AWA.

### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy bezpieczeństwa dupilumabu w porównaniu z placebo w oparciu o dwa randomizowane badania, SINUS-24 i SINUS-52 (wyniki łączone), pochodzące z publikacji Bachert 2019a. Nie odnotowano IS różnic w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy grupami dla kluczowych punktów końcowych.

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TE-AEs) odnotowane w badaniach SINUS-24 i SINUS-52, źródło: Bachert 2019a

Punkt końcowy	DUPI N=440 n (%)	PLC N=282 n (%)	RD (95% CI)
Jakiegolwiek TE-AEs	305 (69%)	208 (74%)	-6,48 (-13,04; 0,08)
Jakiegolwiek TE-SAEs	15 (3%)	16 (6%)	-2,80 (-6,30; 0,70)
TE-AEs prowadzące do zgonu	0	0	<b>0</b>
TE-AEs prowadzące do przerwania leczenia	11 (3%)	15 (5%)	-2,66 (-6,01; 0,69)
<b>TE-AEs, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów</b>			
Astma	7 (2%)	20 (7%)	-

Punkt końcowy	DUPI N=440 n (%)	PLC N=282 n (%)	RD (95% CI)
Epistaksja (krwawienie z nosa)	25 (6%)	20 (7%)	-
Ból głowy	32 (7%)	24 (9%)	-
Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia	28 (6%)	22 (8%)	-
Polipy w nosie	12 (3%)	33 (12%)	-
Zapalenie nosogardzieli	55 (13%)	41 (15%)	-

Wnioskodawca przedstawił bardzo szczegółową analizę bezpieczeństwa, uwzględniającą poszczególne podgrupy w rozdziale 3.13. AKL Dla większości ocenianych punktów końcowych nie odnotowano IS różnic, ale w niektórych podgrupach u pacjentów leczonych dupilumabem IS rzadziej niż u pacjentów otrzymujących placebo wystąpiły oceniane zdarzenia niepożądane. Zdarzenia, dla których odnotowano IS różnice wyszczególniono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Punkty końcowe, dla których zaobserwowano IS różnice pomiędzy grupami, źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	Podgrupa chorych, okres obserwacji	DUPI n (%) / N	PLC n (%) / N	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Chorzy ze współistniejącą astmą, 24 tyg.	43 (16,4%) / 260	60 (35,9%) / 167	<b>0,35</b> (0,22; 0,56)	<b>-0,19</b> (-0,28; -0,11)
Nasilenie polipów nosa	Ogólna populacja łączona z badań SINUS-24 i SINUS-52, 24 tyg.	12 (2,7%) / 440	33 (11,7%) / 282	<b>0,21</b> (0,11; 0,42)	<b>-0,09</b> (-0,13; -0,05)
	Ogólna z badania SINUS-52, 52 tyg.	8 (5,4%) / 149	25 (16,7%) / 150	<b>0,28</b> (0,12; 0,65)	<b>-0,11</b> (-0,18; -0,04)
	Chorzy ze współistniejącą astmą	6 (2,3%) / 260	24 (14,4%) / 167	<b>0,14</b> (0,06; 0,35)	<b>-0,12</b> (-0,18; -0,06)
	Chorzy bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego	5 (3,0%) / 167	14 (14,4%) / 97	<b>0,18</b> (0,06; 0,53)	<b>-0,11</b> (-0,19; -0,04)
	Chorzy z ≥1 wcześniejszym leczeniem chirurgicznym	7 (2,6%) / 273	19 (10,3%) / 185	<b>0,23</b> (0,09; 0,56)	<b>-0,08</b> (-0,12; -0,03)
Nasilenie astmy	Ogólna populacja łączona z badań SINUS-24 i SINUS-52, 24 tyg.	7 (1,6%) / 440	20 (7,1%) / 282	<b>0,21</b> (0,09; 0,51)	<b>-0,06</b> (-0,09; -0,02)
	Ogólna z badania SINUS-24, 24 tyg.	3 (2,1%) / 143	10 (7,6%) / 132	<b>0,26</b> (0,07; 0,97)	<b>-0,05</b> (-0,11; -0,004)
	Ogólna z badania SINUS-52, 52 tyg.	6 (4,0%) / 149	19 (12,7%) / 150	<b>0,29</b> (0,11; 0,75)	<b>-0,09</b> (-0,15; -0,02)
	Chorzy ze współistniejącą astmą	6 (2,3%) / 260	20 (12,0%) / 167	<b>0,17</b> (0,07; 0,44)	<b>-0,10</b> (-0,15; -0,04)
	Chorzy z ≥1 wcześniejszym leczeniem chirurgicznym	4 (1,5%) / 273	14 (7,6%) / 185	<b>0,18</b> (0,06; 0,56)	<b>-0,06</b> (-0,10; -0,02)
Zapalenie oskrzeli	Ogólna z badania SINUS-24, 24 tyg.	0 (0%) / 143	8 (6,1%) / 132	<b>0,12</b> (0,03; 0,48)	<b>-0,06</b> (-0,10; -0,02)
Ostre zapalenie zatok	Ogólna z badania SINUS-52, 52 tyg.	5 (4,3%) / 149	16 (10,7%) / 150	<b>0,29</b> (0,10; 0,82)	<b>-0,07</b> (-0,13; -0,02)

Zdarzenia niepożądane szczególnego zastosowania (AESI)

Częstość występowania AESI w grupie leczonej dupilumabem wyniosła 2,7%, a w grupie otrzymującej placebo 3,9%. W zakresie wszystkich ocenianych AESI obie terapie były porównywalne (brak IS różnic). Szczegóły znajdują się w rozdziale 3.13 AKL wnioskodawcy.

**4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł****4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa****Ocena odczuwania smaku w badaniach SINUS-24 i SINUS-52 (Peters 2022)**

Poniżej przedstawiono wyniki analizy post-hoc z badań SINUS-24 i SINUS-52 (Peters 2022), mającej na celu ocenę odczuwania smaku u pacjentów leczonych dupilumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Ocena odczuwania smaku była oceniana raz w tygodniu przy wykorzystaniu skali utraty smaku, w której wyższe wartości oznaczały cięższe nasilenie objawu (0-brak objawu, 1-łagodne nasilenie, 2-umiarkowane nasilenie, 3-poważne nasilenie). Analizę wykonano w populacji ITT oraz w populacji, która wyjściowo zaraportowała wynik w skali utraty smaku co najmniej 1 (nasilenie łagodne i wyższe). Wyjściowo, średnia wartość w skali odczuwania smaku w badaniu SINUS-24 wyniosła 2,09 w grupie dupilumabu i 2,16 w grupie placebo, a w badaniu SINUS-52 odpowiednio 2,16 i 2,32. Łącznie, 53% pacjentów zaraportowało wyjściowo wartość 3.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki badania Peters dla populacji ITT (wyniki dla populacji, która wyjściowo miała wynik  $\geq 1$  były zbieżne z wynikami dla populacji ITT). Dupilumab IS bardziej niż placebo poprawiał odczuwanie smaku (mniejsza liczba punktów w skali utraty smaku). Ponadto, w obu badaniach odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę o  $\geq 1$ , o  $\geq 2$  i o  $\geq 3$  punkty w skali utraty smaku był IS wyższy w grupie leczonej dupilumabem niż w grupie otrzymującej placebo.

**Tabela 21. Skuteczność kliniczna dupilumabu u pacjentów z CRSwNP w badaniach SINUS-24 i SINUS-52 w zakresie odczuwania smaku, źródło: Peters 2022**

Punkt końcowy	Populacja, okres obserwacji	Średnia zmiana względem wartości początkowych, średnia(SE)		Średnia zmiana względem placebo
		DUPI	PLC	MD (95% CI) p
Utrata smaku	SINUS-24, N=143, 24 tyg.	-1,11 (0,08)	-0,17 (0,08)	-0,94 (-1,14, -0,74) p<0,0001
	SINUS-52, N=295, 24 tyg.	-1,13 (0,06)	-0,36 (0,08)	-0,77 (-0,95, -0,59) p<0,0001
	SINUS-52, N=150, 52 tyg.	-1,17 (0,09)	-0,24 (0,08)	-0,93 (-1,14, -0,71) p<0,0001

**Ocena odczuwania objawów przez pacjentów w badaniach SINUS-24 i SINUS-52 (Gevaert 2023)**

Badanie Gevaert 2023 było analizą post-hoc z badań SINUS-24 i SINUS-52, mającą na celu ocenę, jaki odsetek pacjentów zgłaszał złagodzenie kluczowych objawów po terapii dupilumabem w porównaniu z terapią placebo.

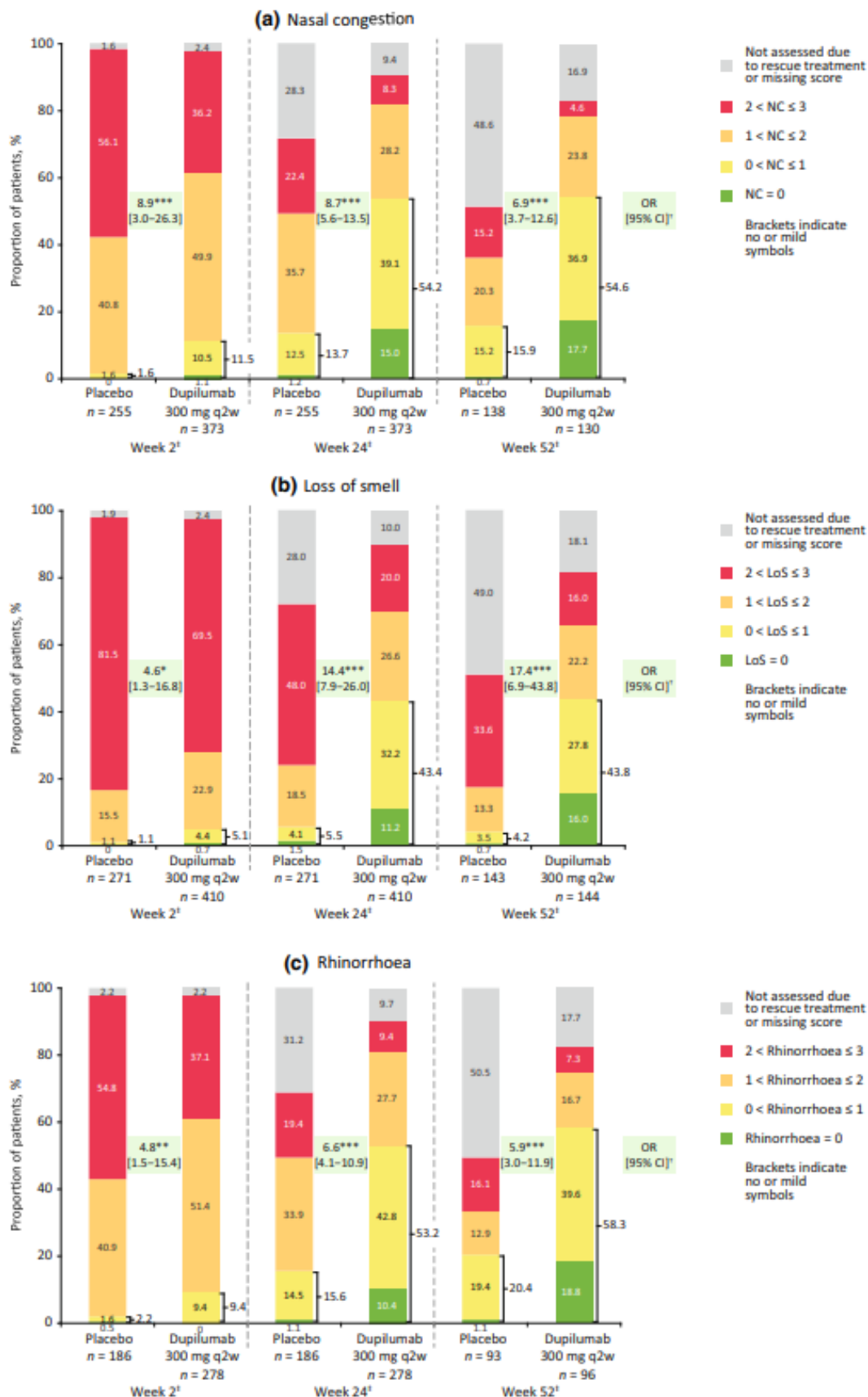
Nasilenie objawów, mierzone jako przekrwienie nosa, utratę węchu i nieżyty nosa w skali od 0 do 3, w której wyższe wartości oznaczały cięższe nasilenie objawu (0-brak objawu, 1-łagodne nasilenie, 2-umiarkowane nasilenie, 3-poważne nasilenie). Oceny dokonano po 2, 24 i 52 tygodniach.

Wyjściowo, w populacji ITT odsetek pacjentów zgłaszających nasilenie objawów  $\geq 2$  w zakresie przekrwienia nosa wynosił 87%, w zakresie utraty węchu 94%, a w zakresie nieżyty nosa 64%.

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali 0 lub 1 punkt w skalach nasilenia objawów (brak lub łagodne objawy) był IS wyższy w grupie leczonej dupilumabem niż w grupie otrzymującej placebo w każdym z punktów czasowych. W 24 tyg. odsetek ten wynosił:

- dla nasilenia przekrwienia nosa 54% w grupie DUPI i 14% w grupie PLC, OR(95%CI)=8,7 (5,6; 13,5),
- dla nasilenia utraty węchu odpowiednio 43% vs. 6%, OR(95%CI)=14,4 (7,9; 26,0)
- dla nasilenia nieżyty nosa odpowiednio 53% vs. 16%, OR (95% CI)=6,6 (4,1; 10,9), dla wszystkich porównań p< 0,0001}.

Na rysunku poniżej przedstawiono szczegóły.



Rysunek 7. Odsetek pacjentów deklarujących oceniane nasilenie objawów w zakresie przekrwienia nosa (A), utraty węchu (B) i nieżyty nosa (C) w badaniach SINUS-24 i SINUS-52, źródło: Gevaert 2023

## Wybrane informacje na podstawie ChPL

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą i CRSwNP są reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból i opuchlizna), zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, ból stawów, opryszczka jamy ustnej i eozynofilia. U pacjentów z EoE zgłoszono dodatkowe działanie niepożądane w postaci zasinienia w miejscu wstrzyknięcia. Rzadko opisywano przypadki choroby posurowiczej, reakcji podobnych do choroby posurowiczej, reakcji anafilaktycznej i wrzodziejącego zapalenia rogówki. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dupilumabu uzyskano głównie z 12 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań, obejmujących pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą i CRSwNP. W tych badaniach, które są reprezentatywne dla ogólnego profilu bezpieczeństwa dupilumabu, wzięło udział 4206 pacjentów otrzymujących dupilumab i 2326 pacjentów otrzymujących placebo w okresie kontrolnym.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, w podziale na następujące kategorie: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 22. Działania niepożądane występujące często lub bardzo często opisane w ChPL Dupixent**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie spojówek* Opryszczka jamy ustnej*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Eozynofilia
Zaburzenia oka	Często	Alergiczne zapalenie spojówek*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów#
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból, opuchlizna i zasinienie)

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

# zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Reakcje nadwrażliwości

Opisywano przypadki reakcji anafilaktycznej, obrzęku naczynioruchowego, choroby posurowiczej i (lub) reakcji podobnych do choroby posurowiczej po podaniu dupilumabu.

#### Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki

Zapalenie spojówek i zapalenie rogówki występowały częściej u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry (...). Wśród pacjentów z astmą, częstość występowania zapalenia spojówek i zapalenia rogówki była mała i podobna w grupie przyjmującej dupilumab i placebo. Wśród pacjentów z CRSwNP i PN częstość występowania zapalenia spojówek była większa w grupie przyjmującej dupilumab niż placebo, chociaż była mniejsza niż obserwowana u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry.

#### Eozynofilia

U pacjentów leczonych dupilumabem z powodu atopowego zapalenia skóry, astmy i CRSwNP średnie początkowe zwiększenie liczby eozynofiliów w stosunku do wartości wyjściowej było większe niż u pacjentów otrzymujących placebo. Liczba eozynofiliów spadła do stanu zbliżonego do wartości wyjściowych podczas leczenia i wróciła do wartości wyjściowych podczas otwartego, rozszerzonego badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania w leczeniu astmy (TRAVERSE). W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) średnie stężenie eozynofiliów we krwi spadło poniżej wartości wyjściowych do 20. tygodnia i utrzymywało się na tym poziomie w czasie 5 letniej obserwacji.



### Zakażenia

W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących CRSwNP. W 52-tygodniowym badaniu SINUS-52 ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,3% pacjentów leczonych dupilumabem i 1,3% pacjentów otrzymujących placebo. W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, , nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

### Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, dupilumab może cechować się immunogennością. Reakcje na lek w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwleukowych (ADA, ang. Anti-Drug Antibody) nie wiązały się na ogół z ekspozycją na dupilumab czy też z bezpieczeństwem lub skutecznością jego stosowania. U około 5% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą lub CRSwNP, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W przez 52 tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwleukowe (ADA) wobec dupilumabu; u około 2% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 2% miało przeciwciała neutralizujące.

### Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa dupilumabu u dorosłych z CRSwNP obserwowany przez 52 tygodnie był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 24 tygodniu.

### Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Dupixent. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 180 573 pacjentów. 164 177 (91%) zgłoszeń pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej, 14 894 (8%) z Europy. Większość zgłoszeń dotyczyło kobiet (54%), 35% dotyczyło mężczyzn, dla 11% przypadków płeć nieznana. Najwięcej zgłoszeń nastąpiło w 2022 (32%) i 2023 roku (po 27%).

**Tabela 23. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Dupixent wg WHO**

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
<b>Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania</b>		<b>64 870 (20%)</b>
	nieefektywność leku	11 312
	ból w miejscu wstrzyknięcia	10 467
	pogorszenie stanu	6 611
	rumień miejscu wstrzyknięcia	4 208
<b>Zranienia, zatrucia, komplikacje proceduralne</b>		<b>62 501 (19%)</b>
	produkt użyty poza zatwierdzonym wskazaniem	15 916
	ominięcie dawki produktu	15 321
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		<b>58 720 (18%)</b>
	świąd	15 719
	wysypka	14 758
	atopowe zapalenie skóry	13 537

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 25.08.2023

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W dniu 24.08.2023 r. przeszukano strony: URPL, EMA, FDA w celu odnalezienia komunikatów bezpieczeństwa związanych z zastosowaniem ocenianej technologii, przy wykorzystaniu słów kluczowych: Dupixent, dupilumab. Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leku Dupixent skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności stosowania w Polsce leku Dupixent (dupilumabu, DUPI) w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Stosowanie dupilumabu jako terapii dodanej do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) porównano ze stosowaniem samego najlepszego leczenia wspomagającego. Analiza użyteczności kosztów z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta), horyzont dożywotni (50-letni). Wnioskodawca przedstawił model składający się z drzewa decyzyjnego (pierwsze 52 tygodnie leczenia), z którego pacjenci przechodzą następnie do modelu Markowa. Schemat modelu zaprezentowano na rysunkach poniżej.



Rysunek 8. Schemat modelu wnioskodawcy – drzewo decyzyjne



Rysunek 9. Schemat modelu wnioskodawcy – model Markowa

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie [redacted]. Uwzględniono koszty leków i ich podania, zabiegu operacyjnego i powikłań pooperacyjnych, diagnostyki i monitorowania oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie [redacted]

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Kategoria	DUPI + BSC	BSC
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DUPI + BSC w miejsce BSC jest [redacted]

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 175 926 zł.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku Dupixent, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]

Wnioskowana cena zbytu netto wynosi [redacted]

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanym komparatorem, zatem nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano m.in. [redacted]

Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

<sup>1</sup> 175 926 zł

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni (50-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Założenia, technika analityczna, wybór komparatorów i struktura modelu prawidłowe.

#### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

### 5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł badań długoterminowych pozwalających na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej w zakresie skuteczności. Wnioskodawca wskazuje jednak na możliwość częściowej walidacji dotyczącej odsetka wykonanych operacji i kosztów terapii. Wnioskodawca porównuje wyniki modelowania z danymi z publikacji Raciborski 2021 w zakresie kosztów terapii oraz Smith 2019 i Mendelsohn 2011 w zakresie odsetka operacji. Wnioskodawca wskazuje na zbieżność wyników modelowania z odnalezionymi publikacjami.

Wnioskodawca odnalazł jedną analizę ekonomiczną De Corso 2022, w której porównywano DUPI + BSC z BSC z perspektywy włoskiego płatnika publicznego. Obydwie analizy wykorzystują ten sam model globalny, składającego się z połączenia drzewa decyzyjnego i modelu Markowa. W analizie De Corso 2022 różnica efektów wyniosła 1,02 QALY (0,53 QALY w analizie wnioskodawcy). Wnioskodawca wskazuje na szereg różnic w założeniach, dotyczących np. stóp dyskontowych czy wyodrębnienia zabiegu operacyjnego jako osobnego stanu.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych dupilumabu w leczeniu dorosłych pacjentów na ciężkie, przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika publicznego oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Warianty analizy opisane jako minimalny i maksymalny skonstruowano w oparciu o szacunki epidemiologiczne, wariant prawdopodobny uzyskano jako średnią wariantów. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla struktury demograficznej populacji docelowej, odpowiedzi na leczenie, odsetka operowanych, odsetka nawrotów, compliance oraz kosztów podania, hospitalizacji, zabiegów, powikłań.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Liczbę pacjentów określono na podstawie zleconego przez wnioskodawcę badania rynku. [REDACTED]

W tym miejscu należy zwrócić uwagę, że Na przestrzeni lat 2014-2022 zidentyfikowano **łącznie 20 861 pacjentów** dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 stosujących kortykosterydy do stosowania ogólnoustrojowego oraz ze sprawozdanymi co najmniej dwoma zabiegami chirurgicznymi w obrębie zatok przynosowych w danym roku sprawozdawczym. Biorąc pod uwagę, że program lekowy będzie zakładać ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu z danych dla roku 2022 wynika, że spodziewana liczba pacjentów spełniająca wszystkie kryteria nie przekroczy połowy liczby **2 934 pacjentów**. Mając na uwadze powyższe populacja oszacowana przez wnioskodawcę jest zawyżona.

##### Udziały

[REDACTED] W tym miejscu należy wskazać, że analitycy Agencji niejednokrotnie zwracali uwagę, że ekstrapolacja udziałów z innych rynków nie jest właściwym podejściem.

##### Koszty

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych: koszty lekowe, administracji leczenia, diagnostyki i monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty związane z zabiegiem operacyjnym oraz powikłaniami pooperacyjnymi.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których będzie stosowany DUPI w scenariuszu nowym		

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

wariant	Perspektywa NFZ ( )		Perspektywa NFZ ( )	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
<b>Scenariusz nowy</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
<b>Koszty dupilumabu</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				

Uwagę zwraca fakt, że w scenariuszu istniejącym średni koszt leczenia pacjenta z ciężkim, przewlekłym zapaleniem nosa z polipami wyniósł zł. Bazując na rzeczywistych danych sprawozdawczych z ostatniego w pełni sprawozdanego 2022 roku średnie koszty wyniosły 1 195,81 zł z tytułu porad ambulatoryjnych, 6 796,83 zł z tytułu zabiegów chirurgicznych w zakresie nosa i zatok przynosowych, 28,38 zł na stosowanie kortykosteroidów donosowych oraz 33,51 zł na kortykosteroidy do stosowania ogólnego.

Objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent w ramach wnioskowanego wskazania w nowym programie lekowym, spowoduje, że po uwzględnieniu wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno w pierwszym roku analizy oraz w roku kolejnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Dupixent, wynosi kolejno i .



### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	założenia przyjęte przez wnioskodawcę do szacunku populacji docelowej zostały przeprowadzone w oparciu o badanie rynku, wydaje się że w porównaniu z danymi rzeczywistymi z NFZ są zawyżone
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	wnioskodawca nie przedstawił właściwej analizy wykorzystania świadczeń u pacjentów aktualnie będących kandydatami do leczenia
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	wnioskodawca nie przeprowadził właściwego metodologicznie badania rzeczywistego rynku substancji stosowanych w analizowanym wskazaniu, ekstrapolacja danych z innego wskazania może być znacznie ograniczona (inny punkt wyjścia w świadomości i możliwościach praktyków prowadzących pacjentów)
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	spójnie wybrano BSC
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	przedstawione informacje dotyczące refundacji dupilumabu w 2022 roku nie są spójne z danymi NFZ będącymi w dyspozycji Agencji Wnioskodawca na podstawie danych z pierwszego półrocza wskazał 89 pacjentów, dane z pełnego roku wskazują na refundację u 353 pacjentów.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	oszacowania wnioskodawcy są spójne z danymi na wniosku pokrywając każdy z możliwych wariantów
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	lek wydawany bezpłatnie
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	istniejąca grupa limitowa
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	NIE	przeprowadzono analizę wrażliwości, jednak przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były ograniczone szczegóły w rozdziale 6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB i/lub uzupełnieniu analiz.

Wnioskodawca wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet zwraca uwagę przeprowadzone badanie rynku oraz wykorzystanie danych literaturowych, które mogą mieć ograniczenia. W analizie przyjęto uproszczone cykle roczne. Przyjęcie takiego oszacowania nie uwzględnia stopniowego wchodzenia chorych do leczenia, naliczając pełne roczne koszty leczenia.

Według analityków Agencji, zasadniczo głównym ograniczeniem jest sposób określenia populacji docelowej. Przeprowadzenie badania rynku wypełnia co prawda zasady rzetelnego prowadzenia oszacowań i prognoz jednakże ze względu na brak możliwości krzyżowej weryfikacji wyników z danymi systemowymi potencjalnie wiąże się z licznymi ograniczeniami. Wyniki badania rynku przeprowadzonego na podstawie analizy baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wskazały na odmienną strukturę populacji potwierdzając jednak część wyników. Populacja oszacowana przez wnioskodawcę jest najprawdopodobniej zawyżona i jest to podejście konserwatywne. Wnioskodawca nie przeprowadził właściwego metodologicznie badania rzeczywistego rynku substancji stosowanych w analizowanym wskazaniu, ekstrapolacja danych z innego wskazania może być ograniczona (szczególnie mając na uwadze problem zdrowotny [redacted] w porównaniu do zapalenia zatok przynosowych z polipami i projektowanym wejściem pierwszej substancji czynnej). Średnie koszty przyjęte przez wnioskodawcę w modelu nie odzwierciedlają rzeczywistych kosztów już ponoszonych przez płatnika – wyższa wycena operacji, wyższa wycena świadczeń nielekowych.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające 21 alternatywnych scenariuszy. Względem analizy podstawowej wydatki inkrementalne wahają się od zmniejszenia o [redacted] do zwiększenia o [redacted] w wariancie zakładającym odpowiednio mniejszy oraz większy [redacted].

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała pewne ograniczenia, które w ograniczony sposób wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

Wnioskodawca złożył propozycję polegającą na

. W wyniku zastosowania przedstawionego w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązania płatnik publiczny mógłby zaoszczędzić w analizowanym horyzoncie czasowym.

Należy wskazać, że nie jest to właściwe rozwiązanie ze względu na fakt, że od 1 września do powszechnej refundacji wszedł produkt leczniczy Bekemv, czyli pierwszy odpowiednik dla ekulizumabu.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Minister Zdrowia zwrócił się z dodatkową prośbą o ocenę, czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego” uzgodnionego programu lekowego są wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu, a jeśli nie, to wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.

W zaproponowanym programie lekowym ocenę skuteczności leczenia (po 24 tygodniach, a następnie nie rzadziej niż raz na 4 miesiące) oparto o poniższe kryteria tj.:

- a) redukcja wielkości polipów nosa na podstawie skali NPS (obniżenie wyniku w skali NPS o  $\geq 1$  pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia dupilumabem)),
- b) poprawa jakości życia na podstawie skali SNOT-22 (obniżenie wyniku w skali SNOT-22 o  $\geq 8,9$  pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia dupilumabem)),
- c) redukcja zapotrzebowania na kortykosteroidy ogólnoustrojowe,
- d) zmniejszenie wpływu chorób współistniejących;

przy czym brak skuteczności jest rozumiany jako niespełnienie przynajmniej jednego z ww. kryteriów.

Kryteria opisane w pkt. a) oraz b) a także wskazane dla nich minimalne różnice kliniczne są zgodne z aktualnymi wytycznymi, badaniami klinicznymi oraz opiniami ekspertów.

Natomiast kryteria opisane pkt. c) oraz d) mogą budzić pewne wątpliwości. Oba są zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi, jednak nie został określony stopień redukcji zarówno zapotrzebowania, jak i wpływu chorób współistniejących. *Mogą być więc traktowane w praktyce subiektywnie. Nie będą one dotyczyć również wszystkich chorych, gdyż część z pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego może nie musieć stosować kortykosteroidów ogólnoustrojowych (bądź przy włączaniu mieć do nich przeciwwskazania). Analogicznie można odnieść się do wpływu chorób współistniejących, które nie muszą istnieć u wszystkich kwalifikujących się do programu chorych.*

Agencja zwraca uwagę, że monitorowanie zużycia kortykosteroidów może być parametrem oceny skuteczności pod warunkiem, że zostaną monitorowane wyłącznie kortykosteroidy zlecane do stosowania w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych. Jak wykazano w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie analizy baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ u pacjentów z populacji docelowej wykazano wykorzystanie zarówno kortykosteroidów do stosowania miejscowego w podaniu donosowym jak i do stosowania ogólnego w postaciach stałych. Na podstawie komunikatu LEK, który jest bazą refundacji aptecznej NFZ, nie ma możliwości jednoznacznego określenia w jakim wskazaniu została wydana preskrypcja danego leku → żaden atrybut bazy nie pozwala na odniesienie do wskazania. Co więcej kortykosteroidy do stosowania ogólnego są refundowane we wszystkich wskazaniach rejestracyjnych, a analiza aktualnych ChPL wykorzystywanych produktów wykazała brak jednoznacznego wskazania do stosowania określonego jako przewlekłe zapalenie zatok przynosowych.

W opinii Agencji niejasne pozostaje raportowanie zmniejszenia wpływu chorób współistniejących. W związku z przeprowadzoną analizą rzeczywistej praktyki, wykazano że pacjenci z analizowanej populacji charakteryzują się wielochorobowością o czym świadczą:

- znaczne obciążenia generowane przez świadczenia rehabilitacyjne i leczenie szpitalne;
- refundacja produktów leczniczych stosowanych w leczeniu niezakaźnych, cywilizacyjnych chorób przewlekłych, rozumianych jako cukrzyca, nadciśnienie, dna moczanowa.

**Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się, że brak jest przesłanek do wnioskowania przyczynowo-skutkowego o związku skutecznego leczenia ciężkiego, przewlekłego zapalenia zatok przynosowych a przebiegiem chorób współistniejących takich jak cukrzyca.**

Zgodnie z wytycznymi EPOS/EUFOREA 2023 ocenę skuteczności należy przeprowadzić po 6 miesiącach, następnie po 12 miesiącach (czyli rzadziej, niż wskazano w projekcie programu lekowego).

Dodatkowo, w zaleceniach klinicznych EPOS/EUFOREA 2023 przy kwalifikacji pacjentów do leczenia biologicznego należy uwzględnić wystąpienie anosmii potwierdzonej badaniem węchu oraz rozpoznanie współistniejącej astmy wymagającej regularnego stosowania wziewnych GKS. Tym samym w ocenie skuteczności wymienia się kryterium poprawy węchu oraz zmniejszenie wpływu na choroby współtowarzyszące.

Co istotne, odstawienie leczenia biologicznego wg EPOS/EUFOREA 2023 powinno mieć miejsce w przypadku braku odpowiedzi we wszystkich kategoriach oceny skuteczności, natomiast projekt programu lekowego jest

bardziej rygorystyczny, ponieważ wykluczenie z programu ma miejsce w przypadku niespełnienia przynajmniej jednego z kryteriów oceny skuteczności.

**Tabela 29. Podsumowanie różnic między projektem programu lekowego a wytycznymi EPOS/EUFOREA 2023**

Projekt programu lekowego	Wytyczne EPOS/EUFOREA 2023	Komentarz/uwagi ekspertów
<p><b>Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający <u>łącznie kryteria</u>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>potwierdzone zapalenie typu 2: tkankowa eozynofilia <math>\geq 10</math>/wpw lub eozynofilia we krwi <math>\geq 250</math>, lub IgE całkowite <math>\geq 100</math>;</li> <li>ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych: <ol style="list-style-type: none"> <li>obustronne polipy nosa (potwierdzone badaniem endoskopowym) – wynik w skali NPS <math>\geq 5</math>,</li> <li>wynik w skali SNOT-22 <math>\geq 40</math>;</li> </ol> </li> <li>brak kontroli choroby stwierdzonej przez lekarza prowadzącego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub przeciwwskazania do ich zastosowania (zgodnie z zaleceniami EUFOREA 2021);</li> <li><u>co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych</u> udokumentowane w wywiadzie (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazania do operacji;</li> <li>adekwatna wydolność narządowa (...);</li> <li>nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii (...);</li> <li>brak przeciwwskazań do stosowania leku;</li> <li>wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.</li> </ol>	<p>Leczenie biologiczne u pacjenta z uogólnionym PZZP typu 2, który przeszedł operację zatok przynosowych lub ma przeciwwskazania do leczenia operacyjnego po spełnieniu <u>3 spośród poniższych parametrów</u>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>CRS typu 2 (eozynofilia tkankowa <math>\geq 10</math>/HPF lub eozynofilia we krwi <math>\geq 150</math> lub całkowite IgE <math>\geq 100</math>);</li> <li>konieczność zastosowania co najmniej dwóch kursów GKS ogólnoustrojowo lub długotrwałe (&gt;3 miesięcy) stosowanie małych dawek GSK ogólnoustrojowo lub przeciwwskazania do stosowania GKS ogólnoustrojowo;</li> <li>znacznie upośledzona jakość życia (SNOT-22 <math>\geq 40</math>);</li> <li>utrata węchu potwierdzona badaniem;</li> <li>rozpoznanie współistniejącej astmy wymagającej regularnego stosowania wziewnych GKS.</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W aktualizacji wytycznych obniżono wymagany poziom eozynofilii we krwi do powyżej 150 (tj. zmieniono względem wytycznych EPOS 2020 z 250 eozynofilii).</li> <li>Kwalifikacja do programu lekowego wymaga udokumentowania co najmniej 2 zabiegów chirurgicznych zatok przynosowych, co nie odzwierciedlenia w wytycznych oraz badaniu klinicznym, w których nie określono wymaganej liczby przeprowadzonych zabiegów chirurgicznych.</li> <li>Wg wytycznych leczenie biologiczne jest wskazane u pacjentów z min. utratą węchu potwierdzoną badaniem oraz rozpoznaniem współistniejącej astmy wymagającej regularnego stosowania wziewnych GKS, co nie zostało uwzględnione w kryteriach włączenia do programu lekowego.</li> <li>dr hab. n. med. Marcin Kurowski KW w dz. alergologii: Proponowałbym rozważenie jako kryterium włączenia jednej zamiast dwóch polipektomii. Nawrót polipów i spełnienie pozostałych kryteriów włączenia po pierwszej polipektomii uzasadnia włączenie leczenia biologicznego i stanowi dowód aktywnego zapalenia typu 2. Kolejna polipektomia to koszty dla płatnika, związane z hospitalizacją, zabiegiem, absencją chorobową, leczeniem powłok.</li> </ul>
<p><b>Kryteria wyłączenia w zakresie oceny skuteczności:</b></p> <p>brak skuteczności, ocenianej zgodnie z harmonogramem monitorowania skuteczności leczenia pacjenta, rozumianej jako niespełnienie przynajmniej jednego z kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>obniżenie wyniku w skali NPS o <math>\geq 1</math> pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia dupilumabem),</li> <li>obniżenie wyniku w skali SNOT-22 o <math>\geq 8,9</math> pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia dupilumabem),</li> <li>redukcji zapotrzebowania na kortykosteroidy ogólnoustrojowe,</li> <li>zmniejszenia wpływu chorób współistniejących;</li> </ol>	<p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna mieć miejsce po 6 miesiącach i obejmuje 5 kryteriów, tj.:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>zmniejszenie wielkości polipów, (spadek w skali NPS o <math>\geq 1</math> pkt w badaniu endoskopowym),</li> <li>poprawa jakości życia wg SNOT-22 (spadek o 8,9),</li> <li>zmniejszenie zapotrzebowania na leczenie doustnymi GKS,</li> <li>poprawa węchu,</li> <li>zmniejszenie wpływu na choroby współtowarzyszące.</li> </ol> <p>Przy braku poprawy wszystkich powyższych parametrów należy przerwać leczenie danym lekiem i rozważyć leczenie operacyjne lub wybrać inny lek biologiczny.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W wytycznych klinicznych, a także w badaniu klinicznym dot. wnioskowanego leku w ocenie skuteczności uwzględniono także poprawę węchu.</li> <li>W programie lekowym brak skuteczności to niespełnienie 1 z 4 kryteriów. Wg wytycznych brak skuteczności to niespełnienie wszystkich z 5 kryteriów.</li> </ul>
<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p> <p>Po 24 tygodniach (+/- 14 dni), a następnie nie rzadziej niż raz na 4 miesiące.</p>	<p>Ocena skuteczności po 6 miesiącach, następnie po 12 miesiącach.</p>	<p>rozbieżność w zakresie harmonogramu kolejnych ocen skuteczności.</p>

**prof. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowa w dz. alergologii**

Dot. badania przy kwalifikacji do programu „Tomografia komputerowa zatok – do rozważenia jako badanie obiektywizujące stan pacjenta”.

„W mojej ocenie ten program lekowy jest skomplikowany. W ośrodkach potencjalnie realizujących program musi być stworzona możliwość opieki koordynowanej, w której opiekę nad pacjentem będzie prowadził laryngolog i alergolog. Dotychczasowo prowadzone dyskusje wskazują na kilka istotnych rozbieżności w podejściu do pacjentów z PZZPzPN. Z perspektywy alergologa trudno będzie ocenić skuteczność leczenia operacyjnego, zastosowane techniki, kwalifikacje do zabiegu. Do dyskusji pozostaje temat braku zgody pacjenta na leczenie operacyjne. Myślę natomiast, że kwestia oceny endotypu, fenotypu, współchorobowości, stosowania leczenia biologicznego, jego bezpieczeństwa może być w gestii alergologa. Kompleksowa ocena powinna być podejmowana wspólnie – interdyscyplinarnie. Poddaję pod rozważenie Pana Ministra stworzenie Zespołu Koordynacyjnego dla realizacji tego programu”.

**dr Marcin Kurowski, konsultant wojewódzki w dz. KW w dz. alergologii**

„Odnośnie monitorowania leczenia: wskazane doprecyzowanie czy ocena NPS w punkcie kontrolnym wymaga endoskopii. Wymóg endoskopii także na punkcie kontrolnym (a nie tylko podczas włączania) ograniczy stosowanie wnioskowanego programu lekowego do ośrodków laryngologicznych. Moim zdaniem, tacy pacjenci mogliby być leczeni w ramach programu lekowego także przez alergologów (ze względu na wspomniane współistnienie polipów z astmą oraz nadwrażliwością na NLPZ) - we współpracy z laryngologami na początkowym etapie kwalifikacji”.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Dupixent (dupilumab) w leczeniu atopowego zapalenia skóry przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <https://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/> oraz <https://www.pcodr.ca>
- Francja – <https://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.08.2023 przy zastosowaniu słów kluczowych „Dupixent” oraz „dupilumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2020, G-BA 2020) oraz informacje z 3 krajów (Wielka Brytania, Walia, Szkocja) dotyczące braku możliwości oceny leku z powodu odmowy złożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny (brak możliwości zapewnienia efektywności kosztowej leku). W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły.

Tabela 30. Rekomendacje refundacyjne dla Dupixent (dupilumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2021 (Francja)</b>	Dorośli chorzy z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP)	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Biorąc pod uwagę wszystkie przedstawione dowody, Komitet uważa, że korzyści kliniczne ze stosowania produktu leczniczego Dupixent jako terapii uzupełniającej kortykosteroidami donosowymi w leczeniu dorosłych z CRSwNP, u których leczenie kortykosteroidami 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 kortykosteroidami donosowymi w leczeniu osób dorosłych z CRSwNP, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i leczenie operacyjne nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby. Jednakże Komitet ds. Przejrzystości uważa, że produkt leczniczy Dupixent zapewnia niewiekłą kliniczną wartość dodaną (CAV IV) w leczeniu CRSwNP u chorych niewystarczająco kontrolowanych przez leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i zabiegiem chirurgicznym.
<b>G-Ba 2021 (Niemcy)</b>	Dorośli chorzy z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP)	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Dupilumab został zatwierdzony w ocenianym wskazaniu. Dla dorosłych pacjentów z ciężkim CRSwNP, u których leczenie ogólnoustrojowe kortykosteroidami i (lub) leczenie chirurgiczne nie zapewnia odpowiedniej kontroli choroby, istnieją przesłanki wskazujące na znaczną dodatkową korzyść ze stosowania dupilumabu jako dodatku do donosowych kortykosteroidów w porównaniu z furoinianometazonem.
<b>NICE 2020 (Wielka Brytania)</b>	Leczenie przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa	Nie wydano rekomendacji ze względu na fakt niezłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.
<b>SMC 2020 (Szkocja)</b>		
<b>AWMSG 2020 (Walia)</b>		

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 31. Warunki finansowania wnioskowanego leku Dupixent w UE i EFTA

Państwo	Dostępność w obrocie	Refundacja	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Włochy	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Dupixent w ocenianym wskazaniu jest finansowany



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 03.07.2023 r., znak PLR.4500.2420.2022.19.RBO, PLR.4500.544.2023.12.RBO (data wpływu do AOTMiT 03.07.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, GTIN 05909991341435,
- Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 mg (150 mg/ml), 2 wstrzykiwacze 2 ml, GTIN 05909991490614,

we ramach programu lekowego:

„Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21 lipca 2023 r., znak OT.423.1.29.2023.4.MRd. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 1.08.2023 r.

### Problem zdrowotny

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (z polipami nosa lub bez polipów) u dorosłych definiuje się jako występowanie 2 lub więcej spośród wymienionych poniżej objawów, z których jednym powinna być niedrożność nosa lub katar (przedni lub tylny): niedrożność nosa, katar (przedni/tylny), ból/uczucie rozpierania twarzy, upośledzenie/utrata węchu trwające powyżej 12 tygodni, potwierdzone w konsultacji telefonicznej lub w bezpośredniej rozmowie. Wywiad powinien uwzględniać objawy alergii (tj. kichanie, wodnisty wyciek z nosa, świąd nosa i oczu z łzawieniem).

Choroby takie jak: atopowe zapalenie skóry, astma, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa oraz eozynofilowe zapalenie przełyku mają wspólny patomechanizm – tzw. zapalenie typu 2. W praktyce klinicznej ten wspólny patomechanizm zapalny pozwala zaobserwować współistnienie wymienionych schorzeń. Istnieje wyraźny związek pomiędzy współwystępowaniem PZZPzPN i astmą. Około 48–66% dorosłych pacjentów z PZZPzPN cierpi również na astmę.

Dotychczasowe leczenie chorych z PZZPzPN oparte było na leczeniu zachowawczym – przede wszystkim przewlekłym stosowaniu donosowych lub doustnych leków przeciwzapalnych (glikokortykosteroidów) i płukaniu jamy nosa 0,9% roztworami NaCl oraz leczeniu operacyjnym. Pomimo dostępności coraz skuteczniejszych i bezpiecznych donosowych glikokortykosteroidów oraz stałym doskonaleniu technik operacyjnych, u części chorych nie uzyskujemy zadowalających efektów terapii.

Trudne do leczenia zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych rozpoznaje się u pacjentów, u których dolegliwości utrzymują się pomimo przeprowadzenia zalecanego leczenia zachowawczego lub operacyjnego. U większości pacjentów z PZZP można uzyskać odpowiednią kontrolę dolegliwości. Jednak istnieje grupa pacjentów, w której pomimo zastosowania wszystkich możliwych terapii zachowawczych lub leczenia chirurgicznego nadal utrzymują się dolegliwości.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wnioskodawca wskazał najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Wybór prawidłowy.

### Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Analiza zawartości baz sprawozdawczo-rozliczeniowych płatnika publicznego, rozumiana jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach powszechnego systemu opieki zdrowotnej w Polsce, wykazała, że potencjalna populacja z przewlekłym zapaleniem zatok może sięgać 2,5 mln pacjentów. Należy wskazać, że populacja dorosłych była dominująca i ogółem wyniosła 88% tychże pacjentów. Zweryfikowano również zaawansowanie procesu chorobowego i ciężkości na podstawie realizacji recept na kortykosterydy do stosowania ogólnego. W tym miejscu analitycy Agencji pragną podkreślić, że ze względu na konstrukcję recepty nie ma możliwości jednoznacznego powiązania realizowanego produktu leczniczego w konkretnym wskazaniu terapeutycznym. W związku z powyższym oszacowania mają charakter konserwatywny predysponując do

identyfikacji szerszej populacji. Spośród 2,2 mln dorosłych pacjentów kortykosterydy były stosowane u 30%. W ostatnim kroku zidentyfikowano liczbę pacjentów ze sprawozdana procedurą polegającą na chirurgicznej interwencji w obrębie zatok przynosowych. Wykazano, że zaledwie 10% spośród pacjentów stosujących sterydoterapię ogólnoustrojową zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego a następnie sprawozdano jego przeprowadzenie. Szacunki końcowe przedstawiono dla znacznie ograniczonej populacji pacjentów, gdzie jako warunek było sprawozdanie z przeprowadzonych dwóch zabiegów operacyjnych zidentyfikowanych w poprzednim kroku. Ogólnie u 34% (20 861) pacjentów wykonano więcej niż jeden, czyli co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne w zakresie zatok przynosowych, charakterystycznych dla leczenia zaawansowanej postaci przewlekłego zapalenia zatok przynosowych.

Wykazano, że interwencje chirurgiczne dotyczyły średnio 6% pacjentów leczonych kortykosteroidami do stosowania ogólnego po leczeniu kortykosteroidami do stosowania miejscowego w podaniu donosowym. Wykazano tendencję zmniejszającego się udziału takich pacjentów, jeszcze w 2014 roku operacje przeprowadzono u niemal 8% pacjentów, w 2022 roku udział ten spadł do 5%. Najczęściej wykonywanymi procedurami były: operacje otwarcia komórek sitowych, operacje otwarcia wielu zatok oraz resekcje polipów.

Mając na uwadze rzeczywiste dane sprawozdawcze powszechnego systemu opieki zdrowotnej pacjenci w 2/3 przypadków byli operowani wyłącznie raz w okresie obserwacji. Drugą operację odnotowano u 22% wszystkich pacjentów, kolejną u niespełna 12%. Maksymalnie zaobserwowano jeden przypadek pacjenta operowanego 17 razy.

### Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił wyniki bezpośredniego porównania dupilumabu dodanego do standardowej terapii z placebo dodanym do standardowej terapii z badań SINUS-24 i SINUS-52. Były to wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badania III fazy przeprowadzone u pacjentów z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, po co najmniej 1 zabiegu chirurgicznym. W badaniu SINUS-24 pacjenci otrzymywali dupilumab w dawce 300mg co 2 tygodnie, okres obserwacji wynosił 24 tyg. W badaniu SINUS-52 wszyscy pacjenci otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg przez 24 tygodnie, a następnie część pacjentów otrzymywała dupilumab nadal co 2 tygodnie, a część pacjentów co 4 tygodnie, aż do 52 tygodnia (całkowity okres obserwacji).

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w obu badaniach była obustronna ocena polipów nosa w skali NPS oraz ocena przekrwienia i niedrożności nosa (NC) po 24 tyg. Dodanie dupilumabu do terapii standardowej przyniosło IS korzyści dla pacjentów w porównaniu z placebo dodanym do terapii standardowej (w zakresie NPS średnia zmiana względem placebo [MD (95%CI)] wyniosła -1,89 (-1,91; -1,87),  $p < 0,001$ , a w zakresie NC: MD (95% CI) = -0,88 (-0,89; -0,87),  $p < 0,001$ ).

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: wynik tomografii komputerowej zatok w skali Lund-Mackay, całkowita ocena objawów, wynik w teście identyfikacji zapachów UPSIT, ocena utraty węchu, wynik w skali SNOT-22, odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej ogólnoustrojowymi kortykosteroidami lub operacji chirurgicznej oraz ocena nasilenia astmy u pacjentów ze współistniejącą astmą: zmiana FEV1 i zmiana w skali ACQ-6 w stosunku do wartości wyjściowych. Dodanie dupilumabu do terapii standardowej u pacjentów z CRSwNP dawało IS korzyści w porównaniu z placebo dodanym do terapii standardowej w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych. Korzyść ze stosowania dupilumabu była istotna klinicznie.

Analiza post-hoc z badań klinicznych SINUS-24 i SINUS-52 mająca na celu ocenę wpływu liczby wcześniejszych zabiegów chirurgicznych i czasu, jaki upłynął od ostatniej operacji (Hopkins 2021) wykazała, że dupilumab był IS lepszy niż placebo we wszystkich ocenianych punktach końcowych, niezależnie od liczby wcześniejszych zabiegów chirurgicznych i czasu, jaki upłynął od ostatniej operacji (liczba zabiegów i czas, jaki upłynął od ostatniego zabiegu nie miały wpływu na skuteczność dupilumabu).

### Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o wyniki badań SINUS-24 i SINUS-52.

Nie odnotowano IS różnic w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy grupami dla kluczowych punktów końcowych: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związane z leczeniem, jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądanego związane z leczeniem, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego prowadzące do przerwania terapii. W żadnej z grup badanych w ww. badaniach nie wystąpiło zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu.

Wnioskodawca przedstawił bardzo szczegółową analizę bezpieczeństwa, uwzględniającą poszczególne podgrupy. AKL Dla większości ocenianych punktów końcowych nie odnotowano IS różnic, ale w niektórych podgrupach u pacjentów leczonych dupilumabem IS rzadziej niż u pacjentów otrzymujących placebo wystąpiły oceniane zdarzenia niepożądane: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem

u pacjentów ze współistniejącą astmą, nasilenie polipów nosa i nasilenie astmy w prawie wszystkich ocenianych podgrupach podgrupach, dodatkowo u części chorych leczonych dupilumabem IS rzadziej występowało zapalenie oskrzeli i ostre zapalenie zatok.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI) w grupie leczonej dupilumabem wyniosła 2,7%, a w grupie otrzymującej placebo 3,9%. W zakresie wszystkich ocenianych AESI obie terapie były porównywalne (brak IS różnic).

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów porównującą stosowanie dupilumabu (DUPI) jako terapii dodanej do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) ze stosowaniem samego najlepszego leczenia wspomagającego.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DUPI + BSC w miejsce BSC jest

Aktualna wysokość proggu użyteczności kosztowej to 175 926 zł.

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku Dupixent, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w analizie podstawowej, jest równy wysokości proggu<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Wnioskowana cena zbytu netto wynosi

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanym komparatorem, zatem nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano m.in.

Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Uwagę zwraca fakt, że w scenariuszu istniejącym średni koszt leczenia pacjenta z ciężkim, przewlekłym zapaleniem nosa z polipami wyniósł zł. Bazując na rzeczywistych danych sprawozdawczych z ostatniego w pełni sprawozdanego 2022 roku średnie koszty wyniosły 1 195,81 zł z tytułu porad ambulatoryjnych, 6 796,83 zł z tytułu zabiegów chirurgicznych w zakresie nosa i zatok przynosowych, 28,38 zł na stosowanie kortykosteroidów donosowych oraz 33,51 zł na kortykosteroidy do stosowania ogólnego.

Objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent w ramach wnioskowanego wskazania w nowym programie lekowym, spowoduje, że po uwzględnieniu wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno w pierwszym roku analizy oraz w roku kolejnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Dupixent, wynosi kolejno i .

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające 21 alternatywnych scenariuszy. Względem analizy podstawowej wydatki inkrementalne wahają się od zmniejszenia o do zwiększenia o w wariantach zakładającym odpowiednio mniejszy oraz większy .

Według analityków Agencji, zasadniczo głównym ograniczeniem jest sposób określenia populacji docelowej. Przeprowadzenie badania rynku wypełnia co prawda zasady rzetelnego prowadzenia oszacowań i prognoz jednakże ze względu na brak możliwości krzyżowej weryfikacji wyników z danymi systemowymi potencjalnie wiąże się z licznymi ograniczeniami. Wyniki badania rynku przeprowadzonego na podstawie analizy baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wskazały na odmienną strukturę populacji potwierdzając jednak część wyników. Populacja oszacowana przez wnioskodawcę jest najprawdopodobniej zawyżona i jest to podejście konserwatywne. Wnioskodawca nie przeprowadził właściwego metodologicznie badania rzeczywistego rynku substancji stosowanych w analizowanym wskazaniu, ekstrapolacja danych z innego wskazania może być ograniczona (szczególnie mając na uwadze problem zdrowotny w porównaniu do zapalenia zatok przynosowych z polipami i projektowanym wejściem pierwszej substancji czynnej). Średnie koszty przyjęte przez wnioskodawcę w modelu nie odzwierciedlają rzeczywistych kosztów już ponoszonych przez płatnika – wyższa wycena operacji, wyższa wycena świadczeń nielekowych.

<sup>2</sup> 175 926 zł

## Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2020, G-BA 2020) oraz informacje z 3 krajów (Wielka Brytania, Walia, Szkocja) dotyczące braku możliwości oceny leku z powodu odmowy złożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny (brak możliwości zapewnienia efektywności kosztowej leku).

### Uwagi do programu lekowego

Agencja zwraca uwagę, że monitorowanie zużycia kortykosteroidów może być parametrem oceny skuteczności pod warunkiem, że zostaną monitorowane wyłącznie kortykosteroidy zlecane do stosowania w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych. Jak wykazano w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie analizy baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ u pacjentów z populacji docelowej wykazano wykorzystanie zarówno kortykosteroidów do stosowania miejscowego w podaniu donosowym jak i do stosowania ogólnego w postaciach stałych. Na podstawie komunikatu LEK, który jest bazą refundacji aptecznej NFZ nie ma możliwości jednoznacznego określenia w jakim wskazaniu została wydana preskrypcja danego leku → żaden atrybut bazy nie pozwala na odniesienie do wskazania. Co więcej kortykosteroidy do stosowania ogólnego są refundowane we wszystkich wskazaniach rejestracyjnych, a analiza aktualnych ChPL wykorzystywanych produktów wykazała brak jednoznacznego wskazania do stosowania określonego jako przewlekłe zapalenie zatok przynosowych.

W opinii Agencji niejasne pozostaje raportowanie zmniejszenia wpływu chorób współistniejących. W związku z przeprowadzoną analizą rzeczywistej praktyki, wykazano że pacjenci z analizowanej populacji charakteryzują się wielochorobowością o czym świadczą:

- znaczne obciążenia generowane przez świadczenia rehabilitacyjne i leczenie szpitalne;
- refundacja produktów leczniczych stosowanych w leczeniu niezakaźnych, cywilizacyjnych chorób przewlekłych, rozumianych jako cukrzyca, nadciśnienie, dna moczanowa.

**Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się, że brak jest przesłanek do wnioskowania przyczynowo-skutkowego o związku skutecznego leczenia ciężkiego, przewlekłego zapalenia zatok przynosowych a przebiegiem chorób współistniejących takich jak cukrzyca.**

Prof. Karina Jahnz-Różyk zwróciła się z prośbą o stworzenie Zespołu Koordynacyjnego dla realizacji tego programu przy ewentualnej pozytywnej decyzji refundacyjnej.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Przedstawione analizy były zgodne z wymaganiami minimalnymi.

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Przedstawione analizy były zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT z 2016 r.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Bachert 2019a** Bachert C., Han J.K., Desrosiers M. i in., 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, *Lancet* 2019, 394(10209):1638-1650
- Hopkins 2021** Hopkins C., Wagenmann M., Bachert C. i in., Efficacy of dupilumab in patients with a history of prior sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps, *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021, 11(7): 1087-1101
- Peters 2022** Peters AT, Soler ZM, Kern RC i in. Improvement in patient-reported "taste" and association with smell in dupilumab-treated patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps from the SINUS-24 and SINUS-52 trials. *Clin Exp Allergy.* 2022 Sep;52(9):1105-1109.
- Gevaert 2023** Gevaert P, Lee SE, Settignano RA i in. Dupilumab provides early and durable improvement of symptoms in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Transl Immunology.* 2023 Jan 27;12(1):e1433.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- EPOS 2020** Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., i in., European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 *Rhinology.* 2020 Suppl. 29: 1-464  
[https://www.rhinologyjournal.com/Documents/Supplements/supplement\\_29.pdf](https://www.rhinologyjournal.com/Documents/Supplements/supplement_29.pdf) (dostęp na dzień 25.08.2023)
- Zapalenie zatok przynosowych i polipy nosa. Wytyczne europejskie EPOS 2020 – cz. 2 - Wytyczne i zalecenia - Otolaryngologia - Medycyna Praktyczna dla lekarzy (mp.pl) <https://www.mp.pl/otolaryngologia/zalecenia/256850.zapalenie-zatok-przynosowych-i-polipy-nosa-wytyczne-europejskie-epos-2020-cz-2,1> (dostęp na dzień 25.08.2023)
- EPOS/EUFOREA 2023** Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, Conti D, De Corso E, Gevaert P, Scadding GK, Wagenmann 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. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology.* 2023 Jun 1;61(3):194-202
- Fokkens W.J., Lund V., Bachert C., i in., EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma, *Allergy*, 2019  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6972984/> (dostęp na dzień 25.08.2023)
- EUFOREA 2019/2021** EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management, *J Allergy Clin Immunol.* 2021, 147(1): 29-36  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674920316298?via%3Dihub> (dostęp na dzień 25.08.2023)
- G-Ba 2021** Justification to the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V Dupilumab (New Therapeutic Indication: Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps), 14.05.2020 [https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-6559/2020-05-14\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-505\\_TrG\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-6559/2020-05-14_AM-RL-XII_Dupilumab_D-505_TrG_EN.pdf) (dostęp na dzień 25.08.2023)
- HAS 2021** Haute Autorité de Santé, DUPIXENT (dupilumab) 300 mg solution for injection in pre-filled syringe and pen [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/dupixent\\_16092020\\_summary\\_ct18438.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/dupixent_16092020_summary_ct18438.pdf) (dostęp na dzień 25.08.2023)
- ICAR-RS 2021** Orlandi R., Kingdom T.T, Smith T.L. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021, *Int Forum Allergy Rhinol* 2021 Mar;11(3):213-739. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alr.21695>
- PTOChGSz/PTA 2023** Jurkiewicz D, Kupczyk M, Brożek-Mądry E, Rapiejko P. Leki biologiczne w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Otolaryngologów Chirurów Głowy i Szyi oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Otolaryngol Pol.* 2023 Apr 30;77(2):1-11. Polish.  
<https://otolaryngologypl.com/resources/html/article/details?id=609847&language=pl> (dostęp na dzień 25.08.2023)

### Pozostałe publikacje

- ChPL Dupixent** Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupilumab-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupilumab-epar-product-information_pl.pdf) (dostęp na dzień 25.08.2023)
- Bonini 2020** Bonini M, Di Paolo M, Bagnasco D, et al. Minimal clinically important difference for asthma endpoints: an expert consensus report. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 190137
- Raciborski 2021** Raciborski F., Arcimowicz M., Samoliński B. i in., Recorded prevalence of nasal polyps increases with age, *Adv Dermatol Allergol* 2021, XXXVIII (4): 682–688
- Smith 2019** Smith K.A., Orlandi R.R., Oakley G., i in., Long-term revision rates for endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(4):402-8

- Mendelsohn 2011** Mendelsohn D., Jeremic G., Wright E.D., i in., Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011 Mar;120(3):162-6
- De Corso 2022** De Corso E., Furneri G., Salsi D., i in., Cost–Utility Analysis of Dupilumab for the Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) in Italy, *J. Pers. Med.* 2022, 12, 951, 10.06.2022