

# Mepolizumab (Nucala<sup>®</sup>) w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2023

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest Sp. z o.o.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

GSK Services Sp. z o.o.  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznań

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	3
Streszczenie .....	5
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>8</b>
<b>2 Problem zdrowotny .....</b>	<b>9</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	9
2.2 Etiologia i patogenezę .....	10
2.3 Rozpoznawanie .....	11
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	12
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	13
2.6 Aktualne postępowanie medyczne .....	17
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
2.8 Wybór populacji docelowej .....	22
<b>3 Interwencja .....</b>	<b>23</b>
3.1 Charakterystyka interwencji .....	23
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	24
3.1.2 Zarejestrowane wskazania .....	24
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania .....	25
3.1.4 Mechanizm działania .....	25
3.1.5 Przedawkowanie .....	26
3.1.6 Działania niepożądane .....	26
3.1.7 Kompetencje personelu .....	28
3.2 Status refundacyjny w Polsce .....	28
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla mepolizumabu .....	29
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej dla mepolizumabu .....	30
3.5 Rekomendacje refundacyjne .....	30
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	30
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	38
<b>4 Technologie opcjonalne .....</b>	<b>41</b>
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania .....	41
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce .....	42
<b>5 Efekty zdrowotne .....</b>	<b>47</b>
<b>6 Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>50</b>
<b>7 Podsumowanie .....</b>	<b>51</b>
Spis rycin .....	53
Spis tabel .....	54
Bibliografia .....	55

---

# Wykaz skrótów i akronimów

AAAAI	<i>American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology</i>
AERD	zaostrzona aspiryną choroba układu oddechowego (ang. <i>aspirin exacerbated respiratory disease</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BRS	<i>British Rhinological Society</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CRS	przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok (ang. <i>chronic rhinosinusitis</i> )
CRSsNP	przewlekłe zapalenie zatok przynosowych bez polipów nosa (ang. <i>chronic rhinosinusitis without nasal polyposis</i> )
CRSwNP	przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i> )
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EPOS	<i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps</i>
ESS	endoskopowa operacja zatok (ang. <i>endoscopic sinus surgery</i> )
EUFOREA	Europejskie Forum Badań i Edukacji w Dziedzinie Alergii i Chorób Dróg Oddechowych (ang. <i>European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases</i> )
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GKS	Glikokortykosteroid(y)
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
ICAR-RS	Międzynarodowy konsensus w sprawie alergologii i rynologii: Zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (ang. <i>International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis</i> )
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
IgE	immunoglobulina E
INCS	donosowe kortykosteroidy (ang. <i>Intranasal corticosteroids</i> )
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N-ERD	nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for health and Care Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NPS	ocena polipów nosa (ang. <i>nasal polyp score</i> )
OZZP	ostre zapalenie zatok przynosowych
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i> )

POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SNOT-22	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>Sino-nasal Outcome Test-22</i> )
SoC	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i> )
SYNAPSE	akronim randomizowanego badania klinicznego
TK	tomografia komputerowa
UPSIT	test identyfikacji zapachu Uniwersytetu Pensylwanii (ang. <i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i> )
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )
ZZP	zapalenie zatok przynosowych

# Streszczenie

## Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych mepolizumabu (Nucala®) w leczeniu niekontrolowanego (pomimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa u dorosłych pacjentów, u których wykonano co najmniej 1 operację zatok przynosowych.

## Problem zdrowotny

**U dorosłych pacjentów, przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych** (z polipami nosa lub bez polipów) definiuje się jako występowanie dwóch lub więcej, spośród wymienionych objawów (trwające powyżej 12 tygodni), z których jednym powinna być niedrożność nosa lub katar (przedni lub tylny):

- niedrożność nosa
- katar (przedni/tylny)
- ból/uczucie rozpierania twarzy
- upośledzenie/utrata węchu.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok (ang. *chronic rhinosinusitis*, CRS) jest jednym z najczęstszych schorzeń występujących na świecie, które dotyka prawie 12% populacji dorosłych. Blisko 20% pacjentów z CRS ma polipy nosa.

**Trudne do leczenia zapalenie zatok przynosowych** rozpoznaje się u pacjentów, u których objawy utrzymują się pomimo zalecanego leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Większość chorych z CRS można odpowiednio kontrolować. Istnieje jednak grupa pacjentów, u których choroba utrzymuje się pomimo zastosowanych możliwych metod terapeutycznych. Za cierpiących na trudne do leczenia zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych należy uznać pacjentów, którzy nie osiągają akceptowalnego poziomu kontroli choroby pomimo odpowiedniego leczenia operacyjnego, leczenia glikokortykosteroidami (GKS) donosowymi oraz pomimo zastosowania dwóch krótkich terapii antybiotykiem lub glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi w ciągu ostatniego roku.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok jest złożonym procesem chorobowym składającym się z wielu wariantów choroby o różnym podłożu patofizjologicznym. Dotychczas zdefiniowane fenotypy nie wyjaśniają wszystkich komórkowych i molekularnych mechanizmów CRS. Identyfikacja fenotypów choroby jest istotnym procesem ze względu na fakt, że pacjenci różnią się od siebie pod względem zdolności do reagowania na operacje i stosowane leczenie, w tym kortykosteroidy lub leki biologiczne

## Epidemiologia

Zgodnie z danymi przedstawionymi w AWA Dupixent z 2023 roku, liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 wynosiła 2 175 114 osób w latach 2014 - 2022.

W latach 2008 - 2018, przeprowadzono w Polsce badanie epidemiologiczne mające na celu określenie chorobowości na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa. Odnotowana w badaniu chorobowość na CRSwNP w Polsce wynosiła 52,0 na 10 000 mieszkańców (64,6/10 000 dla mężczyzn, 40,2/10 000 dla kobiet). CRSwNP występowało znacznie częściej u pacjentów w wieku 55-59 lat (98,1/10000) i 75-79 lat (98,7/10 000). Wśród mężczyzn najwyższą częstość występowania odnotowano w grupie wiekowej 75-79 lat (164,3/10 000). Wśród kobiet częstość występowania była najwyższa w grupie wiekowej 55-59 lat (75,1/10 000).

Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, Europie, Ameryce Południowej, na Karaibach i w Chinach szacują częstość występowania CRS na 5-12% populacji ogólnej. CRSwNP stanowią ok. 20-30%

wszystkich przypadków CRS. Oszacowania wskazują, że chorobowość na CRSwNP we Francji wynosi około 2,1%, w Finlandii 4,3%, a w Chinach 1,1%.

## Metody leczenia

Leczenie CRSwNP obejmuje zarówno miejscowe aerozole steroidowe do nosa, jak i płukanie nosa solą fizjologiczną. Spraye sterydowe pomagają zmniejszyć rozmiar polipa i wpłynąć na złagodzenie objawów choroby. Są również bezpieczne do długotrwałego stosowania. Krótkie cykle doustnych steroidów mogą pomóc w zmniejszeniu polipów nosa i wpływają na redukcję objawów choroby, w tym poprawę węchu. Kortykosteroidy doustne należy stosować ostrożnie, biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Operacja zatok w celu usunięcia polipów jest opcją terapeutyczną w sytuacji, gdy polipy nosa nawracają, pomimo stosowania kortykosteroidów doustnych i/lub kortykosteroidów w sprayu.

Inne leki, które wykazały pewne korzyści w leczeniu polipów nosa, obejmują inhibitory leukotrienów, takie jak montelukast. Dodatkowo, w leczeniu stosuje się antybiotyki w sytuacji, gdy istnieje obawa rozwinęcia infekcji, chociaż nie ma wielu dowodów naukowych na ich skuteczność. W leczeniu CRSwNP stosuje się także leki biologiczne (dupilumab, mepolizumab i omalizumab). Wykazano, że podawanie leków biologicznych wpływa na zmniejszenie konieczności wykonania operacji i leczenia doustnymi steroidami.

## Sytuacja refundacyjna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r., preparat leczniczy Nucala® jest refundowany w ramach grupy limitowej „1167.0, Mepolizumab” w jednym programie lekowym - B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”.

## Schemat PICOS

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

- (P) populację docelową, którą stanowią pacjenci z niekontrolowanym (pomimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa, u których wykonano co najmniej 1 operację zatok przynosowych;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi mepolizumab (Nucala®) w dawce 100 mg podskórną;
- (C) komparatory, do których należy:
  - terapia standardowa (ang. *standard of care, SoC*);
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
  - z zakresu skuteczności klinicznej:
    - zmianę wyniku w skali NPS (ang. *nasal polyps score*; potwierdzony badaniem endoskopowym) i skali VAS (ang. *visual analog scale*) niedrożności nosa,
    - czas do wykonania pierwszej operacji nosa,
    - leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami,
    - zmianę wyniku w skali VAS:
      - dla objawów choroby,
      - dla niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty węchu (wynik złożony),
      - dla utraty węchu.

- w zakresie jakości życia:
  - zmianę wyniku specyficznej dla choroby skali SNOT-22 (ang. *Sino-Nasal Outcome Test*).
- w zakresie bezpieczeństwa:
  - zgony,
  - zdarzenia niepożądane,
  - ciężkie zdarzenia niepożądane,
  - reakcje ogólnoustrojowe i w miejscu podania.
- (S) typ badań, tj.:
  - randomizowane badania kliniczne,
  - badania wtórne,
  - oraz badania rzeczywistej praktyki klinicznej.



# 1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych mepolizumabu (Nucala®) w leczeniu niekontrolowanego (pomimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa u dorosłych pacjentów, u których wykonano co najmniej 1 operację zatok przynosowych.

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

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

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

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

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

U dorosłych pacjentów, przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (z polipami nosa lub bez polipów) definiuje się jako występowanie dwóch lub więcej, spośród wymienionych 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. Przeprowadzony z pacjentem wywiad powinien uwzględniać objawy alergii (tj. kichanie, wodnisty wyciek z nosa, świąd nosa i oczu z łzawieniem) (EPOS 2020).

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok (ang. *chronic rhinosinusitis*, CRS) jest jednym z najczęstszych schorzeń występujących na świecie, które dotyka prawie 12% populacji dorosłych. Blisko 20% pacjentów z CRS ma polipy nosa (AAAAI 2023; Ryc. 1).

Ryc. 1. Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami (AAAAI 2023).



**Polipy nosa** to miękkie i bezbolesne rozrosty tkanek o charakterze nienowotworowym, występujące w kształcie kropel wody lub uszypułowanych winogron. Wywodzą się z błony śluzowej wyścielającej przewody nosowe oraz zatoki przynosowe. Częstym miejscem występowania polipów jest kompleks ujściowo-przewodowy, czyli miejsce, gdzie zatoki przynosowe uchodzą do jamy nosa (MP 2018).

**Trudne do leczenia zapalenie zatok przynosowych** rozpoznaje się u pacjentów, u których objawy utrzymują się pomimo zalecanego leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Większość chorych z CRS można odpowiednio kontrolować. Istnieje jednak grupa pacjentów,

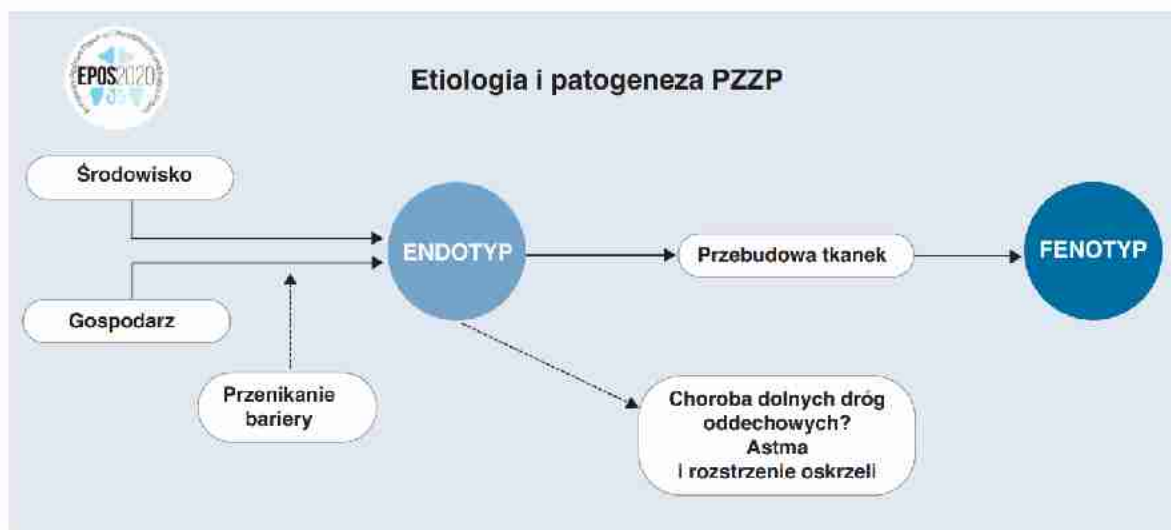
u których choroba utrzymuje się pomimo zastosowanych możliwych metod terapeutycznych. Za cierpiących na trudne do leczenia zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych należy uznać pacjentów, którzy nie osiągają akceptowalnego poziomu kontroli choroby pomimo odpowiedniego leczenia operacyjnego, leczenia glikokortykosteroidami (GKS) donosowymi oraz pomimo zastosowania dwóch krótkich terapii antybiotykiem lub glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi w ciągu ostatniego roku (EPOS 2020).

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok jest złożonym procesem chorobowym składającym się z wielu wariantów choroby o różnym podłożu patofizjologicznym. Dotychczas zdefiniowane fenotypy nie wyjaśniają wszystkich komórkowych i molekularnych mechanizmów CRS. Identyfikacja fenotypów choroby jest istotnym procesem ze względu na fakt, że pacjenci różnią się od siebie pod względem zdolności do reagowania na operacje i stosowane leczenie, w tym kortykosteroidy lub leki biologiczne (Tomassen 2016, Wei 2018).

## 2.2 Etiologia i patogeneza

Dotychczas wyróżniono dwie postaci przewlekłego zapalenia zatok przynosowych - postać z polipami nosa (ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP) oraz bez polipów nosa (ang. *chronic rhinosinusitis without nasal polyposis*, CRSsNP). Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok jest zespołem o wieloczynnikowej etiologii, wynikającej z nieprawidłowych interakcji między czynnikami środowiskowymi, a układem odpornościowym gospodarza. Przeprowadzone dotychczas badania na dużych populacjach nie dały jednoznacznej odpowiedzi, który z tych czynników można uznać za ważny. Na podstawie wyników badań skupiono się na zmianach tkankowych powodowanych przez te czynniki, niż na samych czynnikach (EPOS 2020; Ryc. 2).

Ryc. 2. Etiologia i patogeneza CRSwNP (EPOS 2020).



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 CRSwNP 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 składowymi (EPOS 2020).

## 2.3 Rozpoznawanie

**Tomografia komputerowa pozostaje złotym standardem w radiologicznej ocenie chorób rynologicznych, zwłaszcza przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (CRS).** 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 (EPOS 2020).

Rozpoznanie eozynofilowego przewlekłego zapalenia zatok przynosowych wymaga ilościowego określenia liczby eozynofiliów, tj. stwierdzenia ich liczby w polu widzenia (przy powiększeniu 400×), która wynosi u tych chorych  $\geq 10$  w polu widzenia (wpw). Następnie można podzielić pacjentów na tych, u których stwierdza się 10-100 eozynofiliów wpw w dwóch lub więcej polach, oraz tych z liczbą eozynofiliów  $>100$  wpw w dwóch lub więcej polach. Wielkość nacieków eozynofilowych oraz ogólne nasilenie reakcji zapalnej są ściśle związane z rokowaniem i ciężkością choroby (EPOS 2020).

**Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP) często wiąże się z innymi schorzeniami.** Ważne jest, aby rozpoznać i odpowiednio leczyć te schorzenia, ponieważ mogą one być poważnymi chorobami, a także wpływać na nasilenie choroby zatok (AAAAI 2023).

**Utrata węchu (anosmia) należy do głównych objawów przewlekłego zapalenia zatok przynosowych,** jednak może być spowodowana przez wiele innych chorób. Częstość występowania anosmii w populacji ogólnej szacuje się na 3-5%, natomiast częściową utratę węchu (hiposmia) na 15-25%. W CRS mechanizm prowadzący do uszkodzenia węchu jest dwojaki: zapalny bądź czysto mechaniczny, wynikający z blokady szczeliny węchowej, co wyjaśnia, dlaczego nie wszyscy pacjenci czerpią korzyści z samego chirurgicznego usunięcia polipów i dodatkowo wymagają późniejszego leczenia przeciwzapalnego. Leczenie utraty węchu związanej z CRS ma jednak dobre rokowanie, pod warunkiem że pacjent jest właściwie leczony, nawet jeśli poprawa ta nie zawsze jest długoterminowa (Landis 2006, Pfaar 2006, Hummel 2017).

Ból twarzy, będący jednym z głównych objawów CRS, także może występować w wielu innych schorzeniach. Jednak gdy jest on jedynym objawem, to rzadko jest wywołany przez CRS. Z tego powodu bólu twarzy, któremu nie towarzyszą inne dolegliwości lub nieprawidłowości, nie powinno się (pierwotnie) leczyć chirurgicznie (Jones 2005).

Choroby górnych dróg oddechowych często mają wspólne objawy, jak na przykład niedrożność nosa czy występowanie wydzieliny z nosa (katar przedni lub tylny), co utrudnia odróżnienie CRS od alergicznego lub niealergicznego nieżyty nosa na podstawie samych objawów. Dane z różnych badań wykazały, że współwystępowanie tych chorób przyczynia się do nakładania się informacji dotyczących rozpowszechnienia oraz nasilenia związanych

z nimi dolegliwości. Jednak z uwagi na mniejszą liczbę zmian zapalnych widocznych w obrazie tomografii komputerowej zatok przynosowych w alergicznym i niealergicznym nieżycie nosa w porównaniu z CRS, odpowiednia kombinacja objawów, obraz badania TK zatok przynosowych i wynik badania endoskopowego jamy nosa mogą łącznie wskazać właściwe rozpoznanie (Brook 2017).

Astma występuje u 26-56% pacjentów z CRSwNP. U podgrupy pacjentów z astmą i polipami nosa dochodzi do pogorszenia objawów ze strony nosa i/lub problemów z oddychaniem po spożyciu aspiryny lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Stan ten nazywany jest zaostroszoną aspiryną chorobą układu oddechowego (AERD) i dotyka około 10% pacjentów z CRSwNP. Pacjenci z AERD mają zwykle ciężką chorobę zatok i często trudną do kontrolowania astmę (AAAAI 2023).

## 2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Objawy przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok (CRS) mogą pojawić się gwałtownie, jako dolegliwości zakażenia górnych dróg oddechowych lub ujawniać się powoli, nawet przez kilka lat. **Można wyróżnić cztery główne objawy CRS u osób dorosłych:**

- niedrożność nosa,
- wydzielina z nosa (katar przedni lub tylni - ściekanie wydzieliny po tylnej ścianie nosa),
- ból lub uczucie rozpierania twarzy,
- upośledzenie lub utrata węchu (Świerczyńska-Kępa 2022).

Występujące objawy można podzielić na podmiotowe i przedmiotowe:

### 1. Objawy podmiotowe:

Główne	Dodatkowe
<p>Obecność <math>\geq 2</math> objawów klinicznych (z których jednym powinna być niedrożność nosa lub wydzielina z nosa):</p> <p>a) niedrożność nosa</p> <p>b) wydzielina z nosa (katar przedni lub tylni - ściekanie wydzieliny po tylnej ścianie nosa)</p> <p>c) ból lub uczucie rozpierania twarzy</p> <p>d) upośledzenie lub utrata węchu</p>	<p>a) uczucie drapania w gardle, chrypka i kaszel (spowodowane sptywaniem wydzieliny po tylnej ścianie gardła)</p> <p>b) ból głowy, gardła, ucha</p> <p>c) gorączka, złe samopoczucie</p> <p>d) przykry zapach z ust (częściej w zakażeniach zębopochodnych)</p> <p>e) zaburzenia smaku.</p>
<p>Stwierdzenie:</p> <p>a) w badaniu endoskopowym <math>\geq 1</math> z następujących: polipy w jamach nosa, śluzowopropna wydzielina pierwotnie w przewodzie nosowym środkowym, obrzęk błony śluzowej lub niedrożność nosa pierwotnie w przewodzie nosowym środkowym, i/lub</p> <p>b) w TK zatok przynosowych zmian błony śluzowej w obrębie kompleksu ujściowo-przewodowego lub zatok.</p>	

Polipy nosa u 1/3 chorych przebiegają bezobjawowo (dotyczy to wczesnej fazy choroby).

2. **Objawy przedmiotowe:** gorączka lub stan podgorączkowy (w OZZP lub zaostrzeniu CRS), zaczerwienienie i obrzęk błony śluzowej, wydzielina z nosa i na tylnej ścianie gardła, obrzęk powiek, tkliwość uciskowa okolicy chorej zatoki. Barwa wydzieliny z nosa ani gorączka nie różnicują etiologii wirusowej i bakteryjnej (Świerczyńska-Kępa 2022).

Pacjenci z CRS zgłaszają również inne objawy, do których należą między innymi: zmęczenie, złe samopoczucie, kaszel, zaburzenia snu, zawroty głowy, ból brzucha, dysfonia lub podrażnienia nosa lub gardła (Hamilos 2022).

**W naturalnym przebiegu zapalenia zatok przynosowych można wyróżnić:** zapalenie ostre zwykle ustępujące samoistnie (poprawa już po 48 h, całkowite ustąpienie w ciągu 7-10 dni; u 25% chorych objawy utrzymują się do 3 tyg.). Pogorszenie po 5 dniach trwania choroby lub utrzymywanie się objawów >10 dni może świadczyć o nadkażeniu bakteryjnym (występuje tylko w 0,5-2% przypadków). Bakteryjne ostre zapalenie zatok przynosowych w około 2/3 przypadków ustępuje samoistnie do 14 dni. CRS przebiega z okresami remisji i zaostrzeń, a całkowite ustąpienie zdarza się rzadko (Świerczyńska-Kępa 2022).

**Powikłania związane z ZPP to:**

- powikłania oczodołowe (60-80%; m.in. zapalenie tkanek oczodołu, ropień oczodołu; mogą spowodować uszkodzenie wzroku),
- wewnątrzczaszkowe (15-20%; zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ropień mózgu),
- zakrzepica zatoki jamistej (śmiertelność pomimo antybiotykoterapii ~30%),
- kostne (m.in. zapalenie kości i szpiku kostnego ścian zatoki) (Świerczyńska-Kępa 2022).

## 2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zgodnie z danymi przedstawionymi w AWA Dupixent z 2023 roku, liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 wynosiła 2 175 114 osób w latach 2014 - 2022 (AWA Dupixent; Tab. 1). Dane te otrzymano w wyniku analizy bazy SWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. Identyfikację populacji przeprowadzono na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjentów (anonimowych wersji numerów PESEL). Ze względu na duży zakres zbieranych danych, zakres analizowanych danych obejmuje okres od stycznia 2014 r. do grudnia 2022 r. Dane są prezentowane w standardzie bazy danych jako unikalny identyfikator pacjenta, zatem nie mają charakteru kumulacyjnego (AWA Dupixent 2023).

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 insuliny. Dołączono również informacje z bazy PROCEDURY, w której NFZ gromadzi

informacje dotyczące wykonanych procedur zgodnych z klasyfikacją ICD-9 (AWA Dupixent 2023).

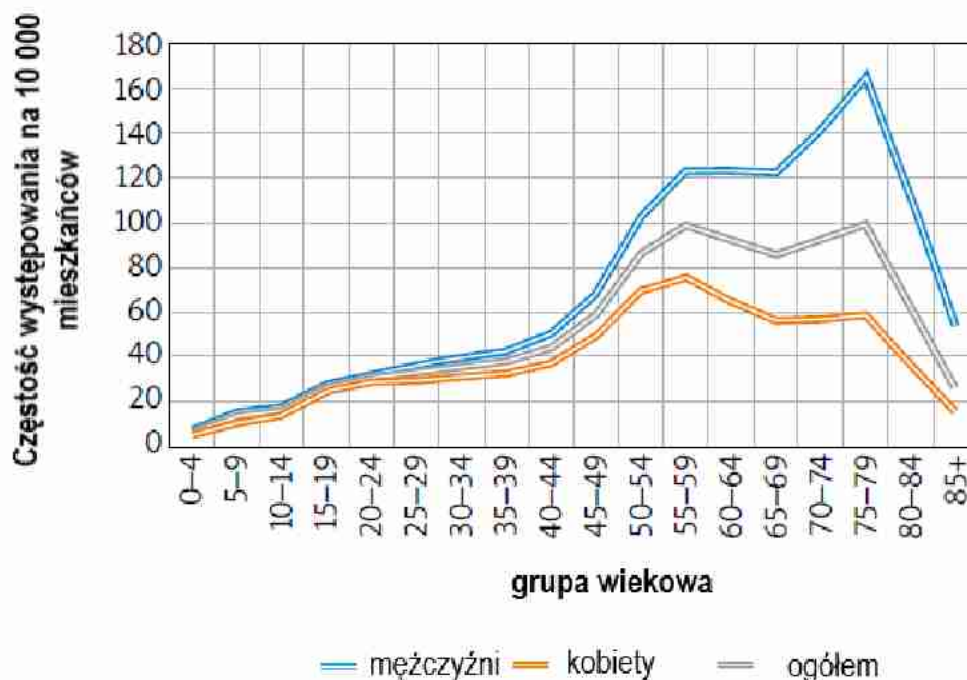
W dokumencie stanowiącym analizę problemu decyzyjnego ocenianego przez AOTMiT leku Metmin (mometazon) stosowanego do leczenia objawów sezonowego alergicznego nieżytku nosa lub całorocznego nieżytku nosa oraz do leczenia polipów nosa u dorosłych, znaleziono informację o polipach nosa w Polsce. Podaje się, że w Polsce występuje około 400 tysięcy przypadków polipów nosa. W 2000 roku odnotowano, że u 60% pacjentów z astmą i przewlekłym zapaleniem zatok zdiagnozowano polipy nosa (APD Metmin 2016).

W latach 2008 - 2018, przeprowadzono w Polsce badanie epidemiologiczne mające na celu określenie chorobowości na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa. W badaniu wykorzystano dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Baza danych NFZ zawiera dane o wszystkich pacjentach w Polsce, którzy otrzymali świadczenia opieki zdrowotnej związane z CRSwNP finansowane ze środków publicznych. W badaniu wyniki zestawiono z informacjami raportowanymi przez Główny Urząd Statystyczny (GUS), Narodowy Bank Polski (NBP) oraz Organizację Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD). Pacjenci z CRSwNP zostali zidentyfikowani na podstawie następujących kodów ICD-10: J33, J33.0, J33.1, J33.8, J33.9 (Raciborski 2021).

Odnotowana w badaniu chorobowość CRSwNP w Polsce wynosiła 52,0 na 10 000 mieszkańców (64,6/10 000 dla mężczyzn, 40,2/10 000 dla kobiet). CRSwNP występowało znacznie częściej u pacjentów w wieku 55-59 lat (98,1/10000) i 75-79 lat (98,7/10 000). Wśród mężczyzn najwyższą częstość występowania odnotowano w grupie wiekowej 75-79 lat (164,3/10 000). Wśród kobiet częstość występowania była najwyższa w grupie wiekowej 55-59 lat (75,1/10 000) (Raciborski 2021, Ryc. 3).



Ryc. 3. Częstość występowania polipów nosa w zależności od wieku w 2018 roku w Polsce (Raciborski 2021).



Szacunki dotyczące częstości występowania CRS na całym świecie różnią się znacznie, częściowo z powodu różnic w stosowanych kryteriach diagnostycznych (np. diagnoza oparta na objawach w porównaniu z uwzględnieniem obiektywnej rinoskopii lub wyników badań obrazowych). Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, Europie, Ameryce Południowej, na Karaibach i w Chinach szacują częstość występowania CRS na 5-12% populacji ogólnej. CRSwNP stanowią ok. 20-30% wszystkich przypadków CRS (Hamilos 2022). Nieco wyższe szacunki odnotowano w badaniach populacji Bliskiego Wschodu. Zauważono, że chorobowość CRSwNP wynosi około 0,5-4% i zależnie od regionu, może się różnić - oszacowania wskazują, że we Francji wskaźnik ten wynosi około 2,1%, w Finlandii 4,3%, a w Chinach 1,1% (Khan 2018, Świerczyńska-Kępa 2022).



**Tab. 1. Oszacowana wielkość populacji z rozpoznaniem J32 i/lub J33 w latach 2014-2022 (AWA Dupixent 2023).**

	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
<b>liczba pacjentów <u>dorostych</u> z rozpoznaniem J32 i/lub J33</b>										
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
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
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
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	2 934	20 861
*dane dotyczą pacjentów dorosłych.										

## 2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie CRSwNP obejmuje zarówno miejscowe aerozole steroidowe do nosa, jak i płukanie nosa solą fizjologiczną. Spraye sterydowe pomagają zmniejszyć rozmiar polipa i wpłynąć na złagodzenie objawów choroby. Są również bezpieczne do długotrwałego stosowania. Krótkie cykle doustnych steroidów mogą pomóc w zmniejszeniu polipów nosa i wpływają na redukcję objawów choroby, w tym poprawę węchu. Kortykosteroidy doustne należy stosować ostrożnie, biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Operacja zatok w celu usunięcia polipów jest opcją terapeutyczną w sytuacji, gdy polipy nosa nawracają, pomimo stosowania kortykosteroidów doustnych i/lub kortykosteroidów w sprayu (AAAAI 2023).

W opublikowanym w 2020 roku przeglądzie systematycznym opisującym różne opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu CRSwNP wykazano, że operacja jest częstą opcją leczenia pacjentów z CRSwNP. Odsetek pacjentów, którzy przeszli operację, różnił się w zależności od regionu geograficznego i wynosił od 43-52% w Stanach Zjednoczonych, 55% w Wielkiej Brytanii, 46% w Europie oraz 84% w Belgii. Pacjenci z CRSwNP przeszli średnio 1,4-2,98 operacji, przy czym kobiety miały 1,2 razy więcej operacji w porównaniu do mężczyzn (Chen 2020).

Inne leki, które wykazały pewne korzyści w leczeniu polipów nosa, obejmują inhibitory leukotrienów, takie jak montelukast. Dodatkowo, w leczeniu stosuje się antybiotyki w sytuacji, gdy istnieje obawa rozwinienia infekcji, chociaż nie ma wielu dowodów naukowych na ich skuteczność. W leczeniu CRSwNP stosuje się także leki biologiczne (dupilumab, mepolizumab i omalizumab). Wykazano, że podawanie leków biologicznych wpływa na zmniejszenie konieczności wykonania operacji i leczenia doustnymi steroidami (AAAAI 2023).

## 2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W Tab. 2 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 6 wytycznych klinicznych pochodzących z lat 2019 - 2023.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, pierwszą linią leczenia przewlekłego zapalenia zatok stanowi codzienne stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) miejscowych oraz płukanie jam nosa roztworem soli. W sytuacji, gdy leczenie miejscowymi GKS jest niewystarczające, zalecane jest rozpoczęcie terapii glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi. GKS systemowe mogą być stosowane samodzielnie lub jako uzupełnienie terapii donosowymi kortykosteroidami. U pacjentów, u których nie osiągnięto kontroli choroby pomimo stosowania leczenia podstawowego, rekomendowane jest rozważenie leczenia chirurgicznego.

W 2023 roku Polskie Towarzystwo Otorynolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi (PTOChGSz) opublikowało zalecenia dotyczące leczenia biologicznego przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa. W opublikowanych wytycznych, PTOChGSz odnosi się do braku zadowalających efektów leczenia zapalenia zatok z polipami nosa, pomimo dostępności coraz skuteczniejszych i bezpiecznych donosowych glikokortykosteroidów.

Towarzystwo podkreśla, że leczenie biologiczne wchodzi do standardów postępowania i uzupełnia dotychczasową terapię chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (PTOChGSz 2023).

Wytyczne *British Rhinological Society* (BRS) 2021 opisują podejście do leków biologicznych. BRS określa, w jakim stopniu muszą występować objawy u pacjenta, aby możliwe było rozpoczęcie leczenia, a także kiedy leki biologiczne nie powinny być brane pod uwagę. Stowarzyszenie wskazuje, że leki biologiczne powinny być dostępne w wyznaczonych specjalistycznych ośrodkach zlokalizowanych w otoczeniu z klinik zajmujących się terapią ciężkiej astmy, w leczeniu której stosowane są terapie biologiczne (BRS 2021).

Europejskie wytyczne EPOS 2023 stanowią aktualizacją wytycznych opublikowanych w 2020 roku. Leczenie biologiczne należy rozważyć u chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa po leczeniu chirurgicznym lub z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego, spełniających 3 spośród wymienionych parametrów, tj. CRS typu 2 (eozynofilia tkankowa  $\geq 10$ /HPF lub eozynofilia we krwi  $\geq 150$  lub całkowite IgE  $\geq 100$ );, konieczność zastosowania co najmniej dwóch kursów GKS ogólnoustrojowo lub długotrwałe (>3 miesięcy) stosowanie małych dawek GSK ogólnoustrojowo lub przeciwwskazania do stosowania GKS ogólnoustrojowo, znacznie upośledzona jakość życia (SNOT-22  $\geq 40$ ), utrata węchu potwierdzona badaniem oraz rozpoznanie współistniejącej astmy wymagającej regularnego stosowania wziewnych GKS (EPOS 2023).

Amerykańskie wytyczne opublikowane w 2022 roku przez American Academy of Allergy, Asthma & Immunology wskazują, że u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa sugerowane jest stosowanie donosowych kortykosteroidów niż ich brak (zalecenie warunkowe, niska pewność), a także terapia lekami biologicznymi niż ich brak (zalecenie warunkowe, umiarkowana pewność).

**Tab. 2. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOChGSz/PTA 2023 (Polska)	<p><b>Zalecenia dotyczące leczenia biologicznego CRSwNP</b></p> <p>Dotychczasowe leczenie chorych z CRSwNP 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 bezpieczniejszych donosowych glikokortykosteroidów oraz stałym doskonaleniu technik operacyjnych, u części chorych nie uzyskuje się zadowalających efektów terapii. Leczenie biologiczne wchodzi do standardów postępowania i uzupełnia dotychczasową terapię chorych z CRSwNP.</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 węchu i wytwarzaniem polipów;</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <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: dupilumab, <b>mepolizumab</b> 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. W przypadku mepolizumabu badanie kliniczne 3 fazy SYNAPSE wykazało znaczną poprawę w zakresie niedrożności nosa i polipów nosa, przy jednoczesnym zmniejszeniu potrzeby wykonania operacji zatok przynosowych, zmniejszeniu stosowanych kortykosteroidów i spadku liczby eozynofilów we krwi w 52. tygodniu leczenia w porównaniu z placebo. Analiza w podgrupach wykazała, że w porównaniu z placebo u większego odsetka pacjentów przyjmujących mepolizumab nastąpiło zmniejszenie przekrwienia błony śluzowej nosa i wyników w zakresie polipów nosa, niezależnie od współistniejącej astmy lub statusu N-ERD. W odniesieniu do rzeczywistych dowodów, badanie 44 pacjentów z CRSwNP i ciężką astmą eozynofilową leczonych mepolizumabem przez rok wykazało poprawę w zakresie objawów CRSwNP i punktacji polipów, kontroli astmy i liczby eozynofilów we krwi, chociaż poprawa w odniesieniu do polipów nosa nie była znamienne.</p> <p>Po 6 miesiącach leczenia należy ocenić SNOT-22 (spadek o 8,9), VAS (redukcja o 2 cm) oraz poprawę w zakresie węchu (poprawa do hyposmii) a także NPS (spadek o 1 w badaniu endoskopowym). 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<math>&lt;4</math>, VAS<math>&lt;5</math>, SNOT<math>&lt;30</math> i przy spełnieniu tych wartości leczenie biologiczne może być kontynuowane.</p>
BRS 2021 (Wielka Brytania)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci powinni mieć co najmniej umiarkowane objawy mierzone w skali SNOT-22 (<math>\geq 21</math>) lub w skali VAS (<math>\geq 4</math>) podczas obecnego leczenia, a także wskaźnik Lund-Mackay co najmniej 8 punktów, aby można było rozważyć zastosowanie leku biologicznego.</li> <li>• Leki biologiczne NIE powinny być brane pod uwagę, jeśli pacjent nie stosował kortykosteroidów w jakiegokolwiek postaci w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</li> <li>• Leki biologiczne należy rozważyć, jeśli pacjenci otrzymali dwa lub więcej - czego? Kursów ocs? lub nie są w stanie przyjmować doustnych kortykosteroidów oraz przeszli trzy lub więcej operacji, lub są uznani za niezdolnych do operacji (w znieczuleniu miejscowym lub ogólnym).</li> <li>• Leki biologiczne powinny być dostępne wyłącznie w wyznaczonych specjalistycznych ośrodkach które mogą zaoferować odpowiednie alternatywne interwencje.</li> <li>• Ośrodki specjalistyczne powinny być zlokalizowane z klinikami ciężkiej astmy, które już zapewniają terapię biologiczną.</li> <li>• Badanie tomografii komputerowej jest wymagane do ustalenia zakresu choroby i wcześniejszej operacji.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potwierdzenie endoskopowe jest niezbędne w ocenie kwalifikowalności i odpowiedzi na leczenie.</li> <li>• Przed zastosowaniem leku biologicznego należy rozważyć operację rewizyjną, jeśli poprzednia operacja polegała na polipektomii bez otwarcia zatok.</li> </ul>
<b>EPOS/EUFOREA 2023 (Europa)</b>	<p><b>Zalecenia dotyczące leczenia biologicznego</b></p> <p>Leczenie biologiczne należy rozważyć u chorych z CRSwNP 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 długotrwale (&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 (Europa)</b>	<p><b>Leczenie ciężkiego, przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• miejscowe kortykosteroidy stanowią podstawę leczenia CRSwNP, 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 CRSwNP typu 2, w momencie, gdy w przebiegu choroby chory doświadczył nieskutecznej terapii glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi lub zabiegu chirurgicznego, należy opracować długoterminowy plan leczenia w porozumieniu z chorym. Plan ten musi 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 &lt;4 może być wystarczający do wdrożenia leczenia biologicznego (dupilumab, omalizumab, mepolizumab i benralizumab).</li> </ul>
<b>ACAAI/AAAAI 2022 (USA)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. U osób z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa panel wytycznych sugeruje raczej stosowanie donosowych kortykosteroidów niż ich brak (zalecenie warunkowe, niska pewność).</li> </ol>



	<p>2. U osób z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa panel wytycznych sugeruje raczej stosowanie leków biologicznych niż ich brak (zalecenie warunkowe, umiarkowana pewność).</p>
<p>ICAR - RS 2021 (Świat)</p>	<p><b>Zalecenia dotyczące leczenia CRSwNP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• miejscowe kortykosteroidy - zalecane w CRSwNP zarówno przed, jak i po operacji zatok. W przypadku niezadowolającego efektu klinicznego przy stosowaniu leku jeden raz dziennie zaleca się stosowanie leku dwa razy na dobę. Podczas stosowania miejscowych GKS obserwuje się zmniejszenie nasilenia objawów, jednak efekt kliniczny jest niewielki. [siła zaleceń: A]. U chorych z niewystarczającą kontrolą za pomocą kortykosteroidów donosowych można rozważyć podanie leku w postaci irygacji, atomizera/nebulizacji.</li> <li>• implant uwalniający kortykosteroid należy rozważyć w przypadku nawracających polipów nosa po zabiegach chirurgicznych [siła zaleceń: A].</li> <li>• doustnymi kortykosteroidami 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].</li> <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>• dupilumab - 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. Inne terapie biologiczne (omalizumab, reslizumab, mepolizumab) wskazywane są jako opcje do rozważenia u chorych ze współwystępującą astmą, jednak jakość dowodów naukowych jest niższa.</li> <li>• desensytyzacja kwasem acetylosalicylowym zalecana jest w zespole nadwrażliwości na NLPZ. Odczulanie kwasem acetylosalicylowym rozważa się po chirurgicznym usunięciu polipów w celu zapobiegania nawrotom [siła zaleceń: A]. Desensytyzacja kwasem acetylosalicylowym zmniejsza nawrót polipów po operacji, poprawia jakość życia chorych oraz zmniejsza nasilenie objawów choroby. Dodatkowo przy desensytyzacji jest zmniejszone zapotrzebowanie na kortykosteroidy ogólnoustrojowe oraz na kolejne operacje.</li> <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>Siła rekomendacji A. rekomendacja oparta na prawidłowo zaprojektowanych badaniach RCT</p>

	<p>B. rekomendacja oparta na badaniach RCT z niewielkimi ograniczeniami, niepodważalnych spójnych dowodów z badań obserwacyjnych</p> <p>C. rekomendacja oparta na badaniach obserwacyjnych (badania kliniczno-kontrolne i kohortowe)</p> <p>D. rekomendacja oparta na opiniach ekspertów, opisach przypadków, pierwotnych rekomendacjach</p>
--	--

## 2.8 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z niekontrolowanym (pomimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa, u których wykonano co najmniej 1 operację zatok przynosowych.

Kryteria włączenia do programu lekowego:

1. wiek  $\geq 18$  lat;
2. potwierdzone zapalenie typu 2: tkankowa eozynofilia  $\geq 10$ /wpw lub eozynofilia we krwi  $\geq 150$ , lub IgE całkowite  $\geq 100$ ;
3. co najmniej 1 zabieg chirurgiczny zatok przynosowych udokumentowany w wywiadzie (zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazania do operacji;
4. ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych:
  - a. obustronne polipy nosa (potwierdzone badaniem endoskopowym) - wynik w skali NPS  $\geq 5$ ,
  - b. wynik w skali SNOT-22  $\geq 40$ ;
5. brak kontroli choroby stwierdzonej przez lekarza prowadzącego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub przeciwwskazania do ich zastosowania;
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.



## 3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu mepolizumabu, wraz z kortykosteroidami donosowymi, w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby, została wydana 12.11.2021 roku.

Mepolizumab, jako terapia dodana do leczenia podtrzymującego, w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na kortykosteroidy donosowe, został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 29.07.2021 roku.

### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące mepolizumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Nucala®). W Tab. 3. podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

**Tab. 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Nucala®, roztwór do wstrzykiwań: <ul style="list-style-type: none"><li>• 100 mg we wstrzykiwaczu,</li><li>• 100 mg w ampulko-strzykawce,</li></ul> Postać farmaceutyczna: przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do białozółtego do jasnobrazowego roztwór. Kod EAN: 05909991407148 (roztwór do wstrzykiwań 100 mg, amp.-strzyk.), 05909991407018 (roztwór do wstrzykiwań 100 mg, wstrzyk.), Lek jest dostępny w postaci: <ul style="list-style-type: none"><li>• roztworu do wstrzykiwań w opakowaniu zawierającym 1 wstrzykiwacz (100 mg/ml) lub 1 ampulko-strzykawkę (100 mg/ml lub 40 mg/0,4 ml) oraz w opakowaniu zbiorczym zawierającym 3 lub 9 wstrzykiwaczy (100 mg/ml), a także 3 (100 mg/ml lub 40 mg/0,4 ml) lub 9 ampulko-strzykawek (100 mg/ml).</li></ul>
<b>Kod ATC</b>	R03DX09
<b>Substancja czynna</b>	mepolizumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Niekontrolowane (pomimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i> , CRSwNP), u dorosłych pacjentów, u których wykonano co najmniej 1 operację zatok przynosowych.
<b>Dawkowanie</b>	100 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie
<b>Droga podania</b>	Wstrzyknięcie podskórne



<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5) z wysokim powinowactwem i swoistością do tej interleukiny. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili. Mepolizumab hamuje aktywność biologiczną IL-5, już w stężeniach nanomolarnych, poprzez blokowanie wiązania się IL-5 z łańcuchem alfa kompleksu receptora IL-5 znajdującego się na powierzchni komórki eozynofila, hamując w ten sposób przekazywanie sygnału IL-5 i ograniczając wytwarzanie oraz przeżywalność eozynofili.
--	--

Źródło: ChPL Nucala®

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 4. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Pierwsze pozwolenie: 2 grudnia 2015 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 sierpnia 2020 Komisja Europejska
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężka astma eozynofilowa</li> <li>• Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i>, CRSwNP)</li> <li>• Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. <i>eosinophilic granulomatosis with polyangiitis</i>, EGPA)</li> <li>• Zespół hipereozynofilowy (ang. <i>hypereosinophilic syndrome</i>, HES)</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Nucala®

### 3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Nucala® wskazany jest w leczeniu:

- uzupełniającym, ciężkiej astmy eozynofilowej odpornej na leczenie, u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych,
- wraz z kortykosteroidami donosowymi, przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa (ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP) u dorosłych pacjentów, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby,
- uzupełniającym, nawracająco-ustępującej lub odpornej na leczenie eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*, EGPA) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych,

- uzupełniającym, niewystarczająco kontrolowanego zespołu hipereozynofilowego (ang. *hypereosinophilic syndrome*, HES) bez możliwości do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej, u dorosłych pacjentów.

### 3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy Nucala<sup>®</sup> powinien być przepisywany przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa (ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP).

#### Dawkowanie

##### CRSwNP - dorośli

Zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie.

Produkt leczniczy Nucala<sup>®</sup> jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Można rozważyć alternatywne terapie u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi po 24 tygodniach leczenia CRSwNP. Początkowa, częściowa odpowiedź u niektórych pacjentów może później poprawić się wraz z kontynuowaniem leczenia powyżej 24 tygodni.

##### CRSwNP - dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży z CRSwNP w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

##### Produkt leczniczy Nucala<sup>®</sup> 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu lub w ampułko-strzykawce

Produkt leczniczy we wstrzykiwaczu lub w ampułko-strzykawce jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych.

Produkt leczniczy Nucala<sup>®</sup> może być podawany samodzielnie przez pacjenta lub podawany przez opiekuna, jeśli lekarz stwierdzi, że jest to właściwe, a pacjent lub opiekun jest przeszkolony w zakresie technik wstrzykiwania.

Do samodzielnego podawania zalecanymi miejscami wstrzyknięć są brzuch lub udo. Opiekun może również wstrzyknąć produkt leczniczy Nucala<sup>®</sup> w górną część ramienia.

W przypadku zastosowania dawek wymagających więcej niż jednego wstrzyknięcia zaleca się, aby miejsca wstrzyknięć były oddalone od siebie o co najmniej 5 cm.

Szczegółowe instrukcje dotyczące podskórnego podawania produktu leczniczego Nucala<sup>®</sup> we wstrzykiwaczu lub w ampułko-strzykawce znajdują się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

### 3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, kod ATC: R03DX09.

Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5) z wysokim powinowactwem i swoistością do tej interleukiny. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili. Mepolizumab hamuje aktywność biologiczną IL-5, już w stężeniach nanomolarnych, poprzez blokowanie wiązania się IL-5 z łańcuchem alfa kompleksu receptora IL-5 znajdującego się na powierzchni komórki eozynofila, hamując w ten sposób przekazywanie sygnału IL-5 i ograniczając wytwarzanie oraz przeżywalność eozynofili.

### 3.1.5 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych, u pacjentów z chorobą eozynofilową, po podawaniu dożylnym pojedynczych dawek do 1500 mg, nie wykazano dowodów toksyczności zależnej od dawki.

Nie ma specyficznego leczenia przedawkowania mepolizumabu. W razie przedawkowania, jeśli to konieczne, należy zastosować leczenie podtrzymujące z odpowiednią kontrolą stanu pacjenta.

Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zgodne z zaleceniami krajowego centrum zatruc, jeżeli są dostępne.

### 3.1.6 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z CRSwNP najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: ból głowy (18%) i ból pleców (7%).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela (Tab. 5.) przedstawia działania niepożądane z badań kontrolowanych placebo dotyczących ciężkiej astmy eozynofilowej u pacjentów otrzymujących mepolizumab podskórnie (sc.) w dawce 100 mg (n=263), z trwającego 52 tygodnie, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślełą próbą z udziałem pacjentów z CRSwNP, otrzymujących mepolizumab w dawce 100 mg sc. (n=206), i pacjentów z EGPA, otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg sc. (n=68), w trwającym 32 tygodnie kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą z udziałem pacjentów z HES, otrzymujących mepolizumab w dawce 300 mg sc. (n=54) oraz ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z niezaślepionych, przedłużonych badań klinicznych u pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową (n=998), leczonych przez okres, którego mediana wynosiła 2,8 roku (zakres od 4 tygodni do 4,5 roku). Profil bezpieczeństwa mepolizumabu u pacjentów z HES (n=102), włączonych do 20-tygodniowego otwartego rozszerzenia badania, był podobny do profilu bezpieczeństwa u pacjentów w badaniu głównym kontrolowanym placebo.

Częstości występowania działań niepożądanych są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.



Tab. 5. Zestawienie działań niepożądanych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie dolnych dróg oddechowych Zakażenie dróg moczowych Zapalenie gardła	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (alergiczne ogólnoustrojowe)* Anafilaksja**	$\geq 1/100$ do $< 1/10$ $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	$\geq 1/10$
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Przekrwienie błony śluzowej nosa	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból w nadbrzuszu	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje związane z podawaniem leków (niealergiczne ogólnoustrojowe)*** Reakcje w miejscu wstrzyknięcia Gorączka	$\geq 1/100$ do $< 1/10$

\* W badaniach dotyczących ciężkiej astmy eozynofilowej reakcje układowe, w tym nadwrażliwość, były zgłaszane z całkowitą częstością porównywalną do placebo.

\*\*Pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu.

\*\*\* Najczęstszymi objawami (związanymi z wystąpieniem) niealergicznych układowych reakcji związanych z podawaniem leków, zgłaszanymi u pacjentów, biorących udział w badaniach dotyczących ciężkiej astmy eozynofilowej, były: wysypka, zaczerwienienie skóry i ból mięśni. Objawy te były zgłaszane rzadko i u  $< 1\%$  pacjentów otrzymujących podskórnie mepolizumab w dawce 100 mg.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje nadwrażliwości w CRSwNP

W 52-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo uogólnione reakcje alergiczne (nadwrażliwości typu I) zgłoszono u 2 pacjentów ( $< 1\%$ ) w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 100 mg i nie było zgłoszeń w grupie otrzymującej placebo. Inne reakcje ogólnoustrojowe były zgłoszono u 1 pacjenta ( $< 1\%$ ) w grupie otrzymującej placebo i nie było zgłoszeń od pacjentów w grupie otrzymującej mepolizumab w dawce 100 mg.

### Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia w CRSwNP

W badaniu kontrolowanym placebo reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień, świąd) wystąpiły u 2% pacjentów otrzymujących mepolizumab w dawce 100 mg w porównaniu do  $< 1\%$  pacjentów otrzymujących placebo.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do

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

### 3.1.7 Kompetencje personelu

Produkt leczniczy Nucala® jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych i powinien być podawany przez fachowy personel medyczny. Może być podawany w górną część ramienia, udo lub brzuch.

Produkt leczniczy Nucala® może być podawany samodzielnie przez pacjenta lub podawany przez opiekuna, jeśli lekarz stwierdzi, że jest to właściwe, a pacjent lub opiekun jest przeszkolony w zakresie technik wstrzykiwania. Do samodzielnego podawania zalecanymi miejscami wstrzyknięć są brzuch lub udo. Opiekun może również wstrzyknąć produkt leczniczy Nucala® w górną część ramienia.

W przypadku zastosowania dawek wymagających więcej niż jednego wstrzyknięcia zaleca się, aby miejsca wstrzyknięć były oddalone od siebie o co najmniej 5 cm od siebie.

Proszek należy rozpuścić przed podaniem i sporządzony roztwór stosować natychmiast. Każda fiolka mepolizumabu powinna być stosowana u jednego pacjenta, a jakiegokolwiek pozostałości należy wyrzucić.

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r., preparat leczniczy Nucala® jest refundowany w ramach grupy limitowej „1167.0, Mepolizumab” w jednym programie lekowym:

- B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)” (Obwieszczenie MZ).

Szczegóły dotyczące finansowania mepolizumabu przedstawiono w Tab. 6.

**Tab. 6 Szczegółowe informacje dotyczące finansowania mepolizumabu w Polsce.**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Mepolizumabum	Nucala®, roztw. do wstrzyk., 100 mg	1 amp.-strzyk.	05909991 407148	1167.0, Mepolizumab	4212,00	4422,60	4422,60
	Nucala®, proszek do sporz. roztw. do wstrzyk., 100 mg	1 fiol. proszku	05909991 246617		4212,00	4422,60	4422,60



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
	Nucala <sup>®</sup> , roztw. do wstrzyk., 100 mg	1 wstrzyk.	05909991 407018		4212,00	4422,60	4422,60

amp.-strzyk. - ampulko-strzykawka; fiol. - fiolka; roztw. - roztwór; sporz. - sporządzania; wstrzyk. - wstrzykiwań;

Źródło: Obwieszczenie MZ

### 3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla mepolizumabu

Wnioskuje się o dostępność terapii mepolizumabem (Nucala<sup>®</sup>) w leczeniu niekontrolowanego (pomimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa u dorosłych pacjentów, u których wykonano co najmniej 1 operację zatok przynosowych, w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)” za odpłatnością bezpłatnie.



Tab. 7. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[Redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	1167.0, Mepolizumab
Proponowany instrument podziału ryzyka	[Redacted]

Tab. 8. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Niekontrolowane (pomimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i> , CRSwNP), u dorosłych pacjentów, u których wykonano co najmniej 1 operację zatok przynosowych.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<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 150</math>, lub IgE całkowite <math>\geq 100</math>;</li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. co najmniej 1 zabieg chirurgiczny zatok przynosowych udokumentowany w wywiadzie (zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazania do operacji;</li> <li>4. ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. obustronne polipy nosa (potwierdzone badaniem endoskopowym) - wynik w skali NPS <math>\geq 5</math>,</li> <li>b. wynik w skali SNOT-22 <math>\geq 40</math>;</li> </ol> </li> <li>5. brak kontroli choroby stwierdzonej przez lekarza prowadzącego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub przeciwwskazania do ich zastosowania;</li> <li>6. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL);</li> <li>7. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</li> <li>8. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>9. wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.</li> </ol>
--	---

### 3.4 Uzasadnienie grupy limitowej dla mepolizumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania terapii mepolizumabem (Nucala<sup>®</sup>) w postaci roztworu do wstrzykiwań, ze środków publicznych w leczeniu niekontrolowanego (pomimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa u dorosłych pacjentów, u których wykonano co najmniej 1 operację zatok przynosowych, w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”.

Mepolizumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej „1167.0, Mepolizumab” w jednym programie lekowym:

- B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)” (Obwieszczenie MZ).

W związku z tym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej mepolizumabu.

### 3.5 Rekomendacje refundacyjne

#### 3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Od 2016 roku, produkt leczniczy Nucala<sup>®</sup> (mepolizumab) był oceniany przez AOTMiT dwa razy, jednak żadne z ocenianych wskazań nie dotyczyło leczenia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa. Rozpatrzone przez Agencję wnioski odnosiły się do leczenia eozynofilowego zapalenia tkanki podskórnej - choroba Wellsa (1 wniosek) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych oraz leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej w ramach programu lekowego (1 wniosek).

## Oceny AOTMiT dotyczące mepolizumabu

Jeden z dwóch ocenianych przez Agencję wniosków uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną dotyczącą zastosowania preparatu Nucala® w ramach RDTL we wskazaniu eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (ICD-10: L98.3). W przedstawionej argumentacji Agencja wskazała na brak efektów prowadzonego według wskazań i zaleceń dotychczasowego leczenia, korzystne i obiecujące, choć nieliczne, obserwacje kliniczne dotyczące efektu stosowania leku we wnioskowanym wskazaniu, względnie niskie koszty jednostkowe procedury, względnie dobrą tolerancję leku - brak poważnych czy nieodwracalnych efektów ubocznych oraz oczekiwanie pojawienia się korzystnych efektów leczenia już po pierwszej dawce (Opinia RP 284/2019, Opinia Agencji 73/2019).

Pozostały wniosek otrzymał negatywną rekomendację refundacyjną we wskazaniu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10: J82.0) w ramach programu lekowego. Wraz z końcem 2016 roku, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali, że dostępne dowody nie uzasadniają finansowania produktu leczniczego Nucala® (mepolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J82.0)”. Agencja wskazała na brak przekonujących danych klinicznych o długoterminowej efektywności oraz brak efektywności kosztowe mepolizumabu w rozpatrywanym wskazaniu. W opinii Rady Przejrzystości modyfikacji wymaga również część zapisów programu lekowego w zakresie kryteriów włączenia i/lub wyłączenia chorych w oparciu o nie w pełni czuły i swoisty we wnioskowanym wskazaniu parametr, jakim jest liczba eozynofili we krwi, a także wyniki badań spirometrycznych. Prezes Agencji w swojej rekomendacji podkreśla, że wyniki analizy ekonomicznej dla porównania mepolizumabu ze standardową terapią przeciwastmatyczną wskazują, że oceniana interwencja bez względu na zastosowanie zaproponowanego RSS nie jest efektywna kosztowo (Stanowisko Rady Przejrzystości 124/2016, Rekomendacja Prezesa nr 74/2016).

Szczegółowe informacje dotyczące finansowania mepolizumabu (Nucala®) we wskazaniach innych niż leczenie zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa przedstawiono w Tab. 9.

## Oceny AOTMiT dotyczące leczenia zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa substancjami innymi niż mepolizumab

Od 2016 roku Agencja oceniła dwa wnioski dotyczące leczenia polipów nosa preparatami innymi niż Nucala® (mepolizumab). Wśród ocenianych substancji czynnych znalazł się dupilumab oraz furoinian mometazonu. Oceniony w 2023 roku wniosek dotyczący stosowania dupilumabu (Dupixent®) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)”, uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną pod warunkiem obniżenia kosztów terapii. W uzasadnieniu decyzji, Prezes Agencji wskazuje na niepewność wyników przedstawionych w analizie wpływu na budżet jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi prognozowanych udziałów w rozpatrywanym rynku leków oraz liczebności populacji pacjentów. W przedstawionej rekomendacji Prezes Agencji, biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej wskazuje, że stosowanie dupilumabu jest skuteczniejsze niż stosowanie placebo, w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, m.in. obustronnej oceny polipów nosa w skali NPS. W zakresie bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla występowania zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,



które prowadzą do zgonu lub przerwania leczenia oraz w zakresie zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (Rekomendacja Prezesa 100/2023).

W 2016 roku negatywną rekomendację refundacyjną wydano dla wniosku dotyczącego stosowania furoinianu mometazonu (Metmin<sup>®</sup>) w leczeniu polipów nosa. W uzasadnieniu decyzji wskazano na finansowanie dwóch substancji czynnych (budezonid i flutykazon), które mają analogiczny mechanizm działania i zbliżoną skuteczność, a także podobny lub nieco niższy koszt jak Metmin<sup>®</sup>. Przytoczona w decyzji opinia ekspertów klinicznych wskazuje, że Metmin może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla obecnie stosowanych i refundowanych glikokortykosteroidów, gdyż lek posiada małą biodostępność i minimalne ryzyko powikłań stąd jest uważany za glikokortykosteroid o wysokim profilu bezpieczeństwa (Stanowisko Rady Przejrzystości 51/2016, Rekomendacja Prezesa 34/2016).

Szczegółowe informacje dotyczące leczenia polipów nosa preparatami innymi niż mepolizumab (Nucala<sup>®</sup>) przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 9. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii mepolizumabem.

Nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacja/Opinia Prezesa AOTMiT/AOTM
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 284/2019 z dnia 9 września 2019 roku</p> <p>Opinia Agencji nr 73/2019 z dnia 11 września 2019 roku</p>	<p>eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa) (ICD-10: L98.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p>	<p><b><u>ORP 284/2019</u></b></p> <p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nucala® (mepolizumab) we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa) (ICD-10: L98.3).</p> <p><b><u>Uzasadnienie:</u></b></p> <p>Rada rekomenduje pozytywną opinię o podjęciu próby leczenia eksperymentalnego w trybie procedury RDTL oraz pozytywną opinię co do zastosowania procedury poza zarejestrowanymi wskazaniami, ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak efektów prowadzonego wg wskazań i zaleceń dotychczasowego leczenia,</li> <li>• korzystne i obiecujące, choć nieliczne, obserwacje kliniczne dotyczące efektu stosowania leku we wnioskowanym wskazaniu,</li> <li>• względnie niskie koszty jednostkowe procedury,</li> <li>• względnie dobrą tolerancję leku - brak poważnych czy nieodwracalnych efektów ubocznych,</li> <li>• oczekiwanie pojawienia się korzystnych efektów leczenia już po pierwszej dawce,</li> <li>• możliwości wycofania się z nieskutecznej terapii bez szkody dla pacjenta w trakcie jej trwania.</li> </ul>	<p><b><u>Opinia Agencji 73/2019</u></b></p> <p>Agencja <b>opiniuje pozytywnie zasadność</b> finansowania ze środków publicznych leku Nucala® (mepolizumab) we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (choroba Wellsa) (ICD-10: L98.3).</p> <p><b><u>Uzasadnienie:</u></b></p> <p>Po 2 miesiącach od rozpoczęcia terapii obserwowano całkowite ustąpienie zmian skórnych związanych z chorobą Wellsa oraz znaczącą poprawę w zakresie kontroli objawów astmy. W trakcie 12 miesięcznego okresu obserwacji nie obserwowano objawów choroby (Herout 2018). Po dwóch iniekcjach mepolizumabu w dawce 100 mg odnotowano znaczącą poprawę w zakresie redukcji zmian skórnych. W następnych tygodniach obserwowano całkowite ustąpienie świądu. Po trzech podaniach leku raportowano całkowite ustąpienie zmian skórnych. Normalizację eozynofilii osiągnięto po pierwszym podaniu leków. W okresie czasowego przerwania leczenia nastąpił nawrót objawów. Poprawę osiągnięto po wznowieniu terapii (Terhorst 2017).</p>

<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124/2016 z dnia 28 listopada 2016 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa nr 74/2016 z dnia 2 grudnia 2016 roku</p>	<p>ciężka astma eozynofilowa (ICD-10: J82.0)</p>	<p><b>SRP 124/2016</b></p> <p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Nucala® (mepolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J82.0)”, gdyż brak jest przekonujących danych klinicznych o długoterminowej efektywności i nie jest efektywna kosztowo.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>W opinii Rady Przejrzystości modyfikacji wymaga również część zapisów programu lekowego w zakresie kryteriów włączenia i/lub wyłączenia chorych w oparciu o nie w pełni czuły i swoisty we wnioskowanym wskazaniu parametr, jakim jest liczba eozynofili we krwi, a także o wyniki badań spirometrycznych. Mało precyzyjne są również zapisy odnoszące się do wykluczenia zakażeń pasożytniczych u pacjentów kwalifikowanych do programu.</p> <p>Technologia będąca przedmiotem wniosku o refundację i ustalenie urzędowej ceny jej zbytu jest nieefektywna kosztowo, czego nie rekompensuje proponowany instrument dzielenia ryzyka przy proponowanej cenie zbytu. Rzutować to może również na nieuzasadniony z punktu widzenia korzyści zdrowotnych wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie we wnioskowanym wskazaniu.</p>	<p><b>RP 74/2016</b></p> <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Nucala®, mepolizumab, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J82)”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Dostępne dowody naukowe zebrane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu (MEPO) w leczeniu astmy eozynofilowej są dobrej jakości, jednak badania przeprowadzono maksymalnie z półtorarocznym okresem obserwacji. Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite.</p> <p>Należy zaznaczyć, że badania włączone do analiz obejmowały inną populację, niż docelowa proponowana w projekcie programu lekowego. W analizowanych badaniach stosowano różne dawki i różne drogi podania mepolizumabu, tymczasem dawka mepolizumabu zalecana w programie to 100 mg do podawania podskórnego raz na 4 tygodnie.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania mepolizumabu ze standardową terapią przeciwastmatyczną wskazują, że oceniana interwencja bez względu na zastosowanie zaproponowanego RSS nie jest efektywna kosztowo.</p>
---	--	--	---

		Ze względu na nowatorski charakter wnioskowanej technologii nie jest ona dotychczas objęta refundacją w żadnym z państw UE, wymaga dalszych analiz profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza pod kątem skutków klinicznych po przerwaniu stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, a także analiz efektywności kosztowej w dłuższej perspektywie czasowej leczenia.	
--	--	--	--

Tab. 10. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje Agencji dotyczące leczenia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa substancjami innymi niż mepolizumab.

Nr i data wydania	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2023 z dnia 11 września 2023 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa nr 100/2023 z dnia 12 września 2023 roku</p>	Dupixent® (dupilumab)	Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)	<p><b>SRP 99/2023</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)”, w ramach nowej grupy limitowej (1230.0 Dupilumab) i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, co najmniej do poziomu umożliwiającego osiągnięcie efektywności kosztowej.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p>	<p><b>RP 100/2023</b></p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w programie lekowym: „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)” w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem obniżenia kosztów terapii.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p>

		<p>Rada Przejrzystości powołuje się na wyniki pochodzące z randomizowanych badań klinicznych III fazy, w których wykazano, że dodanie dupilumabu do BSC przyniosło istotne statystycznie korzyści dla pacjentów w porównaniu z placebo + BSC w zakresie NPS, a także wyniku CT zatok w skali Lund-Mackay, całkowitej oceny objawów, wyniku w teście identyfikacji zapachów UPSIT, ocenie utraty węchu, wyniku w skali SNOT22, odsetku pacjentów wymagających terapii ogólnoustrojowymi GKS lub operacji chirurgicznej oraz ocenie nasilenia astmy u pacjentów ze współistniejącą astmą. W ocenie bezpieczeństwa terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla kluczowych punktów końcowych: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego (AEs) związane z leczeniem, jakiegokolwiek ciężkie AEs związane z leczeniem, jakiegokolwiek AEs prowadzące do przerwania terapii. W żadnej z grup w ww. badaniach nie wystąpiło zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu.</p>	<p>Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie dupilumabu jest skuteczniejsze niż stosowanie PLC, w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych m.in. obustronnej oceny polipów nosa w skali NPS1 czy oceny przekrwienia i niedrożności nosa (NC). W zakresie bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs), ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, TEAEs prowadzących do zgonu lub przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI).</p> <p>Niepewność wyników przedstawionych w analizie wpływu na budżet jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi prognozowanych udziałów w rozpatrywanym rynku leków oraz liczebności populacji pacjentów.</p>
--	--	--	---



<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2016 z dnia 13 czerwca 2016 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa nr 34/2016 z dnia 14 czerwca 2016 roku</p>	<p>Metmin® (furoinian mometazonu)</p>	<p>Leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz <b>w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych</b></p>	<p><b>SRP 51/2016</b></p> <p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Metmin (furoinian mometazonu) we wskazaniach: leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz leczenie polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę za odpłatnością w wysokości 50%.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Obecnie finansowane są i refundowane dwie substancje czynne (budezonid i flutykazon) mające analogiczny mechanizm działania i zbliżoną skuteczność, jak również podobny lub nieco niższy koszt jak Metmin. Eksperti kliniczni uważają, że Metmin może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla obecnie stosowanych i refundowanych glikokortykosteroidów, gdyż lek posiada małą biodostępność i minimalne ryzyko powikłań stąd jest uważany za glikokortykosteroid o wysokim profilu bezpieczeństwa. W badaniach klinicznych wszystkie te trzy leki miały podobną skuteczność kliniczną i podobne Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT nr 51/2016 z dnia 13 czerwca 2016 r. 2 objawy uboczne. Analiza profilu bezpieczeństwa tych leków nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ocenie wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych u dorosłych.</p>	<p><b>RP 34/2016</b></p> <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Metmin, mometasoni furoas we wskazaniach: leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych; leczenie polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Ocena ekonomiczna wnioskowanej technologii wykazała, że jest ona droższa niż budezonid i porównywalna z flutykazonem z perspektywy NFZ. Należy także wskazać, że przedstawione oszacowania zawierały założenie o objęcie wnioskowanej technologii refundacją na poziomie 50%, co jest niezgodne z ustawą refundacyjną. Przeprowadzone obliczenia własne Agencji wskazują, że refundacja z odpłatnością 30% będzie się wiązać ze wzrostem kosztów dla NFZ.</p> <p>Ocena wpływu na budżet wskazuje, że objęcie refundacją produktu leczniczego Metmin wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu w wysokości 5,9 mln zł, 12,9 mln zł i 23,9 mln w I, II i III roku finansowania.</p>
---	---------------------------------------	---	--	---

### 3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla mepolizumabu (Nucala®). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

W wyniku powyższego przeglądu zidentyfikowano siedem Agencji HTA/instytucji działających w ochronie zdrowia (CADTH, PBAC, G-BA, IQWiG, NICE, HAS, SMC), które opublikowały informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych/analiz klinicznych i ekonomicznych dla mepolizumabu (Nucala®) w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP) (Tab. 11). Od 2022 roku opublikowano 4 pozytywne (HAS 2022, G-BA 2022, IQWiG 2022, PBAC 2022) oraz 1 warunkowo pozytywną (CADTH 2022) rekomendację refundacyjną. Na stronach angielskiej i szkockiej Agencji odnaleziono informacje o braku możliwości wydania rekomendacji refundacyjnej ze względu na brak przedłożenia odpowiednich dowodów przez podmiot odpowiedzialny (NICE 2022, SMC 2022).

Agencje HAS 2022, G-BA 2022, IQWiG 2022 oraz PBAC 2022 przygotowały pozytywne rekomendacje refundacyjne w oparciu o istniejące dowody naukowe wskazujące na skuteczność leczenia mepolizumabem w porównaniu do terapii standardowej. W uzasadnieniu decyzji, agencje powołują się na wyniki pochodzące z badania klinicznego III fazy (SYNAPSE), w którym wykazano, że terapia mepolizumabem wiązała się ze zmniejszeniem polipów nosa i złagodzeniem niedrożności nosa u pacjentów z ciężkim CRSwNP, którzy przyjmowali również kortykosteroidy. Wskazano, że mepolizumab wpływa na poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem, opóźnienie konieczności wykonania operacji nosa oraz zmniejszenie potrzeby leczenia kortykosteroidami. W swojej rekomendacji, australijska Komisja PBAC podkreśla, że terapia mepolizumabem wpłynęła na zaspokojenie wysokiej i pilnej potrzeby klinicznej, ze względu na obecne ograniczenia dostępnych opcji terapeutycznych.

Kanadyjska agencja CADTH, warunkowo zaleca refundację warunkowo mepolizumabu (Nucala®) wskazując na konieczność przepisywania leku przez lekarza doświadczonego w leczeniu CRSwNP oraz obniżenia kosztu leku. Komisja wydała rekomendację, ponieważ

wskazuje na istniejące zapotrzebowanie na więcej metod leczenia ukierunkowanych na polipy nosa w populacji pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych. CADTH podkreśla, że nie wszyscy pacjenci z CRSwNP reagują na dostępne metody leczenia, a polipy nosa często nawracają.

**Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne zagranicznych agencji HTA dla mepolizumabu.**

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
HAS 2022 (Francja)	Pozytywna	HAS <b>opiniuje pozytywnie</b> refundację preparatu Nucala® jako leczenia uzupełniającego do kortykosteroidów donosowych u dorosłych pacjentów z ciężką polipowatością nosa nieodpowiednio kontrolowaną za pomocą ogólnoustrojowych kortykosteroidów i zabiegu chirurgicznego. Komisja wskazuje, że postęp terapeutyczny mepolizumabu w leczeniu ciężkiej polipowatości nosa niedostatecznie kontrolowanej za pomocą ogólnoustrojowych kortykosteroidów i operacji, jest na równi z dupilumabem.
G-BA 2022 (Niemcy)	Pozytywna	G-BA odnosi się do korzyści wynikających z terapii mepolizumabem w połączeniu z kortykosteroidami w porównaniu z dupilumabem /omalizumabem w połączeniu z kortykosteroidami donosowymi i określił liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia. G-BA przyjął, że liczba pacjentów rocznie wyniesie około 10 500 - 12 600, a roczne koszty terapii mepolizumabem z kortykosteroidami stosowanymi donosowo na pacjenta mogą wynieść ok. 16 224,70 € - 16 407,25 €.
IQWiG 2022 (Niemcy)	Pozytywna	Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem w połączeniu z kortykosteroidami w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano na 11 332 - 11 337. Roczny koszt terapii mepolizumabem w połączeniu z kortykosteroidami stosowanymi donosowo na pacjenta oszacowano na około 16 283,27 € - 16 307,21 €.
CADTH 2022 (Kanada)	Warunkowo pozytywna	CADTH <b>rekomenduje</b> finansowanie preparatu Nucala® pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów (tj. przepisywania przez lekarza doświadczonego w leczeniu CRSwNP oraz obniżenia kosztu leku). Swoją rekomendację Komisja wydała na podstawie wyników badania klinicznego SYNAPSE, w którym wykazano, że leczenie mepolizumabem wpływa na zmniejszenie polipów nosa i łagodzenie niedrożności nosa u pacjentów z ciężkim CRSwNP, którzy przyjmowali również kortykosteroidy. Wskazano, że mepolizumab wpływa na poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem, opóźnienie wykonania operacji nosa oraz zmniejszenie potrzeby leczenia kortykosteroidami. W opinii pacjentów, wszystkie wspomniane powyżej potrzeby zostały uznane za ważne.



Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
PBAC 2022 (Australia)	Pozytywna	PBAC <b>rekomenduje</b> finansowanie mepolizumabu w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. W swojej decyzji PBAC podkreśla, że mepolizumab zapewnia znaczną poprawę skuteczności leczenia w porównaniu z terapią standardową. Komisja uznała, że ze względu na ograniczenia obecnie dostępnych opcji leczenia, dodanie mepolizumabu oferuje dodatkową wartość terapeutyczną. W swojej rekomendacji PBAC podkreśla, że terapia mepolizumabem wpłynie na zaspokojenie wysokiej i pilnej potrzeby klinicznej, ze względu na ograniczenia dostępnych opcji terapeutycznych.
NICE 2022 (Wielka Brytania)	Brak możliwości wydania	NICE nie jest w stanie wydać rekomendacji dotyczącej stosowania mepolizumabu w leczeniu ciężkiego, przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa u dorosłych. Podmiot odpowiedzialny potwierdził, że nie zamierza przedstawiać dowodów na potrzeby tej oceny.
SMC 2022 (Szkocja)	Brak możliwości wydania	Podmiot odpowiedzialny nie przedłożył stosownego wniosku, w związku z czym Komisja nie jest w stanie wydać rekomendacji.

## 4 Technologie opcjonalne

### 4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (Rozporządzenie MZ 2021).

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

Mając na uwadze powyższe, poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię. W przypadku, w którym Nucala® byłaby wprowadzana na rynek po uzyskaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, zgodnie z istniejącą w Polsce praktyką kliniczną oraz obowiązującymi wytycznymi klinicznymi, zastąpiłaby terapię standardową za pomocą glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych lub stosowanych donosowo.

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, w tym wytycznymi Polskiego Towarzystwa Otorynolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi, dotychczasowe leczenie chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa oparte było na leczeniu zachowawczym. Stosowane były przede wszystkim donosowe lub doustne leki przeciwzapalne (glikokortykosteroidy) oraz płukanie jam nosa 0,9% roztworami NaCl. W przypadku braku skuteczności takiej terapii, rozważano leczenie operacyjne. Pomimo dostępności coraz skuteczniejszych i bezpieczniejszych donosowych glikokortykosteroidów oraz stałym doskonaleniu technik operacyjnych, u części chorych nie uzyskuje się zadowalających efektów terapii (PTOChGiSz/PTA 2023).

Glikokortykosteroidy (zarówno ogólnoustrojowe, jak i donosowe) są opcją terapeutyczną finansowaną w Polsce w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok z polipami nosa. W badaniu przeprowadzonym przez firmę IQVIA, na przełomie grudnia 2022 i stycznia 2023 roku odnotowano, że ścieżka leczenia CRSwNP rozpoczyna się w POZ, a około 77% pacjentów ostatecznie przechodzi pod opiekę specjalisty. Blisko 60% lekarzy POZ stosuje w leczeniu CRSwNP glikokortykosteroidy (GKS) donosowe (średnia liczba kursów - 3), a 2% lekarzy glikokortykosteroidy systemowe (średnia liczba kursów - 2). Lekarze POZ, poza GKS donosowymi, włączają do terapii płukanki donosowe (20%) oraz antybiotyki (20%). Pacjent kierowany jest pod opiekę laryngologa lub alergologa z powodu nieskuteczności dotychczasowego leczenia (39% pacjentów) oraz w celu pogłębienia diagnostyki (46% pacjentów) (IQVIA 2023).

W sytuacji, gdy pacjent trafia pod opiekę specjalisty, jednakowy odsetek laryngologów i alergologów rozpoczyna leczenie GKS donosowymi - 82% specjalistów. Około 26% laryngologów i 6% alergologów włącza terapię GKS systemowymi. Podobnie jak lekarze POZ, zarówno laryngolodzy, jak i alergolodzy, poza GKS donosowymi włączają do terapii płukanki donosowe (odpowiednio 54% laryngologów i 41% alergologów) oraz antybiotyki (odpowiednio 23% laryngologów i 25% alergologów) (IQVIA 2023).

Większość pacjentów jest leczonych donosowymi GKS, natomiast doustne KS stosowane są w wybranych przypadkach. W ciągu ostatnich 12 miesięcy, 46% pacjentów z CRSwNP przyjmowało GKS donosowe oraz 29% pacjentów stosowało KS systemowe (IQVIA 2023). Pomimo stosowania leczenia glikokortykosteroidami, zgodnie z opinią prof. Piotra Kuny, u 40% pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami, w ciągu 18 miesięcy dochodzi do nawrotu choroby. Chorzy są ponownie leczeni kortykosteroidami, a u części z nich konieczna jest kolejna operacja. Niektórzy pacjenci przechodzą nawet do 10 operacji z powodu polipów nosa (Kuna 2022).

## 4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie technologii wnioskowanej, które należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2021].*

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu CRSwNP są:

- glikokortykosteroidy donosowe, m.in. furoinian mometazonu (Pronasal<sup>®</sup>, Metmin<sup>®</sup>, Nasometin<sup>®</sup>, Momester<sup>®</sup>), propionian flutykazonu (Flixonase<sup>®</sup>, Fanipos<sup>®</sup>) finansowane z 50% poziomem odpłatności,
- kortykosteroidy systemowe, m.in. metyloprednizolon (Metypred<sup>®</sup>), prednizon (Encorton<sup>®</sup>) refundowane z poziomem odpłatności ryczałt.

Wymienione powyżej substancje czynne stanowią największy udział w rynku (AWA Dupixent 2023).

Obecnie nie obowiązuje w Polsce żaden program lekowy dotyczący leczenia pacjentów z CRSwNP. We wnioskowanym wskazaniu nie są również finansowane żadne z leków biologicznych posiadających wskazanie rejestracyjne w leczeniu CRSwNP, tj. dupilumab, omalizumab oraz mepolizumab.

Zestawienie technologii opcjonalnych refundowanych w Polsce przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Sposób i poziom finansowania glikokortykosteroidów w leczeniu CRSwNP ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Glikokortykosteroidy donosowe</b>											
Fluticasoni propionas	Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	poj. 10 ml (120 dawek)	05909990933839	2022-05-01	3 lata	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	11,93	12,53	12,43	50%	9,60
	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 poj. po 120 daw.	05908289660371	2021-05-01	3 lata		23,76	24,95	24,86	50%	17,73
	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową	1 poj. po 120 daw.	05909990570720	2022-01-01	3 lata		11,88	12,47	12,43	50%	9,54
Mometason i furoas	Metmin, aerozol do nosa, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	05909991141004	2023-09-01	3 lata		11,72	12,31	14,50	50%	8,73
	Momester, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but. po 140 dawek	05909991195366	2021-09-01	3 lata		12,57	13,20	14,50	50%	9,62

	Nasometin, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną	1 but.po 18 g	05909991031275	2023-09-01	3 lata		10,31	10,83	14,50	50%	7,25
	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	05909991099688	2023-01-01	3 lata		10,31	10,83	14,50	50%	7,25
	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 but.po 140 daw.	05909991099695	2021-01-01	3 lata		20,63	21,66	27,41	50%	13,71
<b>Glikokortykosteroidy systemowe</b>											
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	2022-01-01	3 lata	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	24,51	25,74	32,10	ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	2022-01-01	3 lata		6,46	6,78	8,03	ryczałt	4,38
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	2020-11-01 - dla kolumny M, <1><2><3> 2020-11-01 /<4> 2022-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, <1><2><3> 3 lata /<4> 2 lata - dla kolumny N	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,29	9,75	1,46	ryczałt	10,22
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	2020-11-01	3 lata		9,29	9,75	1,46	bezpłatny do limitu	8,76



Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	2022-11-01 - dla kolumny M, <1><2><3> 2023-09-01/<4> 2022-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, <1><2><3> 3 lata/<4> 2 lata - dla kolumny N		20,20	21,21	14,56	ryczałt	13,71
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	2022-11-01	3 lata		20,20	21,21	14,56	bezpłatny do limitu	10,51
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	2022-11-01 - dla kolumny M, <1><2><3> 2023-09-01/<4> 2022-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, <1><2><3> 3 lata/<4> 2 lata - dla kolumny N		27,00	28,35	29,12	ryczałt	9,54
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	2022-11-01	3 lata		27,00	28,35	29,12	bezpłatny do limitu	5,27
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	2021-11-01 - dla kolumny M, <1> 2022-03-01/<2><4> 2022-09-01/<3> 2022-11-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, <1><2><3> 3 lata/<4> 2 lata - dla kolumny N		28,08	29,48	36,40	ryczałt	5,33
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	2021-11-01	3 lata		28,08	29,48	36,40	bezpłatny do limitu	0,00

Prednisonu m	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	2022-11-01 - dla kolumny M, <1><2><3>2023 -09- 01/<4>2022- 09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny N		12,20	12,81	7,28	ryczałt	11,00
Prednisonu m	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	2022-11-01	3 lata		12,20	12,81	7,28	bezpłatny do limitu	7,80

## 5 Efekty zdrowotne

Celem leczenia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa jest usunięcie polipów nosa z jam nosowych i zatok, wyeliminowanie objawów i zapobieganie nawrotom. Celem leczenia pacjentów z CRSwNP jest również poprawa jakości życia, kontrola progresji choroby i zminimalizowanie skutków ubocznych terapii (Alobid 2012, Morse 2021).

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

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

W 2021 roku, Europejska Agencja Leków (EMA) opracowała dokument uzasadniający rejestrację do stosowania mepolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP). Decyzja EMA została podjęta w oparciu o wyniki pochodzące z randomizowanego badania klinicznego fazy III - SYNAPSE. Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z nawracającymi, opornymi na leczenie, ciężkimi, obustronnymi polipami nosa, którzy kwalifikowali się do powtórnej operacji nosa, pomimo stosowania standardowego leczenia. Pacjenci musieli przejść co najmniej jedną operację nosa (zdefiniowaną jako każde nacięcie i usunięcie tkanki - polipektomia, z jamy nosowej i zatok) w ciągu ostatnich 10 lat (EMA 2021).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu SYNAPSE był złożony punkt końcowy dotyczący zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniku zarówno w skali NPS (ang. *nasal polyps score*), jak i wyniku w skali VAS (ang. *visual analog scale*) niedrożności nosa. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był czas do pierwszej operacji nosa, zdefiniowany jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do momentu przeprowadzenia pierwszej operacji nosa (EMA 2021).

Wśród pozostałych drugorzędowych punktów końcowych raportowano leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi, zmianę wyniku w skali VAS dla objawów ogólnych choroby, a także złożonego wyniku w skali VAS dla niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty węchu oraz wyniku w skali VAS dla utraty węchu. Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniono za pomocą specyficznego dla jednostki chorobowej kwestionariusza SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*). Wśród pozostałych drugorzędowych punktów końcowych badania SYNAPSE analizowano terapię antybiotykami, zmianę w szczytowym przepływie

wdechowym przez nos (ang. *peak nasal inspiratory flow*, PnIF), zmianę wyniku testu identyfikacji zapachu Uniwersytetu Pensylwanii (ang. *University of Pennsylvania Smell Identification Test*, UPSIT) oraz liczbę eozynofili w krwi (EMA 2021).

Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Nucala<sup>®</sup> przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE. Główne kryterium oceny skuteczności oparto na wielkości polipów mierzonej w skali polipów nosa (punkty skali od 0 do 8) oraz niedrożności nosa mierzonej w skali VAS systemu oceny objawów, która mieści się w zakresie od 0 (brak niedrożności) do 10 (całkowita niedrożność). U pacjentów otrzymujących lek Nucala<sup>®</sup> wynik w skali wielkości polipów nosowych poprawił się o 1,0 punktu po 52 tygodniach leczenia, oraz o 0 punktu u pacjentów otrzymujących placebo. Po zastosowaniu leku Nucala<sup>®</sup> niedrożność nosa uległa poprawie o 4,4 punktu, a w przypadku placebo - o 0,82. Wykazano, że lek Nucala<sup>®</sup> jest korzystny w odniesieniu do dopuszczalnego profilu bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z występowaniem polipów nosa, w związku z czym Agencja zaleciła przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (EMA 2021a).

Mając na uwadze powyższe informacje, ocena skuteczności w opracowywanej analizie zostanie przeprowadzona w oparciu o następujące punkty końcowe:

- zmiana wyniku w skali NPS (ang. *nasal polyps score*; potwierdzony badaniem endoskopowym) i skali VAS (ang. *visual analog scale*) niedrożności nosa,
- czas do wykonania pierwszej operacji nosa,
- leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami,
- zmiana wyniku w skali VAS:
- dla objawów choroby,
- dla niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty węchu (wynik złożony),
- dla utraty węchu.

W zakresie jakości życia:

- zmiana wyniku specyficznej dla choroby skali SNOT-22 (ang. *Sino-Nasal Outcome Test*).

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych:

- zgony,
- zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- reakcje ogólnoustrojowe i w miejscu podania.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu



zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## 6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 13.) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

**Tab. 13 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno - kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest / posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

## 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu (Nucala®) w leczeniu niekontrolowanego (pomimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dotyczy dorosłych pacjentów, u których wykonano co najmniej 1 operację zatok przynosowych.

Preparat Nucala® (mepolizumab) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”, dając szansę pacjentom z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa, którzy wcześniej byli już poddawani leczeniu, **na rozpoczęcie skutecznej terapii, w wyniku której poprawie ulegnie endoskopowa ocena polipów nosa oraz niedrożność nosa.**

W praktyce ambulatoryjnej sposoby leczenia farmakologicznego zależą od tego, czy choroba jest w okresie stabilnym czy w okresie zaostrzenia. W okresie stabilnym podstawą leczenia są glikokortykosteroidy podawane donosowo. U pacjentów z zaawansowanym zapaleniem zatok z polipami nosa rozważa się przeprowadzenie zabiegu operacyjnego. Powszechnie stosowane **procedury chirurgicznego usuwania polipów wiążą się z ryzykiem nawrotu i reoperacji.** Nawrót choroby wśród wszystkich pacjentów leczonych chirurgicznie występuje średnio już po 22 miesiącach, co powoduje, że pacjenci wracają pod opiekę lekarza i ponownie walczą z objawami, które w konsekwencji prowadzą do ponownego podejmowania decyzji związanej z kolejną operacją chirurgiczną (Kupczyk 2023).

W wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej, **leczenie mepolizumabem przyczyni się do ograniczenia konieczności przeprowadzania operacji nosa.** Pacjenci odniosą korzyści związane ze stosowaniem kortykosteroidów - **redukcji ulegnie konieczność podawania kortykosteroidów ogólnoustrojowych.** U chorych zmniejszeniu ulegną objawy ogólne choroby, a także złożone objawy związane z niedrożnością nosa, wydzieliną z nosa, śluzem w gardle oraz utratą węchu.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci (wiek $\geq$ 18 lat) z niekontrolowanym (pomimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i> , CRSwNP), u których wykonano co najmniej 1 operację zatok przynosowych.
Interwencja (I)	mepolizumab (Nucala®) w dawce 100 mg podskórnie
Komparator (C)	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i> , SoC)
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności:



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wyniku w skali NPS (ang. <i>nasal polyps score</i>; potwierdzony badaniem endoskopowym) i skali VAS (ang. <i>visual analog scale</i>) niedrożności nosa,</li> <li>• czas do wykonania pierwszej operacji nosa,</li> <li>• leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami,</li> <li>• zmiana wyniku w skali VAS: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dla objawów choroby,</li> <li>○ dla niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty węchu (wynik złożony),</li> <li>○ dla utraty węchu.</li> </ul> </li> </ul> <p>W zakresie jakości życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wyniku specyficznej dla choroby skali SNOT-22 (ang. <i>Sino-Nasal Outcome Test</i>).</li> </ul> <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony,</li> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane,</li> <li>• reakcje ogólnoustrojowe i w miejscu podania.</li> </ul>
<p><b>Typ badań (S)</b></p>	<p>randomizowane badania kliniczne, badania wtórne oraz badania rzeczywistej praktyki klinicznej</p>

## Spis rycin

Ryc. 1. Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami (AAAAI 2023). ....	9
Ryc. 2. Etiologia i patogeneza CRSwNP (EPOS 2020). ....	10
Ryc. 3. Częstość występowania polipów nosa w zależności od wieku w 2018 roku w Polsce (Raciborski 2021). ....	15

## Spis tabel

Tab. 1. Oszacowana wielkość populacji z rozpoznaniem J32 i/lub J33 w latach 2014-2022 (AWA Dupixent 2023).....	16
Tab. 2. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa. ....	18
Tab. 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....	23
Tab. 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	24
Tab. 5. Zestawienie działań niepożądanych. ....	27
Tab. 6 Szczegółowe informacje dotyczące finansowania mepolizumabu w Polsce. ....	28
Tab. 7. Wnioskowany sposób finansowania. ....	29
Tab. 8. Wnioskowane wskazanie.....	29
Tab. 9. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii mepolizumabem. ....	33
Tab. 10. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje Agencji dotyczące leczenia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa substancjami innymi niż mepolizumab. ....	35
Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne zagranicznych agencji HTA dla mepolizumabu. ....	39
Tab. 12. Sposób i poziom finansowania glikokortykosteroidów w leczeniu CRSwNP ze środków publicznych (NFZ). ....	43
Tab. 13 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.....	50
Tab. 14. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	51



# Bibliografia

- AAAAI 2023** <https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/nasal-polyyps> [dostęp: 7.06.2023]
- Alobid 2012** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22274542/> [dostęp: 21.06.2023]
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 01.10.2020].
- APD Metmin 2016** Centrum HTA. Produktu leczniczy METMIN w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych. Analiza problemu decyzyjnego (APD). Kraków, styczeń 2016.
- AWA Dupixent 2023** Analiza Weryfikacyjna Agencji Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)” [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/065/AWA/2023%2008%2031%20OT%20AWA%20Dupixent%20BIP%204572\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/065/AWA/2023%2008%2031%20OT%20AWA%20Dupixent%20BIP%204572_REOPTR.pdf)
- Brook 2017** The association of allergic sensitization with radiographic sinus opacification. *Am. J. Rhinol. Allergy* 31, 12-15.
- CADTH 2022** <https://www.cadth.ca/mepolizumab-2> [dostęp: 02.10.2023]
- Chen 2020** Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; 2020 Nov;36(11):1897-1911; doi: 10.1080/03007995.2020.1815682
- De Schryver 2016** Alcohol hyper-responsiveness in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin. Exp. Allergy* 10.1111/cea.12836.
- Dietz de Loos 2019** Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 143, 1207-1214.
- EMA 2012** European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137127.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf)
- EMA 2021** Nucala-H-C-003860-II-0035 : EPAR - Assessment Report - Variation; 13/12/2021; EMA/560926/2021 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-003860-ii-0035-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-003860-ii-0035-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [dostęp: 21/06/2023]
- EMA 2021a** European Medicines Agency. Nucala (mepolizumab). Przegląd wiedzy na temat leku Nucala i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nucala-epar-medicine-overview\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nucala-epar-medicine-overview_pl.pdf) [dostęp: 02.10.2023]
- EPOS 2020** EUROPEJSKIE WYTYCZNE NA TEMAT ZAPALENIA ZATOK PRZYNOSOWYCH I POLIPÓW NOSA 2020  
EUROPEAN POSITION PAPER ON RHINOSINUSITIS AND NASAL POLYPS 2020 EPOS 2020
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.

<b>G-BA 2022</b>	<a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/764/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/764/</a> [dostęp: 02.10.2023]
<b>Hamilos 2022</b>	Chronic rhinosinusitis: Clinical manifestations, pathophysiology, and diagnosis. <a href="https://medilib.ir/uptodate/show/7528">https://medilib.ir/uptodate/show/7528</a> [dostęp: 16.06.2023]
<b>HAS 2022</b>	<a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3349481/fr/nucala-mepolizumab-polypose-naso-sinusienne">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3349481/fr/nucala-mepolizumab-polypose-naso-sinusienne</a> [dostęp: 02.10.2023]
<b>Hirsch 2017</b>	Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. <i>Allergy</i> 72, 274-2781.
<b>Hummel 2017</b>	Position paper on olfactory dysfunction. <i>Rhinology Supplement</i> 54, 1-30.
<b>IQVIA 2023</b>	Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN). Wybrane wyniki badania przeprowadzonego przez IQVIA. IQVIA, Luty 2023
<b>IQWiG 2022</b>	<a href="https://www.iqwig.de/projekte/a22-42.html">https://www.iqwig.de/projekte/a22-42.html</a> [dostęp: 02.10.2023]
<b>Jones 2005</b>	Sinogenic facial pain: Diagnosis and management. <i>Otolaryngol. Clin. North Am.</i> 38, 1311-1325.
<b>Jurkiewicz 2023</b>	<a href="https://www.medexpress.pl/leki-technologie-medyczne/przewlekle-zapalenie-zatok-przynosowych-z-polipami-nosa-postepuje-powoli-objawy-czesto-sa-bagatelizowane/">https://www.medexpress.pl/leki-technologie-medyczne/przewlekle-zapalenie-zatok-przynosowych-z-polipami-nosa-postepuje-powoli-objawy-czesto-sa-bagatelizowane/</a> [dostęp: 25.08.2023]
<b>Khan 2018</b>	The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps
<b>Kuna 2022</b>	<a href="https://www.termedia.pl/pulmonologia/Prof-Kuna-Zapalenie-zatok-przynosowych-to-jedna-z-najczestszych-i-nawracajacych-chorob,46951.html">https://www.termedia.pl/pulmonologia/Prof-Kuna-Zapalenie-zatok-przynosowych-to-jedna-z-najczestszych-i-nawracajacych-chorob,46951.html</a> [dostęp: 25.08.2023]
<b>Kupczyk 2023</b>	<a href="https://www.medexpress.pl/wydarzenia-kampanie/warto-podjac-walke-z-polipami-nosa/">https://www.medexpress.pl/wydarzenia-kampanie/warto-podjac-walke-z-polipami-nosa/</a> [dostęp: 02.10.2023]
<b>Laidlaw 2019</b>	Clinical updates in aspirin-exacerbated respiratory disease
<b>Landis 2006</b>	New evidence for high occurrence of olfactory dysfunctions within the population. <i>Am. J. Med.</i> 119, 91-92.
<b>Moher 2009</b>	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>BMJ.</i> 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.
<b>Morse 2021</b>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8285230/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8285230/</a> [dostęp: 21.06.2023]
<b>MP 2018</b>	<a href="https://www.mp.pl/pacjent/otolaryngologia/choroby/choroby-nosa-i-zatok/106002,polipy-nosa">https://www.mp.pl/pacjent/otolaryngologia/choroby/choroby-nosa-i-zatok/106002,polipy-nosa</a> [dostęp: 15.06.2023]
<b>NFZ 2023</b>	<a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a">https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a</a>
<b>NICE 2022</b>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta847">https://www.nice.org.uk/guidance/ta847</a> [dostęp: 02.10.2023]
<b>Obaseki 2014</b>	The relation of airway obstruction to asthma, chronic rhinosinusitis and age: results from a population survey of adults. <i>Allergy</i> 69, 1205-1214.
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r</a> [dostęp: 29.06.2023]
<b>PBAC 2022</b>	<a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/files/mepolizumab-psd-11-2022.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/files/mepolizumab-psd-11-2022.pdf</a> [dostęp: 02.10.2023]

- Pfaar 2006** Mechanical obstruction of the olfactory cleft reveals differences between orthonasal and retronasal olfactory functions. *Chem. Senses* 31, 27-31.
- Philpott 2018** Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respiratory research* 19, 129.
- Pietruszewska 2012** Polipy nosa i zatok przynosowych problemem nie tylko chorych z alergią, <https://archiwum.terapia.com.pl/publ/id,129793,ed,212> [dostęp: 19.06.2023]
- Pilan 2012** Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo, PMID: 22616073 DOI: 10.4193/Rhino11.256
- 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 Chirurgów Głowy i Szyi oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Otolaryngol Pol.* 2023 Apr 30;77(2):1-11. Polish.
- 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
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Shashy 2004** Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota, PMID: 15023840 DOI: 10.1001/archotol.130.3.320
- SMC 2022** <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/mepolizumab-nucala-scr-nonsub-smc2491/> [dostęp: 02.10.2023]
- Świerczyńska-Kępa 2022** Ostry nieżyt nosa i zatok. W: Gajecki P. *Interna Szczeklika*. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.2>. [dostęp: 16.06.2023]
- Tomassen 2016** Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 137,1449-1456.e4.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Wei 2018** Multivariate analysis of inflammatory endotypes in recurrent nasal polyposis in a Chinese population. *Rhinology* 56, 216-26.
- Weinstein 2019** Weinstein SF, Katial RK, Bardin P. Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polypos. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Feb;7(2):589-596.e3