



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

nr OT.423.1.18.2024

Data ukończenia: 28.05.2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** GSK Services sp. z o.o.

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>bd</b>	brak danych
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CRSwNP</b>	ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DUPI</b>	dupilumab
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EPOS</b>	European Position paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>EUFOREA</b>	European Forum for Research and Education in Allergy and Airway
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICAR-RS</b>	International consensus statement on allergy and rhinology
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>ITT</b>	analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat analysis)
<b>IV</b>	dożylnie (ang. intravenous)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MEPO</b>	mepolizumab

<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N/O</b>	nie osiągnięto
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NMA</b>	metaanaliza sieciowa (ang. network metaanalysis)
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	odpowiedź na leczenie (ORR, ang. overall response rate)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PTOChGSz/PTA</b>	Polskie Towarzystwo Otorynolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi oraz Polskie Towarzystwo Alergologiczne
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PZZPzPN</b>	przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji (UoR)</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zmian.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146).

---

<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>1. Informacje o wniosku</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
<b>3. Problem decyzyjny</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	13
3.3.1. Opinie ekspertów klinicznych	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej</b>	<b>23</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Główne narzędzia wykorzystane w zakresie pomiaru punktów końcowych	27
4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności dla porównania MEPO vs PLC	27
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania MEPO vs PLC	32
4.2.1.4. Wyniki dla porównania MEPO vs DUPI	33
4.2.1.5. Wyniki analizy RWE	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	38
<b>5. Ocena analizy ekonomicznej</b>	<b>40</b>

---

5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	40
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	41
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	41
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	42
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości .....	42
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	42
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	43
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	43
5.3.3.	Ocena walidacji .....	43
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	43
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet .....</b>	<b>44</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	44
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	44
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	44
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	45
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	47
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	48
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości .....	48
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	48
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>49</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>50</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....</b>	<b>51</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>52</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>53</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>57</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>58</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła .....</b>	<b>59</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 18.03.2024 r.  
PLR.4500.2351.2023.15.RBO  
PLR.4500.2352.2023.15.RBO

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg, 1, amp.-strzyk. 1 ml, GTIN 05909991407148
  - Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg, 1, wstrzykiwacz 1 ml, GTIN 05909991407018
- 

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Nucala (mepolizumab), 1, amp.-strzyk. 1 ml, GTIN 05909991407148 –
  - Nucala (mepolizumab), 1 wstrzykiwacz 1 ml, GTIN 05909991407018 –
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

---

Analizy załączone do wniosku:

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlandia

Wnioskodawca:

GSK Services sp. z o. o.

ul. Grunwaldzka 189

60-322 Poznań

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.04.2024 r., znak PLR.4500.2351.2023.15.RBO i PLR.4500.2352.2023.15.RBO, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg, 1, amp.-strzyk. 1 ml, GTIN 05909991407148 oraz Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg, 1, wstrzykiwacz 1 ml, GTIN 05909991407018. Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.04.2024 r., znak OT.423.1.18.2024.2.PG. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 09.05.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Mepolizumab (Nucala) w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2023
- Analiza kliniczna. Mepolizumab (Nucala) w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2023
- Analiza ekonomiczna. Mepolizumab (Nucala) w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2023
- Analiza wpływu na budżet. Mepolizumab (Nucala) w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2023
- Odpowiedź na pismo nr OT.423.1.18.2024.2.PG. Mepolizumab (Nucala) w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa, Warszawa 2024

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg, 1, amp.-strzyk. 1 ml, GTIN: 05909991407148; Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg, 1, wstrzykiwacz 1 ml, GTIN: 05909991407018
<b>Kod ATC</b>	R03DX09 (leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych)
<b>Substancja czynna</b>	mepolizumab
<b>Droga podania</b>	podskórna
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie. Produkt leczniczy Nucala 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.
<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.
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa (ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP) (ICD-10: J32, J33)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria: 1) wiek $\geq 18$ lat; 2) potwierdzone zapalenie typu 2: tkankowa eozynofilia $\geq 10$ /wpw lub eozynofilia we krwi $\geq 150$ , lub IgE całkowite $\geq 100$ ; 3) co najmniej 1 zabieg chirurgiczny zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej) udokumentowany w wywiadzie (zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazania do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN <sup>1</sup> (kwestionariuszem kwalifikacji do zabiegu); 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 (zgodnie z zaleceniami EUFOREA2023); 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL); 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 8) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL; 9) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
<b>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa</b>	Ocenę skuteczności zastosowanej terapii (zgodnie z zaleceniami EUFOREA 2023) wg: a) redukcji wielkości polipów nosa na podstawie skali NPS w badaniu endoskopowym, b) redukcji zapotrzebowania na kortykosteroidy ogólnoustrojowe, c) poprawy jakości życia na podstawie skali SNOT-22, d) zmniejszenia wpływu chorób współistniejących.

Źródło: ChPL Nucala; projekt programu lekowego będący załącznikiem do zlecenia MZ

<sup>1</sup> Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa



## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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

Zgodnie z EPOS 2020 przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (CRSwNP) dzieli się na pierwotne i wtórne. Zarówno pierwotne, jak i wtórne PZZP ze względu na lokalizację można podzielić na ograniczone (jednostronne) i uogólnione (jeśli zmiany występują obustronnie). W obu tych grupach wyróżnia się endotypy: T2 i nie-T2-zależny lub typ 2 i nie-typ-2 (obecnie określane jako typ 1 lub 3). Podziały uwzględniające endotypy są istotne w przypadku wyboru terapii.

### Etiologia i patogenez

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 PZZP z polipami nosa (PZZPzPN lub z ang. 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.

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

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

### Epidemiologia

Szacuje się, że na CRS cierpi 5,5–28% populacji ogólnej, częściej występuje u palaczy niż u osób niepalących. CRSwNP stanowi powszechny problem zdrowotny w krajach zachodnich, a częstość jego występowania wynosi 3-4%. Najczęściej odnotowuje się przypadki u ludzi młodych lub w średnim wieku. Wśród 40% pacjentów z ww. chorobą pojawiają się wznovy (odrastanie polipów) co ok. 18-22 miesiące.

### Leczenie

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.

U większości pacjentów z CRSwNP można uzyskać odpowiednią kontrolę dolegliwości. Jednak istnieje grupa pacjentów, których leczenie operacyjne i stosowanie środków takich jak glikokortykosteroidy nie daje oczekiwanego efektu. Obecnie w tej grupie realizowany jest program lekowy z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego klasy IgG4 – dupilumabu.

### Rokowanie

CRSwNP wywiera duży wpływ na jakość życia pacjenta. Blisko 21% chorych w wieku produkcyjnym otrzymało zwolnienie lekarskie z powodu CRSwNP (PTA/IQVIA 2023). Niedoszacowanie ciężaru choroby, w którym często zapomina się o znaczeniu aspektu psychospołecznego, wymaga podejścia multidyscyplinarnego, a terapia powinna być prowadzona zgodnie z wytycznymi, określającymi najlepsze leczenie dla konkretnego pacjenta.

Źródło: AWA nr OT.423.1.29.2023; wytyczne PTOChGSz/PTA 2023; EPOS 2020; publikacja PTA/IQVIA 2023

### 3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a grudniem 2022 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta.

Informacje pochodzą z bazy sprawozdawczo-rozliczeniowej SWIAD, bazy LEK (dot. refundacji aptecznej) oraz bazy PROCEDURY. Ze względu na proponowane brzmienie programu lekowego przyjęto, że pacjenci z populacji docelowej będą mieć sprawozdaną **co najmniej jedną** tego rodzaju procedurę. W bazie identyfikowano wszystkich pacjentów z kiedykolwiek sprawozdanym rozpoznaniem głównym lub współistniejącym określonym wg ICD-10 jako J32 i/lub J33, tj. przewlekłe zapalenie zatok przynosowych i/lub polip nosa.

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

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

Analiza zawartości baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ, wykazała, że potencjalna populacja z przewlekłym zapaleniem zatok może sięgać **2,5 mln pacjentów**. Populacja dorosłych wyniosła 88% tychże pacjentów.

Spośród 2,2 mln dorosłych pacjentów kortykosterydy były stosowane u 30%. Ok. 10% spośród pacjentów stosujących sterydoterapię ogólnoustrojową zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego a następnie sprawozdano jego przeprowadzenie.

#### 3.3.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, w których odniesiono się m.in. do liczebności populacji wnioskowanej.

KK w dz. alergologii wskazuje, że mepolizumab byłby stosowany w wyniku refundacji u blisko 20% (ok. 500 osób) w pierwszym roku oraz u blisko połowy pacjentów z PZZPzPN (tj. 1200 chorych) w drugim roku refundacji. Natomiast KW w dz. alergologii zaznacza, że ta liczebność może być znacznie większa, tj. 20 tys. pacjentów, u których lek mógłby być stosowany w wyniku refundacji.

Tabela 5. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu, w Polsce	Zapadalność	Pacjenci, u których MEPO byłby stosowany w wyniku refundacji	Źródło informacji
<b>prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk</b> <b>KK w dz. alergologii</b>	Dokładne dane nie są znane. Na PZZP cierpi 5-12% populacji, natomiast na PZZPzPN choruje ok. 1-4%, gdzie ciężki przebieg stwierdza się u ok. 17 tys. chorych (15-20tys.). Częstość współchorobowości: astma (u ok. 50% pacjentów), AZS (u ok. 17%).	Ok. 2,5 tys. pacjentów rocznie	Ok. 20% w I roku refundacji (ok. 500 chorych) i 50% w II roku refundacji (1,2 tys. chorych)	Szacunki własne oraz literatura naukowa (Jurkiewicz 2023, Raport IQVIA 2023, Raciborski 2021, AWA AOTMiT 2023, Modern Healthcare Institute 2024)
<b>dr hab. n. med. Marcin Kurowski</b> <b>KW w dz. alergologii</b>	Częstość PZZP to 3-6%.	-	-	Dane z wytycznych EPOS 2020
<b>prof. dr hab. n. med. Marek Niedożytko</b> <b>KW w dz. alergologii</b>	Na PZZPzPN choruje ok. 1-2% populacji europejskiej, z czego ok. 380 tys. stanowią chorzy w Polsce.	10-20 tys. rocznie w założeniu o początku choroby od 32 r.ż. (+/- 14 lat)	Ok. 20 tys. osób (zabiegu zatok wymaga ok. 24% chorych a 6% leczenia III linii)	Dane literaturowe Laidlaw 2021 oraz Hwee 2024 (USA) i szacunki własne

KK, konsultant krajowy/a; KW, konsultant wojewódzki/a; MEPO, mepolizumab

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase: <https://www.tripdatabase.com/>;
- Polskie Towarzystwo Otolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi (PTOChGSz): <http://www.otolaryngologia.org.pl/>;
- European Rhinologic Society (ERS): <https://www.europeanrhinologicsociety.org/>;
- European Forum for Research and Education in Allergy and Airway (EUFOREA): <https://www.euforea.eu/>;
- Guidelines International Network: <https://www.g-i-n.net/>;
- National Guideline Clearinghouse: [www.guideline.gov/](http://www.guideline.gov/);

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *chronic rhinosinusitis with nasal polyps, guidelines, management, recommendations, consensus, statement, treatment*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.05.2024 r. Na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono wyłącznie najnowsze dokumenty, opublikowane w okresie ostatnich 5 lat.

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

Zgodnie z wytycznymi pierwszą linią leczenia przewlekłego zapalenia zatok jest codzienne stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów (GKS) oraz płukanie jam nosa roztworem soli. Jeżeli leczenie miejscowymi GKS jest niewystarczające do uzyskania kontroli choroby, zaleca się krótkoterminowy cykl doustnych GKS (zwykle trwający maksymalnie 2-3 tygodnie), które mogą być stosowane samodzielnie lub jako uzupełnienie terapii donosowymi kortykosteroidami.

Zabieg chirurgiczny należy rozważyć u chorych z PZZPzPN, u których nie osiągnięto kontroli choroby pomimo stosowania leczenia podstawowego [pogorszenie wyników w zakresie skali VAS ( $\geq 5$ ) czy SNOT-22( $\geq 40$ )].

Zaleca się rozważenie leczenia biologicznego u chorych z PZZP z obustronnymi polipami o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego po niepowodzeniu zabiegu chirurgicznego oraz odpowiedniej farmakoterapii, u których zaobserwowano znaczne pogorszenie jakości życia. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia biologicznego równoległe z przeprowadzonym zabiegiem chirurgicznym. Po wykonaniu zabiegu należy odczekać 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia biologicznego, jednakże, jeśli wykonana operacja oraz stosowanie miejscowych kortykosteroidów nie spowoduje zahamowania wzrostu polipów, zaleca się rozpoczęcie terapii biologicznej.

W zakresie opcji terapeutycznych wytyczne wskazują m.in. dupilumab oraz mepolizumab (PTOChGSz/PTA 2023; EUFOREA 2019/2021; ICAR-RS 2021; EPOS 2020). Jednak to dupilumab jest najczęściej wskazywaną, skuteczną terapią biologiczną u pacjentów z PZZPzPN po nieskutecznej farmakoterapii lub zabiegu operacyjnym, w szczególności z ciężką postacią PZZPzPN (ICAR-RS 2021, EPOS 2020). Dodatkowo polskie wytyczne przedstawiają, że mepolizumab w stosunku do dupilumabu charakteryzuje się słabszą skutecznością w PZZPzPN pomimo że eozynofilia charakteryzuje zapalenie typu 2 (PTOChGSz/PTA 2023). Kierowanie terapii wyłącznie na eozynofile może być niewystarczające do osiągnięcia efektów klinicznych.

Wytyczne nie wskazują jednak jednoznacznie, która z aktualnie dostępnych i skutecznych terapii biologicznych powinna być terapią zalecaną.

**Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOChGSz/PTA 2023 (Polska)	Zalecenia dotyczące leczenia biologicznego w PZZPzPN (zbieżne z aktualnymi EPOS/EUFOREA 2023): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie biologiczne należy rozważyć w przypadku występowania co najmniej 3 spośród następujących</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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 wężchu i wytwarzaniem polipów;</li> <li>○ choroba źle kontrolowana pomimo prawidłowo prowadzonego leczenia zachowawczego: przebyte 2x w ciągu roku leczenie GKS ogólnoustrojowo bez poprawy/brak możliwości przyjmowania GKS lub długotrwałe stosowanie GKS w małych dawkach;</li> <li>○ pogorszenie kontroli choroby, pomimo stosowanego leczenia — oceniane w skalach VAS <math>\geq 5</math> lub SNOT-22 <math>\geq 40</math>;</li> <li>○ rozpoznanie współistniejących innych chorób T2-zależnych: astma, AZS.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecenia te dotyczą zarówno chorych po przebytej operacji, jak i tych, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia operacyjnego.</li> <li>• Obecnie zatwierdzone leki biologiczne to: dupilumab, <b>mepolizumab (MEPO)</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. Przeciwciała monoklonalne anty-IL-5, czyli <b>MEPO, są skierowane przeciwko eozynofilom</b>. Wyniki badania 3 fazy SYNAPSE wykazały znaczną poprawę w zakresie niedrożności nosa i polipów nosa, przy jednoczesnym zmniejszeniu wykonania operacji zatok przynosowych, zmniejszeniu stosowanych kortykosteroidów i spadku liczby eozynofili w we krwi w 52. tyg. leczenia w porównaniu z PLC. Jednak niniejsze wytyczne wskazują, że w stosunku do innych opcji terapeutycznych jak dupilumab, <b>MEPO ma stosunkowo słabą skuteczność w PZZPzPN, mimo że eozynofilia charakteryzuje zapalenie typu 2</b>. Być może inne komórki zapalne i cytokiny poza eozynofilami mogą odgrywać ważną rolę w patogenezie polipów nosa. Kierowanie terapii wyłącznie na eozynofile może być niewystarczające do osiągnięcia efektów klinicznych.</li> <li>• Po 6 mies. leczenia należy ocenić SNOT-22 (spadek o 8,9), VAS (redukcja o 2 cm) oraz poprawę w zakresie wężchu (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.</li> <li>• Oczekiwany efekt terapeutyczny po 24 mies. leczenia to: NPS&lt;4, VAS&lt;5, SNOT&lt;30 i przy spełnieniu tych wartości leczenie biologiczne może być kontynuowane.</li> </ul>
<p><b>EPOS/EUFOREA 2023 (Europa)</b></p>	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia biologicznego w PZZPzPN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie biologiczne należy rozważyć u chorych po leczeniu chirurgicznym lub z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego, spełniających 3 spośród poniższych parametrów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PZZP typu 2 (eozynofilia tkankowa <math>\geq 10</math>/HPF lub eozynofilia we krwi <math>\geq 150</math> lub całkowite IgE <math>\geq 100</math>);</li> <li>○ konieczność zastosowania co najmniej dwóch kursów GKS ogólnoustrojowo lub długotrwałe (&gt;3 miesięcy) stosowanie małych dawek GSK ogólnoustrojowo lub przeciwwskazania do stosowania GKS ogólnoustrojowo;</li> <li>○ znacznie upośledzona jakość życia (SNOT-22 <math>\geq 40</math>);</li> <li>○ utrata wężchu potwierdzona badaniami;</li> <li>○ rozpoznanie współistniejącej astmy wymagającej regularnego stosowania wziewnych GKS.</li> </ul> </li> <li>• Ocena odpowiedzi na leczenie powinna mieć miejsce po 6 mies. i obejmuje 5 kryteriów, tj. zmniejszenie wielkości polipów, zmniejszenie zapotrzebowania na leczenie doustnymi GKS, poprawa jakości życia, poprawa wężchu, zmniejszenie wpływu na choroby współtowarzyszące.</li> </ul> <p>Do stwierdzenia skuteczności leczenia wystarczające jest spełnienie jednego spośród ww. kryteriów.</p>
<p><b>EUFOREA 2019/2021 (Europa)</b></p>	<p><u>Leczenie ciężkiego, przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• miejscowe kortykosteroidy stanowią podstawę leczenia PZZPzPN, stosowane są w celu uzyskania kontroli choroby;</li> <li>• leczenie doustnymi kortykosteroidami stosuje się, jeśli leczenie miejscowymi kortykosteroidami jest niewystarczające;</li> <li>• leczenie chirurgiczne należy rozważyć w przypadku niepowodzenia innych metod leczenia;</li> <li>• u chorych z niekontrolowanym ciężkim PZZPzPN typu 2, w momencie, gdy w przebiegu choroby chory doświadczył nieskutecznej terapii GKS 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);</li> <li>• przed planowanym zabiegiem chirurgicznym należy wziąć pod uwagę okres 6-12 miesięcy, w celu oceny czy chory odpowiada na leczenie (u 2/3 chorych leczonych biologicznie zabieg chirurgiczny może nie być uznawany za konieczny);</li> <li>• <b>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 (dupilumabem, omalizumabem, MEPO</b></li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>i benralizumabem);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>we wskazaniu do stosowania obecnie dostępnych leków biologicznych, w tym leków skierowanych przeciw receptorowi IL-4 alfa (dupilumab), anty-IgE (omalizumab) i <b>anty-IL-5/Ra (MEPO i benralizumab)</b>, powinien występować podstawowy stan zapalny typu 2.</li> </ul>
EPOS 2020 (Europa)	<p><u>Zalecenia dotyczące terapii pacjentów dorosłych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych (PZZP)</u></p> <p><i>Donosowe kortykosteroidy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekła terapia donosowymi GKS jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu pacjentów z PZZP, co zostało dobrze udokumentowane. Stosowane tą drogą GKS łagodzą objawy nosowe i poprawiają jakość życia (choć nie powodowana przez nie poprawa w punktacji SNOT-22 jest mniejsza niż minimalna różnica istotna klinicznie). W PZZP donosowe GKS zmniejszają wielkość polipów, a podawane po endoskopowej operacji zatok zapobiegają ich nawrotom. Donosowe GKS są dobrze tolerowane przez pacjentów, a większość powodowanych przez nie działań niepożądanych jest łagodna lub umiarkowana. Zaleca się donosową terapię GKS u pacjentów z PZZP. Obecnie nie można jednak zalecić wspomnianych wcześniej większych dawek donosowych GKS i alternatywnych metod podania ze względu na niską jakość danych i brak bezpośrednich badań oceniających ich skuteczność. [kategoria dowodu: 1a].</li> </ul> <p><i>GKS ogólnoustrojowe</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wpływ GKS ogólnoustrojowych na redukcję polipów jest dłuższy i utrzymuje się nawet do 3 mies. od rozpoczęcia terapii. Stwierdza się, że 1–2 kursy ogólnoustrojowej glikokortykosteroidoterapii w ciągu roku mogą być użyteczne jako dodatkowe leczenie pacjentów z częściowo kontrolowanym i niekontrolowanym PZZP. Krótki kurs GKS ogólnoustrojowych po operacji nie wydaje się mieć wpływu na jakość życia pacjentów. Należy pamiętać o istotnych działaniach niepożądanych GKS stosowanych ogólnoustrojowo. [kategoria dowodu: 1a].</li> </ul> <p><i>Implanty uwalniające GKS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Implanty uwalniające GKS umieszczane w rejonie zatok sitowych u pacjentów z nawracającymi polipami po operacjach zatok mają istotny statystycznie, pozytywny (lecz mały, bo zaledwie 0,3 w 3-punktowej skali) wpływ na niedrożność nosa. Implanty uwalniające GKS zmniejszają jednak znacząco potrzebę reoperacji oraz zmniejszają punktację w skali Nasal Polyp Score. Biorąc pod uwagę umiarkowaną do wysokiej jakości dowodów naukowych, autorzy EPOS 2020 zalecają rozważenie implantów uwalniających GKS jako opcję terapeutyczną. [kategoria dowodu: 1a].</li> </ul> <p><i>Długoterminowa antybiotykoterapia w PZZP</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ze względu na bardzo niską jakość dowodów brak pewności, czy długoterminowa antybiotykoterapia ma wpływ na rokowanie u dorosłych pacjentów z PZZP, zwłaszcza przy doniesieniach o niekorzystnym wpływie makrolidów na ryzyko sercowo-naczyniowe. Trwają dalsze badania na większych grupach pacjentów. [kategoria dowodu: 1a].</li> </ul> <p><i>Płukanie jam nosa roztworem soli</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaleca się płukanie jam nosa fizjologicznym roztworem soli lub mleczanem Ringera, z dodatkiem lub bez dodatku ksylitolu, hialuronianu sodu lub ksylglukanu. [kategoria dowodu: 1a].</li> </ul> <p><i>Leczenie kwasem acetylosalicylowym po desensytyzacji (tzw. ATAD) w zespole nadwrażliwości na NSLPZ (ang. N-ERD lub tzw. astma aspirynowa)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Doustna terapia ATAD okazała się istotnie bardziej skuteczna w porównaniu z placebo w zakresie poprawy jakości życia (wyrażonej w skalach SNOT-22 i Total Nasal Symptom Score) u pacjentów z zespołem nadwrażliwości na NSLPZ (choć poprawa w skali SNOT-22 nie osiągnęła tzw. klinicznie istotnej średniej różnicy). Terapia ATAD spowodowała zmniejszenie objawów po 6 mies. stosowania w porównaniu z placebo. [kategoria dowodu: 1a].</li> </ul> <p><i>Przeciwciała monoklonalne anty-IL-5</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Na dzień wydania wytycznych, wykazano, że zastosowanie <b>mepolizumabu</b> zmniejsza nasilenie objawów i zapotrzebowanie na leczenie operacyjne. Wiele badań wykazało korzystny profil bezpieczeństwa mepolizumabu, zostały one jednak przeprowadzone u chorych na astmę, która podobnie jak PZZP ma związek z odpowiedzią zapalną typu 2. Zaleca się stosowanie mepolizumabu (jak tylko zostanie zatwierdzony) w leczeniu PZZPzPN u pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia biologicznego. [kategoria dowodu: 1b].</li> </ul> <p><i>Przeciwciała monoklonalne anty-IL-4/IL-13 (przeciwko podjednostce <math>\alpha</math> receptora dla IL-4)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obecnie jedynym lekiem anty-IL-4 przebadanym u pacjentów z PZZP jest <b>dupilumab</b>, który jest także jedynym zatwierdzonym przeciwciałem monoklonalnym do leczenia PZZPzPN. W świetle opublikowanych badań dupilumab nie wykazuje znaczących działań niepożądanych, z wyjątkiem zapalenia spojówek, które zostało zaobserwowane u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Podobnych zdarzeń nie zaobserwowano jednak u pacjentów leczonych z powodu astmy czy PZZPzPN. Zaleca się stosowanie dupilumabu w leczeniu PZZPzPN u pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia biologicznego. [kategoria dowodu: 1a].</li> </ul> <p><i>Przeciwciała monoklonalne anty-IgE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anty-IgE jest jedną z najbardziej obiecujących terapii biologicznych PZZP. Do tej pory przeprowadzono 2 badania kliniczne z randomizacją, w których nie wykazano pozytywnego wpływu tej terapii na jakość życia, ocenianego w kwestionariuszach stworzonych do oceny chorych z PZZP. W jednym badaniu zaobserwowano poprawę jakości życia</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>oraz zmniejszenie blokady nosa, wycieku z nosa, upośledzenia węchu, świstów i duszności, oraz zmniejszenie objawów ocenianych w NPS i LMS. Przytoczone prace obejmowały małą grupę chorych i dostępne dane nie są wystarczające, aby zalecać terapię anty-IgE w leczeniu PZZPzPN, jednak obecnie trwają badania na dużych grupach [kategoria dowodu: 1b].</p> <p><b>Kapsaicyna</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W 2 małych badaniach wykazano znaczny wpływ kapsaicyny na poprawę drożności nosa i redukcję polipów (wyrażoną w NPS), brak jednak danych na jej wpływ na inne objawy, takie jak katar czy utrata powonienia. Mimo że dostępne dowody są niskiej jakości i potrzebne są szersze badania na ten temat, uważa się, że kapsaicynę można rozważać jako opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z PZZPzPN. [kategoria dowodu: 1b].</li> </ul> <p><b>Endoskopowa operacja zatok</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zalecaną opcją terapeutyczną jest wykonanie zabiegu chirurgicznego, funkcjonalnej endoskopowej operacji zatok (FESS). Dowody naukowe i kliniczne wskazują na korzyść kliniczną z zastosowania operacji rewizyjnej, jednak jakość dowodów jest niska. Nie określono również precyzyjnie charakterystyki chorych kwalifikujących się do takiej operacji.</li> </ul> <p>Nie zaleca się stosowania montelukastu, brakuje badań oceniających działanie montelukastu u chorych, u których nie powiodło się stosowanie kortykosteroidów donosowych [kategoria dowodu: 1b]. Nie zaleca się stosowania furosemidu p.n., w leczeniu chorych z PZZP [kategoria dowodu: 1b].</p> <p><u>Opis kategorii jakości dowodów naukowych</u></p> <p><i>Ia, dowód na podstawie metaanalizy kontrolowanych badań randomizowanych; Ib, dowód z co najmniej jednego kontrolowanego badania randomizowanego; IIa, dowód z co najmniej jednego badania kontrolowanego bez randomizacji; IIb dowód z co najmniej jednego innego typu badania (quasi-eksperymentalnego); III, dowód z niedoświadczalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, korelacje i badania przypadków; IV, dowody z raportów komisji ekspertów lub opinie i doświadczenie kliniczne szanowanych autorytetów, lub obydwa z nich.</i></p>
ICAR-RS 2021 (świat)	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia PZZPzPN (CRSwNP):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Miejscowe kortykosteroidy Zalecane w CRSwNP zarówno przed jak i po operacji zatok. W przypadku niezadawalającego efektu klinicznego przy stosowaniu leku jeden raz dziennie zaleca się stosowanie leku dwa razy na dobę. Podczas stosowania miejscowych GKS obserwuje się zmniejszenie nasilenia objawów, jednak efekt kliniczny jest niewielki. [siła zaleceń: A]. U chorych z niewystarczającą kontrolą za pomocą kortykosteroidów donosowych można rozważyć podanie leku w postaci irygacji, atomizera/nebulizacji.</li> <li>Implant uwalniający kortykosteroid należy rozważyć w przypadku nawracających polipów nosa po zabiegach chirurgicznych [siła zaleceń: A].</li> <li>Doustne kortykosteroidy 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.</li> <li>Inne terapie biologiczne (omalizumab, reslizumab, <b>mepolizumab</b>) wskazywane są <b>jako opcje do rozważenia u chorych ze współwystępującą astmą, jednak jakość dowodów naukowych jest niższa.</b></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> <li>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.</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A. rekomendacja oparta na prawidłowo zaprojektowanych badaniach RCT</p>

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

AZS, atopowe zapalenie skóry; CRSwNP / PZZPzPN, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa; EPOS/EUFOREA, European Position paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps / European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases; GKS, glikokortykosteroidy; ICAR-RS, International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis; MEPO, mepolizumab; PLC, placebo; PTOChGSz/PTA, Polskie Towarzystwo Otorinolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi oraz Polskie Towarzystwo Alergologiczne

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, których odniesiono się do rekomendowanych technologii w przedmiotowym wskazaniu. Zgodnie z opiniami ekspertów wśród obecnie stosowanych technologii lekowych w PZZPzPN wymienia się głównie leczenie zachowawcze w postaci glikokortykosteroidów (GKS) donosowych lub ogólnoustrojowych, antybiotykoterapię, leczenie operacyjne oraz jedynie dostępne leczenie biologiczne dupilumabem. Jednak jak podkreśla KK w dz. alergologii terapia dupilumabem jest ukierunkowana przede wszystkim na pacjentów z zapaleniem T2, natomiast terapia wnioskowaną technologią (MEPO) pozwoli na spersonalizowane podejście do pacjentów z endotypem eozynofilowym. Należy dodać, że to stanowisko jest odmienne od aktualnych wytycznych PTOChGSz/PTA 2023, które wskazują, że mepolizumab w stosunku do dupilumabu charakteryzuje się słabszą skutecznością w PZZPzPN pomimo że eozynofilia charakteryzuje zapalenie typu 2, a kierowanie terapii wyłącznie na eozynofile może być niewystarczające do osiągnięcia efektów klinicznych.

Ekspertsi podkreślają, że w wyniku refundacji MEPO zmieni się udział terapii GKS a w przypadku terapii biologicznych najbardziej prawdopodobny będzie podział 50/50%.

**Tabela 7. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie rekomendowanych technologii medycznych**

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
<b>prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk KK w dz. alergologii</b>	<p>Wśród technologii obecnie stosowanych w zakresie leczenia PZZPzPN znajdują się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GKS donosowe (powinny być przyjmowane przez wszystkich pacjentów jako leczenie podstawowe nawet w wyniku refundacji MEPO oraz leczenia operacyjnego; opcja najtańsza i skuteczna);</li> <li>GKS ogólnoustrojowe (wskazane w ciężkich przypadkach, ale należy dążyć do zmniejszenia ich stosowania ze względu na działania niepożądane; w przypadku refundacji MEPO liczba tak leczonych pacjentów powinna ulec redukcji);</li> <li>leczenie operacyjne (może być skuteczniejsze niż leczenie miejscowe GKS, ale należy rozważyć łączne stosowanie tych terapii — personalizacja leczenia, po zabiegu pacjent stale otrzymuje GKS donosowe);</li> <li>leczenie biologiczne dupilumabem w ramach programu lekowego B.156 (w wyniku refundacji MEPO prawdopodobnie udział terapii zostanie rozłożony po połowie, gdyż MEPO jest skierowany do pacjentów z polipami z endotypem eozynofilowym a dupilumab jest ukierunkowany na zapalenie T2).</li> </ul> <p>Obecnie (od 1.04.2024 r.) jest dostępny program lekowy, w którym po 2 nieskutecznych operacjach polipów można wdrożyć leczenie dupilumabem. Przedmiotowe leki biologiczne mają jednak inny mechanizm działania i tym samym są skuteczne w różnych endotypach zapalenia. Drugi lek biologiczny (mepolizumab) pozwoli na spersonalizowane podejście do terapii polipów nosa.</p> <p>Leczenie polipów nosa powinno być multidyscyplinarne i uwzględniać zarówno udział laryngologów, jak i alergologów w opiece nad takim pacjentem. Doświadczenia alergologów z przedmiotowymi lekami biologicznymi są dłuższe, gdyż są one stosowane w Polsce od 2012 roku w astmie ciężkiej, pokrzywce, atopowym zapaleniu skóry, często współistniejące z PZZPzPN.</p> <p>Wśród istotnych punktów końcowych w badaniach ekspert wskazuje: redukcję wielkości polipów nosa (obniżenie o 1 pkt w skali NPS), zmniejszenie zapotrzebowania na ogólnoustrojowe GKS (co najmniej o 5 mg w przeliczeniu na Encorton/dobę), poprawę jakości życia (w skali VAS poprawa o 1 pkt a docelowo ≤5), zmniejszenie dolegliwości nosowych wg kwestionariusza SNOT-22 (minimalna klinicznie istotna różnica to redukcja o 8-9 pkt), poprawa węchu i smaku (ocena pacjenta w dokumentacji medycznej).</p>
<b>dr hab. n. med. Marcin Kurowski KW w dz. alergologii</b>	<p>Wśród technologii obecnie stosowanych w zakresie leczenia PZZPzPN znajdują się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GKS donosowe (leczenie zachowawcze, najtańsza technologia);</li> <li>antybiotykoterapia miejscowa;</li> <li>antybiotykoterapia ogólna przewlekła;</li> <li>leczenie biologiczne dupilumabem (technologia najskuteczniejsza).</li> </ul>

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
	<p>Donosowe GKS są najczęściej dobrze tolerowane, ale stosowane przewlekłe mogą powodować działania niepożądane (u ok. 25% pacjentów, suchość jamy nosowej, dyskomfort i krwawienia). Wpływ co do antybiotykoterapii mając na uwadze wytyczne EPOS 2020 jest niepewny.</p> <p>Wśród istotnych punktów końcowych w badaniach ekspert wskazuje: zmniejszenie dolegliwości nosowych wg kwestionariusza SNOT-22 (minimalna klinicznie istotna różnica to redukcja o 8,9 pkt) oraz ocenę endoskopową wg skali Lund i Kennedy'ego.</p>
<p><b>prof. dr hab. n. med. Marek Niedożytko KW w dz. alergologii</b></p>	<p>Wśród technologii obecnie stosowanych w zakresie leczenia PZZPzPN znajdują się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie biologiczne dupilumabem (technologia najskuteczniejsza);</li> <li>• kolejne zabiegi chirurgiczne (u blisko 60% pacjentów),</li> <li>• desensytyzacja aspiryną (najtańsza technologia stosowania u 10% pacjentów, a w wyniku refundacji MEPO spadnie do 5%).</li> </ul> <p>Wśród istotnych punktów końcowych w badaniach ekspert wskazuje: poprawa jakości życia wg kwestionariusza SNOT (minimalna klinicznie istotna różnica <math>\geq 9</math> pkt), zmniejszenie polipów nosa wg NPS (obniżenie o 1 pkt lub więcej w skali NPS), zmniejszenie dawek GKS doustnych (&lt;50%).</p>

KK, konsultant krajowy/a; KW, konsultant wojewódzki/a; MEPO, mepolizumab

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Ocenianym wskazaniem jest leczenie pacjentów dorosłych z rozpoznaniem ciężkiego, przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa, stosujących kortykosterydy do stosowania ogólnoustrojowego oraz po co najmniej 1 zabiegu chirurgicznym w obrębie zatok przynosowych.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. MZ z 2024 r., poz. 18), finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach refundacji aptecznej są produkty wymienione w poniższej tabeli.

Od 1 kwietnia 2024 roku obowiązuje program lekowy B.156 „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”, w ramach którego jest dostępny dupilumab.

**Tabela 8. Produkty lecznicze w analizowanym wskazaniu w refundacji aptecznej**

substancja czynna	produkt	wskazanie
<b>Kortykosteroidy do stosowania miejscowego – w podaniu donosowym</b> <b>GL 196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa</b>		
fluticasoni propionas	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
mometasoni fuoras	Momester, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę Metmin, aerozol do nosa, 50 µg/dawkę Nasometin, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	
<b>Kortykosteroidy do stosowania ogólnego</b> <b>GL 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego</b>		
dexamethasonum	Demezom, tabl., 4 mg / 1 mg Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg / 4mg / 40 mg / 8mg Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg / 20mg / 4 mg / 8mg / 500 µg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<b>82.7, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - hydrokortyzon</b>		
hydrocortisonum	Hydrocortisonum-SF, tabl., 10 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<b>82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon</b>		
methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg / 16 mg Meprelon, tabl., 4 mg / 8 mg / 16 mg Metypred, tabl., 4 mg / 16 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<b>82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon</b>		
prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg Predasol, tabl., 20 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<b>82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison</b>		
prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg; 5 mg; 10 mg; 20 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<b>82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon</b>		
triamcinolonum	Polcortolon, tabl., 4 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

**Tabela 9. Produkty lecznicze w analizowanym wskazaniu w PL B.156**

substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	GTIN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Dupilumabum	Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę	05909991341435	4523,08	4884,93	5178,02	5178,02
Dupilumabum	Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	2 wstrzyk. po 2 ml	05909991490614	4523,08	4884,93	5178,02	5178,02

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Terapia standardowa: glikokortykosteroidy (zarówno ogólnoustrojowe, jak i donosowe)	<p>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.</p> <p>Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, w tym wytycznymi Polskiego Towarzystwa Otolaryngologów 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.</p>	Wybór prawidłowy i aktualny na dzień złożenia wniosku.

#### **Komentarz Analityków:**

Wybór technologii alternatywnych jest prawidłowy na dzień złożenia wniosku o refundację. Od 1 kwietnia 2024 r. obowiązuje nowy program lekowy B.156 „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”, w ramach którego dostępny jest dupilumab. Kluczowa różnica między kryteriami włączenia do programu B.156, a projektem PL dla mepolizumabu polega na wymaganej liczbie przeprowadzonych zabiegów, tj. co najmniej 2 zabiegi dla dupilumabu i co najmniej 1 zabieg dla mepolizumabu.

Aktualnie dupilumab stanowi technologię alternatywną dla wnioskowanej terapii dla pacjentów po co najmniej 2 zabiegach. Wnioskodawca w ramach uzupełnień analiz przedstawił przeglądy wtórne dotyczące skuteczności obu terapii.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci (wiek $\geq$ 18 lat) z niekontrolowanym (pomimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP), u których wykonano co najmniej 1 operację zatok przynosowych.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.	-
<b>Interwencja</b>	Mepolizumab (Nucala) w dawce 100 mg, podanie podskórne	Leczenie inne niż leczenie mepolizumabem. Sposób podawania i dawka mepolizumabu inna niż określona, tj. niezgodnie z obowiązującą wersją charakterystyki produktu leczniczego (podanie podskórne).	-
<b>Komparator</b>	Terapia standardowa (ang. standard of care, SoC)	Inne komparatory	Od 1 kwietnia 2024 refundowany jest dupilumab w ramach programu lekowego.
<b>Punkty końcowe</b>	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wyniku w skali NPS (ang. nasal polyps score; potwierdzony badaniem endoskopowym) i skali VAS (ang. visual analog scale) 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. Sino-Nasal Outcome Test).</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>	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne,</li> <li>• badania wtórne,</li> <li>• badania rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisy przypadków,</li> <li>• odpowiedzi/komentarze na badania,</li> <li>• badania pogładowe,</li> <li>• badania retrospektywne,</li> <li>• abstrakty konferencyjne badań,</li> <li>• analizy post hoc.</li> </ul>	-

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach MEDLINE, EMBASE oraz The Cochrane Library. Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu> oraz materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 18.10.2023 roku.

W związku z wezwaniem wnioskodawcy do uzupełnienia analiz o porównanie z dupilumabem (refundowanym w zbliżonym wskazaniu od 1 kwietnia 2024 r., tj. Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”, dostępny jest dla dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych (ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP), u których wykonano co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok, w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej), udokumentowane w wywiadzie), wnioskodawca przeprowadził aktualizacje strategii i wyszukiwanie dla dupilimumabu (AWA Dupixent 2023). W jego wyniku nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowany mepolizumab z dupilumabem.

Jednocześnie „z powodu odnotowanej heterogeniczności randomizowanych badań klinicznych mepolizumabu (SYNAPSE) i dupilumabu (SINUS) (...) odstąpiono od przeprowadzenia samodzielnego porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu z dupilumabem na podstawie dostępnych danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych”.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 22 maja 2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono publikacji wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy.

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

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej wnioskodawca odnalazł 1 randomizowane badanie III fazy (SYNAPSE) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu (MEPO) w porównaniu z placebo, w leczeniu pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (publikacja Han 2021 oraz Desrosiers 2023 (wyniki obserwacji długoterminowej), raport Europejskiej Agencji Leków (EMA 2021), wyniki z rejestru badań klinicznych [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT03085797)).

Dodatkowo włączono 1 badanie efektywności praktycznej mepolizumabu (Domínguez-Sosa 2023) oraz 3 przeglądy systematyczne (Aldajani 2022, Barroso 2023, Oykhman 2022).

Dodatkowo w ramach uzupełnień analiz przedstawiono wyniki porównujące pośrednio mepolizumab z dupilimumabem, tj. przegląd systematy z metaanalizą sieciową Oykhman 2022, przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim Cai 2022 oraz badanie rzeczywistej praktyki klinicznej – Dorling 2024.



## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>SYNAPSE</b> (Han 2021, Desrosiers 2023)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline.</p>	<p><b>Typ:</b> Międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne 3 fazy.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 93 ośrodki w 11 krajach (w Europie, Ameryce Płn. i Płd., Azji i Australii)</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> superiority</p> <p><b>Interwencja:</b> mepolizumab (MEPO) w dawce 100 mg (podskórnie) raz na 4 tygodnie + SoC (furoinian metazonu oraz, w razie potrzeby, płukanie nosa solą fizjologiczną, krótkie podawanie SCS i/lub antybiotyków)</p> <p><b>Komparator:</b> PLC raz na 4 tygodnie+ SoC (furoinian metazonu oraz, w razie potrzeby, płukanie nosa solą fizjologiczną, krótkie podawanie SCS i/lub antybiotyków)</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 52 tygodnie</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> MEPO, N=206 PLC, N=201</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>nawracające, oporne na leczenie, obustronne polipy nosa (objawy niedrożności nosa w wizualnej skali analogowej VAS <math>&gt; 5</math>, a maksymalnie 10),</li> <li>kwalifikacja do powtórnej operacji nosa (ogólna ocena objawów w skali VAS <math>&gt; 7</math> i endoskopowy wynik co polipów nosa <math>\geq 5</math>, a maksymalnie 8, przy minimalnej punktacji 2 dla każdej jamy nosowej), pomimo standardowego leczenia,</li> <li>przebyta co najmniej jedna operacja nosa (definiowana jako dowolne nacięcie i usunięcie tkanki polipa z jamy nosowej i zatok - polipektomia) w ciągu ostatnich 10 lat,</li> <li>stabilne leczenie podtrzymujące lekiem w postaci aerozolu donosowego (furoinian metazonu) przez co najmniej 8 tygodni przed badaniem przesiewowym,</li> <li>wykazywanie dwóch lub więcej różnych objawów choroby przez co najmniej 12 tygodni przed badaniem przesiewowym (niedrożność i przekrwienie nosa lub wydzielina z nosa), z jednym lub z większą liczbą następujących objawów: wydzielina z nosa, ból lub ucisk twarzy oraz osłabienie lub utrata węchu.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>polipy antrochoanalne,</li> <li>skrzywienie przegrody nosowej zatykające jedno nozdrze,</li> <li>ostre zapalenie zatok lub infekcja górnych dróg oddechowych podczas badania przesiewowego lub na 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania,</li> <li>trwający nieżyt nosa (nieżyt nosa z odbicia lub wywołany substancjami chemicznymi).</li> <li>zaostrzenie astmy w ciągu 4 tygodni od badania przesiewowego wymagające przyjęcia do szpitala,</li> <li>jakakolwiek operacja nosa i/lub zatok (np. polipektomię) w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym,</li> <li>przeciwwskazanie do operacji nosa w opinii badacza,</li> <li>ciąża,</li> <li>stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych (w tym kortykosteroidów doustnych) w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub planowane stosowanie takich leków w trakcie trwania badania, leczenie omalizumabem w ciągu 130 dni przed badaniem przesiewowym</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <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> </ul> <p><b>Kluczowy drugorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wykonanie pierwszej operacji nosa.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami,</li> <li>zmiana wyniku w skali VAS (złożone wyniki dla niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty węchu);</li> <li>w zakresie jakości życia: zmiana wyniku specyficznej dla choroby skali SNOT-22 (ang. <i>Sino-Nasal Outcome Test</i>).</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgon,</li> <li>zdarzenia niepożądane,</li> <li>ciężkie zdarzenia niepożądane,</li> <li>reakcje ogólnoustrojowe i w miejscu podania.</li> </ul>

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

##### Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg skali opracowanej przez Cochrane Collaboration. Dla badana RCT SYNAPSE ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono jako niskie. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg skali opracowanej przez Cochrane Collaboration

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
SYNAPSE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	Niskie ryzyko błędu systematycznego

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

Nie wymieniono.

##### Dodatkowe uwagi analityków Agencji

Badanie RCT SYNAPSE jest próbą kliniczną, w której wnioskowaną terapię porównano jedynie z placebo. Aktualnie brak badań z aktywnym, dostępnym od 1 kwietnia 2024 r. leczeniem dupilumabem.

##### Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej jest niewielka liczba randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny mepolizumabu w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa.

##### Komentarz analityków Agencji

Główne ograniczenie analizy klinicznej wnioskodawcy stanowi brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową z dupilumabem.

Wnioskodawca w ramach uzupełnień analiz odstąpił od porównania pośredniego wyników badań RCT mepolizumabu (SYNAPSE) i dupilumabu (SINUS) ze względu na heterogeniczność badań. Heterogeniczność wymienionych badań dotyczyła, min. odsetka przeprowadzonych zabiegów, u 100% w badaniu SYNAPSE i 59% w badaniu SINUS-52, różnic dotyczących regionu geograficznego, w którym przeprowadzono badania, charakterystyki pacjentów oraz różnic w możliwości stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidy.

W RCT SYNAPSE, udział pacjentów z Europy (42%) oraz innych regionów (36%) był zbliżony. W badaniu SINUS-52, chorzy pochodzili głównie z regionów spoza Europy i Ameryki Północnej. Ponad 60% pacjentów pochodziło z Argentyny, Australii, Chile, Izraela, Meksyku, Rosji, Japonii oraz Turcji. wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania SYNAPSE mieli wykonaną co najmniej 1 operację zatok. Co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne przeprowadzono u 54% chorych, a co najmniej 3 wcześniejsze operacje wykonano u 30% pacjentów. W badaniu SINUS-52, 42% chorych nie miało wcześniej przeprowadzonej operacji. Co najmniej 1 zabieg chirurgiczny odnotowano u 58% chorych, a co najmniej 3 wcześniejsze zabiegi wykonano u 11% chorych. Średni czas od ostatniej wykonanej operacji zatok w badaniu SYNAPSE wynosił 4 lata w porównaniu do 8,3 lat w badaniu SINUS-52. W badaniu SYNAPSE, pacjenci, którzy przeszli operację nosa lub otrzymali kortykosteroidy ogólnoustrojowe podczas leczenia mepolizumabem, mogli kontynuować terapię do końca 52-tygodniowego okresu obserwacji. W SINUS-52 kortykosteroidy i operacja zatok przynosowych były dozwolone w razie potrzeby.

Wg analityków heterogeniczność ta nie wykluczała możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego Co istotne, analizy wnioskodawcy były aktualne na dzień złożenia wniosku, a dupilumab jako refundowany komparator jest dostępny od 1 kwietnia 2024 r.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Główne narzędzia wykorzystane w zakresie pomiaru punktów końcowych

##### **Skala wielkości polipów nosa (ang. nasal polyps score, NPS)**

Wynik w skali NPS dotyczącej polipów nosa określa się jako suma wyników dla lewego i prawego nozdrza, w zakresie wartości od 0 (brak polipów) do 4 (duże polipy powodujące całkowitą niedrożność) dla każdego z nozdrzy. Maksymalny możliwy do uzyskania wynik w skali NPS wyniósł 8.

##### **Wizualna skala analogowa (ang. visual analogue scale, VAS)**

Za pomocą skali VAS pacjenci określają nasilenie objawów związanych z chorobą, w tym niedrożności nosa. Wynik 0 oznaczał brak niedrożności, zaś 10 – całkowitą niedrożność.

##### **Kwestionariusz oceny dolegliwości nosowo-zatokowych (ang. Sino-nasal Outcome Test-22, SNOT-22)**

Za pomocą kwestionariusza SNOT-22 wypełnianego przez pacjentów określa się jakość życia związaną ze zdrowiem, w zakresie wpływu 22 objawów choroby lub socjo-psychologicznych konsekwencji związanych z PZZPzPN na życie pacjenta w skali od 0 pkt (brak dolegliwości) do 5 pkt (dolegliwości bardzo nasilone). Wyniki SNOT-22 mieszczą się w zakresie od 0 do 110. Niższe wyniki oznaczają mniej nasilone objawy. Wartości SNOT-22  $\geq 40$  pkt uznawane są za wskazanie do kwalifikacji do terapii biologicznej pacjenta z PZZPzPN.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności dla porównania MEPO vs PLC

##### **Badanie SYNAPSE**

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o randomizowane badanie SYNAPSE, dotyczące skuteczności mepolizumabu (MEPO) w porównaniu z placebo (PLC) w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP). W obu grupach wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie terapię standardową (ang. standard of care, SoC). Badanie skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (ang. intention-to-treat) tj. wszystkich losowo przydzielonych pacjentów (407), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i byli analizowani według otrzymanego leczenia (MEPO/PLC). Wyniki zostały przedstawione dla podstawowego okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie. Dodatkowo przedstawiono wyniki dla obserwacji długoterminowej 76 tyg. Celem była ocena, czy korzyści kliniczne wynikające ze stosowania mepolizumabu mogą być utrzymane po zakończeniu 52-tygodniowego czasu leczenia.

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono **pogrubioną czcionką**.

##### **Charakterystyka populacji**

Do badania włączono 407 pacjentów. Średnia wieku wyniosła 48,6 lat w grupie MEPO oraz 48,9 lat w grupie PLC. Odsetek mężczyzn to 67% w grupie badanej i 62 % w grupie kontrolnej. Ponad 90% pacjentów to osoby rasy europejskiej. Wszyscy pacjenci byli wcześniej poddani co najmniej 1 operacji nosa a blisko 54% z nich przeszło co najmniej dwie operacje. Około połowa pacjentów w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania stosowała ogólnoustrojowe kortykosteroidy z powodu polipów nosa. Średnia wyjściowa wartość NPS wyniosła 5,5 pkt, SNOT-22 – 64,1 pkt, VAS – 9,1 pkt ogółem w każdej z badanych grup.

##### **Skuteczność kliniczna**

W ramach przedmiotowej analizy przedstawiono poniżej wyniki dla wybranych, kluczowych punktów końcowych uwzględnionych w badaniu SYNAPSE, tj. pierwszorzędowych punktów końcowych – zmiana wyniku w skali NPS i skali VAS, oraz kluczowy drugorzędowy punkt końcowy – wykonanie pierwszej operacji nosa, jak również wskazany przez ekspertów klinicznych punkt dot. zmiany zapotrzebowania na leczenie GKS ogólnoustrojowymi. Przedstawiono także wyniki dotyczące oceny jakości życia i bezpieczeństwa.

Szczegółowe wyniki wszystkich punktów końcowych przedstawione zostały w AKL wnioskodawcy w rozdz. 4.

Pierwszorzędowy punkt końcowy – zmiana wyniku w skali NPS i skali VAS

Ocena dotyczyła zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniku zarówno w skali NPS w 52 tyg. (ang. Nasal Polyps Score), potwierdzonego badaniem endoskopowym, jak i wyniku w skali VAS (ang. Visual Analog Scale) niedrożności nosa pomiędzy 49 a 52 tygodniem. Wynik w skali NPS dotyczącej polipów nosa określono jako suma wyników dla lewego i prawego nozdrza, w zakresie wartości od 0 (brak polipów) do 4 (duże polipy powodujące całkowitą niedrożność) dla każdego z nozdrzy. Maksymalny możliwy do uzyskania wynik w skali NPS wynosił 8. Za pomocą skali VAS pacjenci określali nasilenie objawów związanych z chorobą, w tym niedrożności nosa. Wynik 0 oznaczał brak niedrożności, zaś 10 – całkowitą niedrożność.

Stosowanie MEPO w porównaniu do PLC wiązało się z istotną statystycznie poprawą wyniku osiąganego zarówno w skali NPS (różnica w medianach równa -0,73; 95%CI: -1,11; -0,34;  $p<0,0001$ ), jak i skali VAS niedrożności nosa (różnica w medianach równa -3,14; 95%CI: -4,9; -2,18;  $p<0,0001$ ).

Terapia MEPO charakteryzowała się istotnym statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy wyniku o co najmniej 1 pkt w skali NPS względem PLC, gdzie RR wynosiło 1,78 (95%CI: 1,38; 2,30;  $p=0,000$ ). Podobnie w przypadku wyników VAS, RR wynosiło 1,42 (95%CI: 1,21; 1,68;  $p=0,000$ ) z korzyścią dla grupy leczonej MEPO.

**Tabela 14. Zmiana wyniku w skali NPS i skali VAS dla porównania mepolizumabu vs placebo, badanie SYNAPSE**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	MEPO (N=206)		PLC (N=201)		Różnica w medianach (95% CI), p-value
		Mediana zmiany	IQR	Mediana zmiany	IQR	
Zmiana pkt. w skali NPS	52	-1,0	-6,00; 3,00	0,0	-5,00; 3,00	<b>-0,73 (-1,11; -0,34); <math>p&lt;0,0001</math></b>
Zmiana pkt. W skali VAS	49 – 52	-4,41	-9,90; 1,54	-0,82	-9,23; 2,58	<b>-3,14 (-4,9; -2,18); <math>p&lt;0,0001</math></b>

CI, ang. confidence interval, przedział ufności; IQR, ang. interquartile range, rozstęp międzykwartyłowy; NPS, ang. nasal polyps score, skala służąca do oceny polipów nosa; VAS, ang. visual analog scale, wizualna skala analogowa

Drugorzędowy punkt końcowy - wykonanie pierwszej operacji nosa

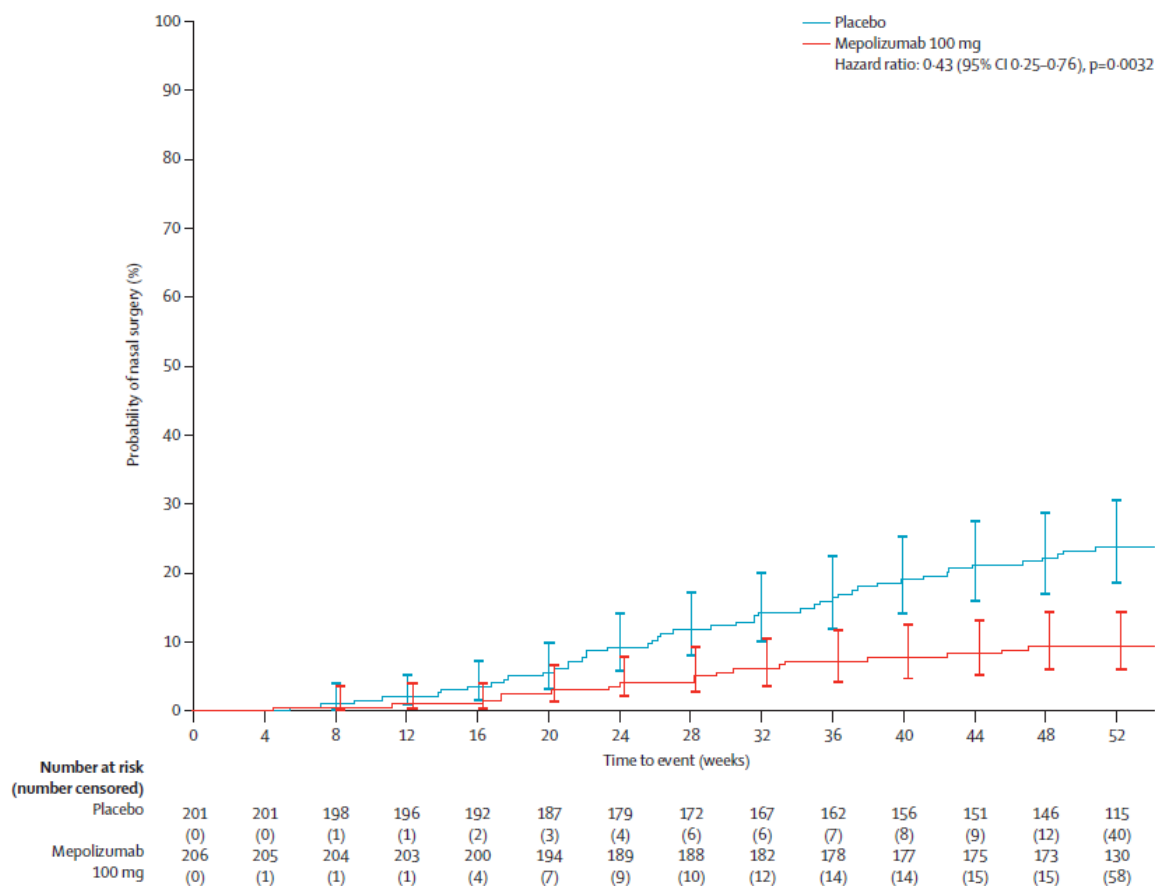
Operację nosa zdefiniowano jako dowolny zabieg z użyciem narzędzi, którego skutkiem jest nacięcie i usunięcie tkanki (polipektomia) w jamie nosowej.

U 8,7% pacjentów w grupie mepolizumabu i 22,9% w grupie placebo wykonano  $\geq 1$  operację nosa. Redukcja ryzyka wykonania  $\geq 1$  operacji wyniosła 57% w grupie mepolizumabu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (HR=0,43; 95%CI: 0,25; 0,76;  $p=0,0032$ ).

**Tabela 15. Wykonanie  $\geq 1$  operacji nosa dla porównania mepolizumabu vs placebo, badanie SYNAPSE**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	MEPO (N=206) n (%)	PLC (N=201) n (%)	HR (95% CI), p-value
$\geq 1$ operacji	52	18 (8,7%)	46 (22,9%)	<b>0,43 (0,25; 0,76), <math>p=0,0032</math></b>

CI, ang. confidence interval, przedział ufności; HR, ang. hazard ratio, hazard względny



Rysunek 1. Analiza czasu do pierwszej operacji nosa w populacji ITT pacjentów z CRSwNP w badaniu SYNAPSE

Wykres pozyskano z: Han 2021

### Drugorzędowy punkt końcowy – zmiana zapotrzebowania na ogólnoustrojowe GKS

Wśród drugorzędowych punktów końcowych raportowano odsetek pacjentów wymagających leczenia kortykosteroidami ogólnoustrojowymi w trakcie 52 tyg. trwania badania SYNAPSE. 52 (25%) pacjentów w grupie leczonej MEPO i 74 (37%) pacjentów w grupie placebo otrzymało co najmniej jeden kurs GKS ogólnoustrojowych z powodu polipów nosa do 52. tygodnia. OR wynosił 0,58 (95%CI: 0,36; 0,92,  $p=0,020$ ). Pacjenci w grupie MEPO otrzymali łącznie 82 kursy GKS (średnia dawka równoważna prednizolonu 109 mg rocznie), podczas gdy pacjenci w grupie PLC otrzymali łącznie 124 kursy GKS (181 mg rocznie).

### Jakość życia (ocena w skali SNOT-22)

W badaniu SYNAPSE, jakość życia związaną ze zdrowiem oceniono za pomocą specyficznego dla jednostki chorobowej kwestionariusza SNOT-22 (ang. Sino-Nasal Outcome Test). Kwestionariusz był wypełniany przez pacjentów podczas każdej wizyty kontrolnej odbywającej się co 4 tygodnie.

Stosowanie MEPO w porównaniu do PLC wiązało się z istotną statystycznie poprawą wyniku w skali SNOT-22 w 52 tyg. terapii (różnica w medianach wynosiła -16,49; 95%CI: -23,57; -9,42;  $p=0,0032$ ). Minimalna klinicznie istotna różnica o co najmniej 8,9 pkt została odnotowana u ponad 73% chorych leczonych MEPO w przypadku braku wykonanej operacji (RR=1,37; 95%CI: 1,17; 1,59;  $p=0,000$ ), w stosunku do 53,5% w grupie PLC.

Tabela 16. Zmiana wyniku w skali SNOT-22 (jakość życia), badanie SYNAPSE

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	MEPO (N=206)		PLC (N=201)		Różnica w medianach (95% CI), p-value
		Mediana zmiany	IQR	Mediana zmiany	IQR	
Zmiana pkt. w skali SNOT-22	52	-30,0	-93,0; 42,0	-14,0	(-86,0; 38,0)	<b>-16,49 (-23,57; -9,42)* p=0,0032</b>

\*skorygowana różnica w medianach; regresja kwantylowa ze współzmiennymi dotyczącymi grupy leczonej, regionu geograficznego, wyniku wyjściowego i wyjściowej liczby eozynofili w krwi;

CI, ang. confidence interval, przedział ufności; IQR, ang. interquartile range, rozstęp międzykwartyłowy

### Wyniki skuteczności klinicznej dla okresu obserwacji 76 tygodni.

Poniżej przedstawiono wyniki obserwacji długoterminowych pochodzące z badania SYNAPSE. Okres obserwacji został wydłużony o 24 tygodnie w porównaniu do podstawowego czasu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie. Celem badania była ocena, czy korzyści kliniczne wynikające ze stosowania mepolizumabu mogą być utrzymane po zakończeniu 52-tygodniowego czasu leczenia.

Pacjenci, którzy rozpoczęli wydłużony okres obserwacji kontynuowali leczenie z zastosowaniem terapii standardowej. Spośród 189 pacjentów leczonych mepolizumabem oraz 184 chorych otrzymujących placebo, którzy ukończyli 52-tyg. okres obserwacji, do wydłużonej fazy badania zakwalifikowano odpowiednio 69 pacjentów z grupy MEPO i 65 z grupy PLC.

- Utrzymanie poprawy wyniku osiąganego w skali NPS i skali VAS

Podczas wydłużonego okresu obserwacji skuteczność leczenia MEPO została utrzymana w zakresie poprawy wyniku osiąganego w skali NPS i skali VAS.

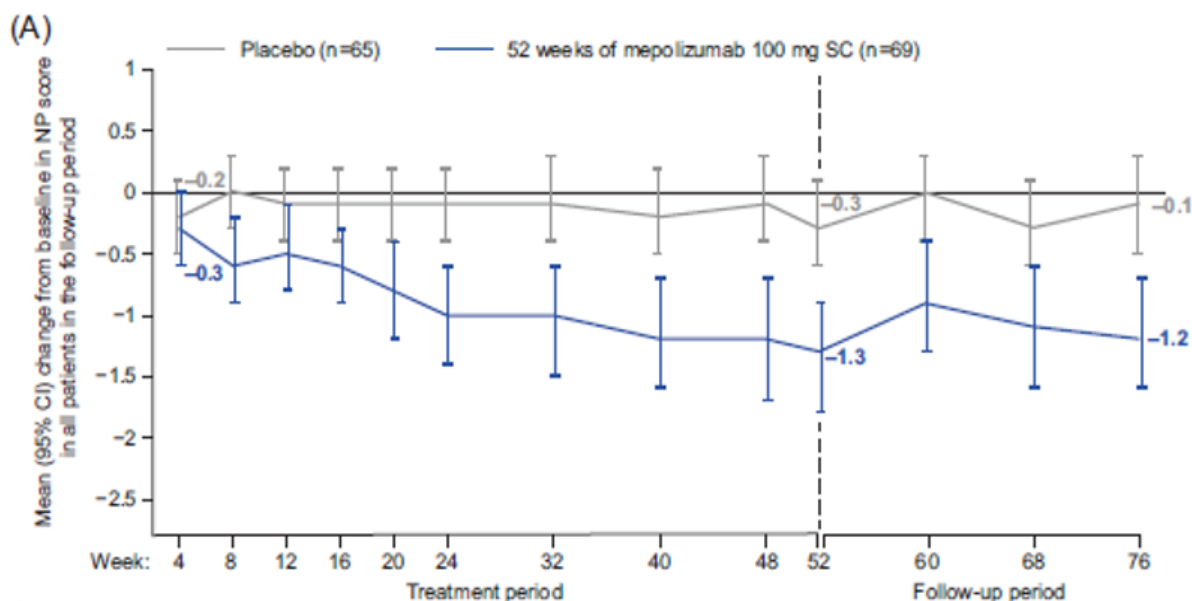
Istotna statystycznie poprawa wyniku w skali NPS była większa wśród pacjentów leczonych wcześniej MEPO w porównaniu do PLC, zarówno dla wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do 76-tyg. okresu obserwacji (MD=-1,10; 95%CI: -1,70; -0,50; p=0,0005), jak i w subpopulacji pacjentów, u których nie wykonano operacji nosa podczas podstawowej fazy badania (MD=-0,90; 95%CI: -1,54; -0,26; p=0,0067).

Pacjenci leczeni wcześniej MEPO w porównaniu do PLC, doświadczali mniejszej niedrożności nosa niż na początku leczenia. Istotną statystycznie różnicę w wyniku w skali VAS raportowano dla wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej (MD=-1,40; 95%CI: -2,57; -0,23; p=0,0202). W subpopulacji pacjentów, u których nie wykonano operacji nosa podczas podstawowej fazy badania odnotowano mniejszą niedrożność nosa w porównaniu do chorych otrzymujących PLC, jednak różnica nie była istotna statystycznie.

**Tabela 17. Utrzymanie skuteczności terapii, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali NPS i skali VAS dla porównania mepolizumabu z placebo, badanie SYNAPSE**

Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji [tyg.]	MEPO		PLC		MD (95% CI), p-value
			Średnia zmiana (95%CI)	N	Średnia zmiana (95%CI)	N	
Zmiana pkt. w skali NPS	Wszyscy pacjenci	76	-1,2 (-1,6; -0,7)	69	-0,1 (-0,5; 0,3)	65	<b>-1,10 (-1,70; -0,50); p=0,0005</b>
	Pacjenci bez operacji podczas badania	76	-1,4 (-1,8; -1,0)	63	-0,5 (-1,0; 0,0)	45	<b>-0,90 (-1,54; -0,26); p=0,0067</b>
Zmiana pkt. W skali VAS	Wszyscy pacjenci	73 - 76	-4,0 (-4,8; -3,2)	69	-2,6 (-3,4; -1,7)	65	<b>-1,40 (-2,57; -0,23); p=0,0202</b>
	Pacjenci bez operacji podczas badania	73 - 76	-4,4 (-5,2; -3,6)	63	-3,9 (-4,8; -2,9)	45	-0,50 (-1,74; 0,74); p=0,4314

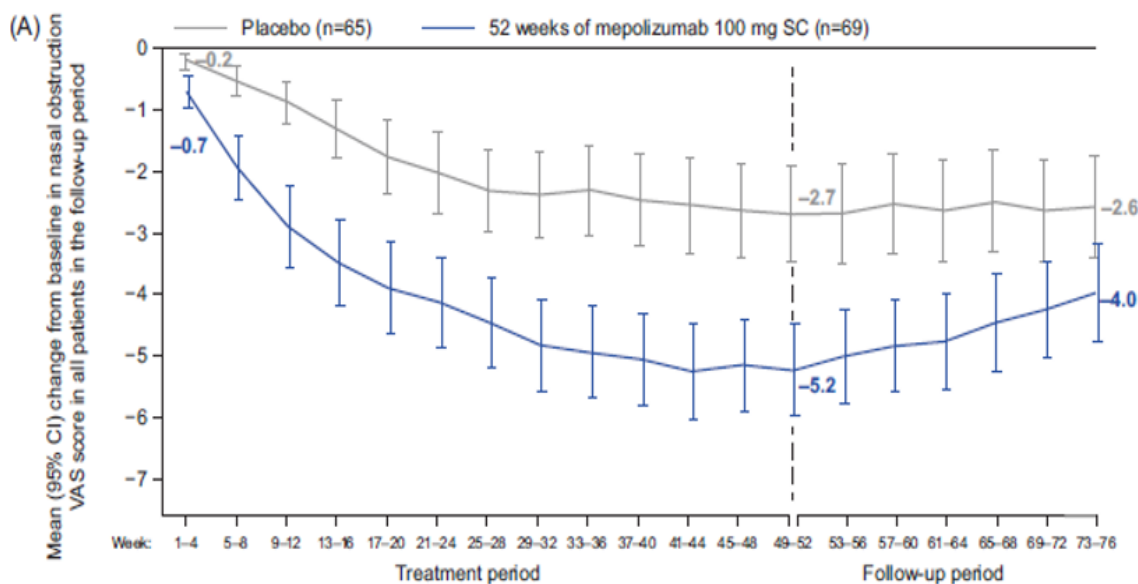
CI, ang. confidence interval, przedział ufności; MD, ang. mean difference, średnia różnica; NPS, ang. nasal polyps score, skala służąca do oceny polipów nosa; VAS, ang. visual analog scale, wizualna skala analogowa



**Rysunek 2. Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali NPS w populacji wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej**

Wykres pozyskano z: Desrosiers 2023

CI, przedział ufności; NPS, ang. nasal polyyps score, skala służąca do oceny polipów nosa; SC, podawane podskórnie



**Rysunek 3. Utrzymanie skuteczności terapii mepolizumabem w badaniu SYNAPSE: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali VAS niedrożności nosa w populacji wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obserwacji długoterminowej**

Wykres pozyskano z: Desrosiers 2023

CI, przedział ufności; VAS, ang. visual analog scale, wizualna skala analogowa; SC, podawane podskórnie

- Utrzymanie wyniku dla oceny wybranych drugorzędowych punktów końcowych, tj. wykonanie pierwszej operacji nosa i zmiany zapotrzebowania na ogólnoustrojowe GKS

W 76 tyg. u pacjentów leczonych MEPO w populacji kontrolnej prawdopodobieństwo poddania się operacji zatok było mniejsze w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC (odpowiednio 9% vs 31%). Podobnie w zakresie zmiany zapotrzebowania na ogólnoustrojowe kortykosteroidy, u pacjentów w grupie MEPO było liczbowo niższe w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC w 76. tygodniu (30% vs 50%), chociaż w analizowanym 76 tyg. przedziały CI w obu grupach nakładały się na siebie (Desrosiers 2023).

- Utrzymanie wyniku dla oceny jakości życia (w skali SNOT-22)

Podczas wydłużonego okresu obserwacji skuteczność leczenia MEPO została utrzymana w zakresie wyniku osiąganego w skali SNOT-22.

Po zakończeniu terapii, pacjenci leczeni wcześniej MEPO w porównaniu do PLC, raportowali lepszą jakość życia. Istotną statystycznie różnicę w wyniku w skali SNOT-22 odnotowano dla wszystkich pacjentów. W subpopulacji pacjentów bez operacji podczas badania, odnotowano poprawę wyniku w skali SNOT-22 w porównaniu do chorych otrzymujących PLC, jednak raportowane wyniki nie były istotne statystycznie.

**Tabela 18. Utrzymanie skuteczności terapii, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali SNOT-22 dla porównania mepolizumabu z placebo, badanie SYNAPSE**

Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji [tyg.]	MEPO		PLC		MD (95% CI), p-value
			Średnia zmiana (95%CI)	N	Średnia zmiana (95%CI)	N	
Zmiana pkt. w skali SNOT-22	Wszyscy pacjenci	73 - 76	-28,5 (-35,0; -22,0)	69	-16,7 (-23,1; -10,3)	65	<b>-11,80 (-20,92; -2,68); p=0,0124</b>
	Pacjenci bez operacji podczas badania	73 - 76	-31,5 (-38,1; -24,8)	63	-27,4 (-34,4; -20,4)	45	-4,10 (-13,76; 5,56); p=0,4067

CI, ang. confidence interval, przedział ufności; MD, ang. mean difference, średnia różnica; NPS, ang. nasal polyps score, skala służąca do oceny polipów nosa; VAS, ang. visual analog scale, wizualna skala analogowa

#### 4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania MEPO vs PLC

Poniżej zestawiono porównanie bezpieczeństwa MEPO z PLC z badania SYNAPSE.

Leczenie MEPO w porównaniu do PLC wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem zapalenia zatok (RR=0,44; 95%CI: 0,22; 0,91; p=0,027) i astmy (RR=0,22; 95%CI: 0,07; 0,63; p=0,005).

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą MEPO a PLC.

**Tabela 19. Porównanie bezpieczeństwa mepolizumabu z placebo w badaniu SYNAPSE**

Zdarzenie niepożądane	MEPO, N=206 n (%)	PLC, N=201 n (%)	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
<b>Zgony</b>				
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	0 (0,0)	1 (0,5)	0,33 (0,01; 7,94) p=0,491	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,473
<b>Wszystkie zdarzenia niepożądane</b>				
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia	169 (82,0)	168 (83,6)	0,98 (0,90; 1,07) p=0,680	-0,02 (-0,09; 0,06) p=0,680
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	30 (14,6)	19 (9,5)	1,54 (0,90; 2,65) p=0,117	0,05 (-0,01; 0,11) p=0,111
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	4 (1,9)	4 (2,0)	0,98 (0,25; 3,85) p=0,972	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,972
<b>Najczęstsze zdarzenia niepożądane*</b>				
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	52 (25,2)	46 (22,9)	1,10 (0,78; 1,56) p=0,579	0,02 (-0,06; 0,11) p=0,578
Ból głowy	37 (18,0)	44 (21,9)	0,82 (0,55; 1,21) p=0,322	-0,04 (-0,12; 0,04) p=0,321
Krwawienie z nosa	17 (8,3)	18 (9,0)	0,92 (0,49; 1,74) p=0,800	-0,01 (-0,06; 0,05) p=0,800
Ból jamy ustnej i gardła	16 (7,8)	10 (5,0)	1,56 (0,73; 3,36) p=0,254	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,248
Ból pleców	15 (7,3)	14 (7,0)	1,05 (0,52; 2,11) p=0,901	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,901
Ostre zapalenie zatok	13 (6,3)	13 (6,5)	0,98 (0,46; 2,05) p=0,948	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,948



Zdarzenie niepożądane	MEPO, N=206 n (%)	PLC, N=201 n (%)	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
Bóle stawów	13 (6,3)	5 (2,5)	2,54 (0,92; 6,99) p=0,072	0,04 (0,00; 0,08) p=0,058
Infekcja górnych dróg oddechowych	12 (5,8)	14 (7,0)	0,84 (0,40; 1,76) p=0,639	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,638
Zapalenie zatok	10 (4,9)	22 (10,9)	<b>0,44 (0,22; 0,91) p=0,027</b>	<b>-0,06 (-0,11; -0,01) p=0,022</b>
Zapalenie oskrzeli	10 (4,9)	13 (6,5)	0,75 (0,34; 1,67) p=0,483	-0,02 (-0,06; 0,03) p=0,481
Polipy nosa	8 (3,9)	16 (8,0)	0,49 (0,21; 1,11) p=0,089	-0,04 (-0,09; 0,01) p=0,081
Kaszel	7 (3,4)	13 (6,5)	0,53 (0,21; 1,29) p=0,160	-0,03 (-0,07; 0,01) p=0,153
Zapalenie ucha środkowego	5 (2,4)	10 (5,0)	0,49 (0,17; 1,40) p=0,183	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,173
Astma	4 (1,9)	18 (9,0)	<b>0,22 (0,07; 0,63) p=0,005</b>	<b>-0,07 (-0,11; -0,03) p=0,002</b>
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>				
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia	12 (5,8)	13 (6,5)	0,90 (0,42; 1,93) p=0,787	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,787
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	0 (0,0)	1 (0,5)	0,33 (0,01; 7,94) p=0,491	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,473

\*zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów w dowolnej grupie terapeutycznej.

CI, ang. confidence interval, przedział ufności; RD, ang. risk difference, różnica ryzyka; RR, ang. relative risk, ryzyko względne

- Utrzymanie wyniku dla oceny bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa raportowany w wydłużonym okresie obserwacji badania SYNAPSE był zbliżony w grupie pacjentów leczonych wcześniej MEPO, jak i PLC – nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Ponad 46% pacjentów leczonych wcześniej MEPO i 40% chorych otrzymujących PLC raportowało wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Wśród AE występujących u  $> 5\%$  pacjentów leczonych zarówno MEPO, jak i PLC odnotowano zapalenie jamy nosowo-gardłowej (odpowiednio 8,7% vs 6,2%) i ból głowy (odpowiednio 7,2% vs 7,7%).

#### 4.2.1.4. Wyniki dla porównania MEPO vs DUPI

W ramach uzupełnienia głównych analiz wnioskodawca przedstawił wyniki porównania ocenianej technologii z potencjalnym komparatorem, tj. dupilumabem (DUPI, refundowanym w ramach programu lekowego od kwietnia 2024 r.), opracowane na podstawie przeglądu systematycznego z porównaniem pośrednim Cai 2022 oraz przeglądu z metaanalizą sieciową – Oykhman 2022.

W głównym dokumencie AKL przedstawia również wyniki pochodzące z dwóch innych przeglądów systematycznych, ale umiarkowanej jakości wg AMSTAR-II, tj. Aldajani 2022 i Barroso 2023. Przegląd Aldajani 2022 odnosi się m.in. do korzystnych wyników w zakresie bezpieczeństwa MEPO, natomiast przegląd Barroso 2023 wśród omawianych wyników z pojedynczych badań odnosi się również do porównań pośrednich opisanych poniżej. Szczegółowe wyniki w zakresie ww. przeglądów znajdują się w *AKL wnioskodawcy rozdz. 3.2*.

#### Cai 2022

##### Metodyka

Głównym celem analizy było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych leków biologicznych stosowanych w leczeniu CRSwNP. W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 7 RCT, które zostały ostatecznie włączone do metaanalizy sieciowej, tj. Bachert 2017, OSTRO, POLYP 1, POLYP 2, SINUS-24, SINUS-52 oraz SYNAPSE. Badania dotyczyły pacjentów dorosłych z CRSwNP, których leczono terapią biologiczną: benralizumabem (anty-IL-5Ra), dupilumabem (anty-IL-4Ra), mepolizumabem (anty-IL-5) i omalizumabem (anty-IgE). Wśród ww. badań włączonych do analizy, zarówno SYNAPSE, jak i Bachert 2017 dot. terapii MEPO, natomiast w badaniu Bachert 2017 (2 fazy) zastosowano inny schemat dawkowania leku tj. 750 mg i.v., który nie jest obecnie zarejestrowany. W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości,

z oszacowań wykluczono ww. badanie, a analiza została przeprowadzona z uwzględnieniem jedynie RCTs 3 fazy.

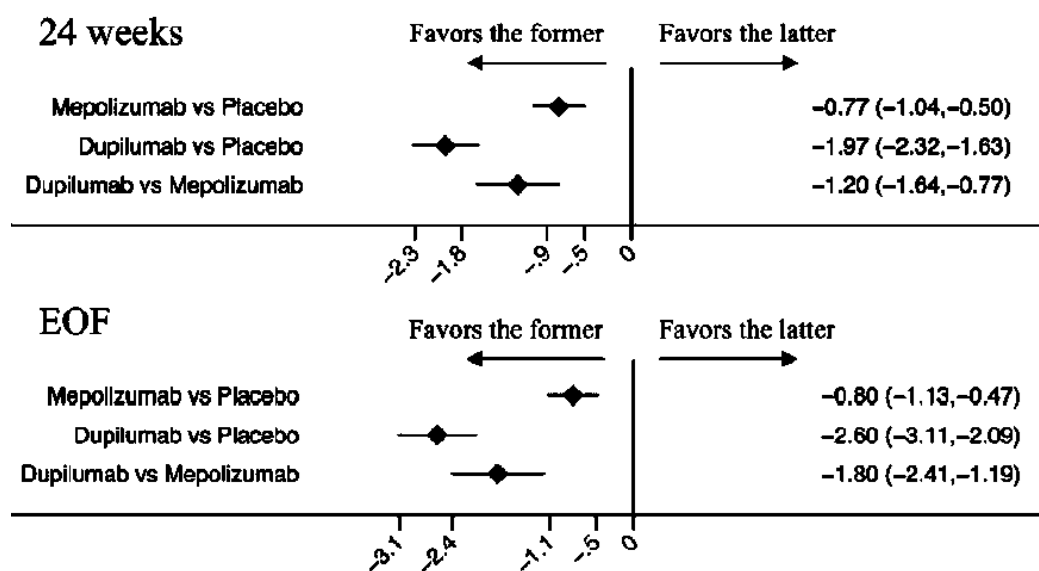
Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były ocena polipów nosa, tj. zmiana wyniku w skali NPS, nasilenie zatkanego nosa (przekrwienia błony śluzowej nosa) i ciężkie zdarzenia niepożądane. Drugorzędowe obejmowały m.in. wyniki testu SNOT-22 czy zmianę nasilenia utraty węchu. Do porównania parametrów końcowych wykorzystano pośrednie porównanie leczenia metodą Buchera (ITC).

Publikacja została sfinansowana w ramach grantów naukowych w Chinach.

### Wyniki

Dupilumab wykazał lepsze działanie w poprawie wyników NPS i redukcji nasilenia przekrwienia nosa w porównaniu z pozostałymi trzema lekami biologicznymi po 24 tyg. leczenia i na koniec okresu obserwacji (ponad 48 tyg.). Wyniki omawianego porównania pośredniego wskazują na wyższą skuteczność DUPI w zakresie redukcji wyniku NPS i skali SNOT-22, a także redukcji nasilenia przekrwienia błony śluzowej nosa i utraty węchu w porównaniu z MEPO.

Podobnie wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości z uwzględnieniem jedynie badań 3 fazy (tj. z wykluczeniem badania dot. niezarejestrowanego dawkowania MEPO) wskazywały na szczególnie istotne zmiany w zakresie średniej różnicy wyniku w skali NPS (redukcji wielkości polipów) na korzyść DUPI [MD = -1,80 (95%CI: -2,41; -1,19) na koniec okresu obserwacji] pomimo równie korzystnych zmian dla leczonych MEPO vs PLC. Szczegóły porównania na wykresie poniżej.



Rysunek 4. Analiza wrażliwości w zakresie MD (95%CI) od wartości początkowej dla wyniku NPS u pacjentów po wcześniejszej operacji, leczonych dupilumabem, mepolizumabem lub placebo (dla 24 tyg. i na koniec okresu obserwacji)

Wykres pozyskano z: Cai 2022

CI, przedział ufności; EOF, ang. end of follow-up, koniec okresu obserwacji; MD, średnia różnica; NPS, ang. nasal polyps score, skala służąca do oceny polipów nosa

Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie analizowanych terapii w kontekście ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Jak wskazują autorzy porównania, MEPO w porównaniu do DUPI jest opcją terapeutyczną dla pacjentów, którzy mogą nie reagować na DUPI lub u których występują specyficzne przeciwwskazania.

### Ograniczenia analizy

Wśród głównych ograniczeń porównania należy wskazać różnice w leczeniu podstawowym, które mogą stanowić ryzyko przeszacowania skuteczności DUPI w porównaniu z MEPO. W badaniu dot. DUPI (lub PLC) dodawano go do stabilnej dawki kortykosteroidu donosowego jako terapii podstawowej, podczas gdy MEPO podawano jako uzupełnienie standardowego leczenia, tj. zarówno donosowych jak i ogólnoustrojowych kortykosteroidów. MEPO (lub placebo) ocenianą terapię dodawano do standardowej opieki, tj. codziennego stosowania kortykosteroidów donosowych i ogólnoustrojowych kortykosteroidów w razie potrzeby. W związku z tym działanie MEPO w zestawieniu z PLC (gdzie przyjmowano więcej kortykosteroidów) mogło zostać niedoszacowane.

Kolejnym istotnym ograniczeniem analizy jest różnorodność metodologiczną włączonych badań oraz heterogeniczność populacji badanych i ocenianych punktów końcowych, co mogło mieć znaczący wpływ na uzyskane wyniki.

## Oykhman 2022

### Metodyka

Głównym celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w terapii CRSwNP w porównaniu z placebo (standardem opieki, SoC). Do przeglądu systematycznego z porównaniem sieciowym włączono 24 RCTs, w których oceniano m.in. skuteczność 7 różnych leków biologicznych, tj. mepolizumabu, benralizumabu, dupilumabu, omalizumabu oraz reslizumabu. Ważne dla pacjenta punkty końcowe obejmowały redukcję symptomów choroby w skali VAS, jakość życia związaną ze stanem zdrowia ocenianą wg SNOT-22, zmianę wyniku testu identyfikacji zapachu Uniwersytetu Pensylwanii (ang. University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT), konieczność stosowania doustnych kortykosteroidów (OCS), konieczność przeprowadzania operacji nosa oraz zdarzenia niepożądane (AEs). Surogatowe punkty końcowe dot. endoskopowej oceny rozmiaru polipów nosa (wg NPS) oraz oceny radiologicznej zmian wg punktacji Lund-Mackay.

Przegląd ten charakteryzował się wysoką jakością i otrzymał 10/11 punktów wg AMSTAR-II. Powstał na zlecenie American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) oraz American College of Allergy Asthma and Immunology (ACAAI).

### Wyniki

W wyniku przeprowadzonego porównania sieciowego wykazano istotne zmiany w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych oprócz występowania AEs, zarówno w populacji leczonej DUPI, jak i MEPO w porównaniu do PLC (SoC). Jednak najbardziej korzystne wyniki, poparte dowodami o umiarkowanej do wysokiej pewności zostały odnotowane dla grupy z CRSwNP leczonych DUPI.

Podsumowanie wyników dot. punktów końcowych analizowanych terapii biologicznych vs placebo (SoC) zostało przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Podsumowanie wyników badań w metaanalizie sieciowej Oykhman 2022 dla leków biologicznych (w tym mepolizumabu i dupilumabu) w porównaniu z placebo (standardem opieki)**

Lek biologiczny	Wybrane punkty końcowe [MD, (95%CI)]						
	Jakość życia wg SNOT-22	Redukcja symptomów choroby w skali VAS	Identyfikacja zapachu wg testu UPSIT	Zmniejszenia stosowania OCS	Redukcja wykonywania operacji nosa	AEs	Redukcja rozmiaru polipów wg skali NPS
PLC + SoC*	50,11	6,84	14,04	31,96%	21,05%	73,78%	5,94
DUPI	<b>-19,91</b> (-22,50; -17,32)	<b>-3,25</b> (-4,31; -2,18)	<b>10,96</b> (9,75; 12,17)	<b>-21,73</b> (-24,61; -18,22) RR=0,32 (0,23; 0,43)	<b>-16,35</b> (-18,13; -13,48) RR=0,22 (0,14; 0,36)	0,13 (-8,12; 9,88) RR=1,00 (0,88; 1,13)	<b>-2,04</b> (-2,73; -1,35)
OMA	<b>-16,09</b> (-19,88; -12,30)	<b>-2,09</b> (-3,15; -1,03)	<b>3,75</b> (2,14; 5,35)	-12,46 (-23,65; 12,78) RR=0,61 (0,26; 1,40)	<b>-7,40</b> (-11,04; -2,43) RR=0,65 (0,48; 0,88)	-2,60 (-15,58; 13,28) RR=0,96 (0,79; 1,18)	<b>-1,09</b> (-1,70; -0,49)
MEPO	<b>-12,89</b> (-16,58; -9,19)	<b>-1,82</b> (-3,13; -0,50)	<b>6,13</b> (4,07; 8,19)	<b>-10,23</b> (-15,98; -2,88) RR=0,68 (0,50; 0,91)	<b>-12,33</b> (-15,56; -7,22) RR=0,41 (0,26; 0,66)	-3,07 (-13,44; 9,07) RR=0,96 (0,82; 1,12)	<b>-1,06</b> (-1,79; -0,34)
BEN	<b>-7,68</b> (-12,09; -3,27)	-1,15 (-2,47; 0,17)	<b>2,95</b> (1,02; 4,88)	<b>-9,91</b> (-16,30; -0,96) RR=0,69 (0,49; 0,97)	-2,53 (-9,05; 7,16) RR=0,88 (0,57; 1,34)	-1,48 (-13,28; 12,54) RR=0,98 (0,82; 1,17)	-0,64 (-1,39; 0,12)

Lek biologiczny	Wybrane punkty końcowe [MD, (95%CI)]						
	Jakość życia wg SNOT-22	Redukcja symptomów choroby w skali VAS	Identyfikacja zapachu wg testu UPSIT	Zmniejszenia stosowania OCS	Redukcja wykonywania operacji nosa	AEs	Redukcja rozmiaru polipów wg skali NPS
RES	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych	-18,82 (-20,93; 20,56) RR=0,11 (0,01; 1,98)	-2,55 (-19,49; 19,18) RR=0,97 (0,74; 1,26)	Brak danych

Najbardziej korzystne wyniki w stosunku do PLC (SoC)

Umiarkowanie korzystne wyniki w stosunku do PLC (SoC)

Najmniej korzystne wyniki w stosunku do PLC (SoC) lub brak istotnych różnic (dowody niskiej jakości)

\* oczekiwane ryzyko każdego wyniku przy standardowej opiece

AEs, zdarzenia niepożądane; BEN, benralizumab; CI, ang. confidence interval, przedział ufności; DUPI, dupilumab; MEPO, mepolizumab; MD, ang. mean difference, średnia różnica; NPS, ang. nasal polyps score, skala służąca do oceny polipów nosa; OCS, doustne kortykosteroidy; OMA, omalizumab; RES, reslizumab; RR, ryzyko względne; SNOT-22, Sino-Nasal Outcome Test; VAS, ang. visual analog scale, wizualna skala analogowa; UPSIT, University of Pennsylvania Smell Identification Test

### Ograniczenia analizy

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wymienić różnorodność metodologiczną włączonych badań oraz heterogeniczność populacji badanych, co mogło mieć znaczący wpływ na uogólnienie uzyskanych wyników. Autorzy porównania zastosowali skalowanie danych w celu dostosowania wyników przedstawionych za pomocą różnych skali i umożliwienia porównań między badaniami, co może mieć znaczący wpływ na ostateczne wyniki. Dodatkowo większość włączonych do NMA badań miała ograniczony okres obserwacji.

W zakresie badań dot. MEPO podobnie jak w przypadku analizy Cai 2022, oprócz SYNAPSE włączono też badania uwzględniające niezarejestrowany schemat dawkowania, tj. 750 mg i.v.

### Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca zaznacza, że wspomniane porównania pośrednie pomimo wykazanej wyższości dupilumabu nad mepolizumabem należy interpretować z ostrożnością ze względu na szereg różnic występujących pomiędzy porównywanymi populacjami/badaniami. Podkreśla też, że aktualne wytyczne praktyki klinicznej EPOS / EUFOREA 2023 dot. leków biologicznych w terapii PZZPzPN nie wskazują, który lek biologiczny powinien być preferowany w leczeniu PZZPzPN oraz kiedy należy zmienić jeden lek biologiczny na inny. Analitycy Agencji są również zgodni z ww. zastrzeżeniami.

Jednak analitycy Agencji zwracają uwagę, że wykonanie porównania pośredniego jest konieczne w przypadku braku bezpośrednich badań (H2H) porównujących wnioskowaną technologię z analizowanym komparatorem. Porównania te nie są pozbawione wad, gdyż mogą być zaburzone poprzez wysoką heterogeniczność kliniczną, metodologiczną i statystyczną. Natomiast w danym przypadku należy wskazać ograniczenia analizy oraz przeprowadzić analizę wrażliwości pozwalającą na ocenę wpływu poszczególnych badań (ze szczególnym uwzględnieniem badań odbiegających metodycznie) na wynik porównania, podobnie jak w analizie Cai 2022 czy Oykman 2022 (ocenione na 10 z 11 pkt wg AMSTAR-II).

Należy podkreślić, że analizy wnioskodawcy były aktualne na dzień złożenia wniosku. Dupilumab jako refundowany komparator jest dostępny od 1 kwietnia 2024 r. w ramach programu lekowego.

#### 4.2.1.5. Wyniki analizy RWE

W wyniku wyszukiwania systematycznego wnioskodawca włączył do analizy dwa badania *real world* (RWE), tj. Domínguez-Sosa 2023 (Hiszpania, n=55) dot. skuteczności terapii mepolizumabem (MEPO jako uzupełnienie terapii standardowej) w populacji dorosłych chorych z CRSwNP oraz Dorling 2024 (Kanada, n=138) dot. bezpieczeństwa terapii MEPO i dupilumabem (DUPI) w populacji dorosłych z CRSwNP.

W badaniu Domínguez-Sosa 2023, zastosowanie MEPO wiązało się z istotną statystycznie poprawą wyników względem wartości wyjściowych: w zakresie jakości życia wg SNOT-22 (MD = -63; 95%CI: -68; -58; p<0,001), wyników NPS (MD = -4; 95%CI: -4,5; -3,5; p<0,001), wyników w skali VAS (MD = -4; 95%CI: -4; -4; p<0,001) oraz redukcją liczby eozynofiliów we krwi (MD = -460; 95%CI: -610; -353; p<0,001). Ponadto, w wyniku terapii MEPO mniejszy odsetek pacjentów wymagał stosowania doustnych kortykosteroidów (ok. 4%, p<0,001 w stosunku do wartości wyjściowej 96%).

W badaniu Dorling 2024, wśród hospitalizowanych w ośrodkach w Vancouver, 51 pacjentów było leczonych MEPO a 87 podawano dupilumab. Średni czas trwania leczenia mepolizumabem był dłuższy o ok. 6 miesięcy, co było spowodowane udziałem w badaniu pacjentów, którzy wcześniej zostali zakwalifikowani do leczenia astmy eozynofilowej. Leczenie DUPI wiązało się z istotnie wyższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) w porównaniu do leczenia MEPO (45% vs 20%, skorygowany OR = 3,8, 95% CI: 1,5; 10,5). Wśród głównych AEs w grupie MEPO zaobserwowano ból głowy (6%) i zmęczenie (6%), a w grupie DUPI – wysypkę (14%), bóle stawów (16%) i zdarzenia okulistyczne (10%). Jeden pacjent otrzymujący DUPI był hospitalizowany. Nie odnotowano zgonu w żadnej z badanych grup.

Odnalezione badania RWE przedstawiały korzystne parametry zarówno w kontekście skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii mepolizumabem.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### 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%).

#### Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane z badań kontrolowanych placebo dotyczących ciężkiej astmy eozynofilowej u pacjentów otrzymujących mepolizumab podskórnym (sc.) w dawce 100 mg (n=263), z trwającego 52 tygodnie, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślepą 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 ślepą 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 nieznana (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.

**Tabela 21. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych lekiem Nucala wg ChPL**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Wszystkie stopnie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie dolnych dróg oddechowych Zakażenie dróg moczowych Zapalenie gardła	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Przekrwienie błony śluzowej nosa	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (alergiczne ogólnoustrojowe)*	Często
	Anafilaksja**	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból w nadbrzuszu	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje związane z podawaniem leków (niealergiczne ogólnoustrojowe)*** Reakcje w miejscu wstrzyknięcia Gorączka	Często

\* W badaniach dotyczących ciężkiej astmy eozynofilowej reakcje układowe, w tym nadwrażliwość, były zgłaszane z całościową częstością porównywalną do placebo. Przykłady zgłoszonych objawów towarzyszących oraz określenie czasu do ich wystąpienia,

\*\*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 podskórnym 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 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 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.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Nucala przejrano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA. Nie odnaleziono żadnych ostrzeżeń w zakresie ocenianej technologii.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Nucala. Na dzień 30 kwietnia 2024 r. zgłoszono 21 491 działań niepożądanych. Większość zgłoszeń pochodziła z Ameryki Płn. i Płd. (ok. 74%) i dotyczyła głównie kobiet (ok. 61%). Najwięcej działań niepożądanych zaraportowano w 2019 i 2023 (po 17%).

Profil zgłaszanych w bazie VigiAccess (WHO) działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym ocenianej technologii. Poniżej przedstawiono najczęściej (>8%) raportowane działania niepożądane wg WHO.

**Tabela 22. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Nucala wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<b>7 941 (19%)</b>
brak odpowiedzi na leczenie	1 477
zmęczenie	1 054
złe samopoczucie	758
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	<b>7 019 (16%)</b>
pominięcie dawki	3 602
kontakt ze skórą	875
przypadkowa ekspozycja na produkt	872
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	<b>5 669 (13%)</b>
duszność	2 031
astma	1 983
kaszel	1 194
świszczący oddech	746
<b>Infekcje</b>	<b>3 966 (9%)</b>
zapalenie płuc	818
zapalenie dolnych dróg oddechowych	531
zapalenie nosogardzieli	504

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 30.04.2024

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

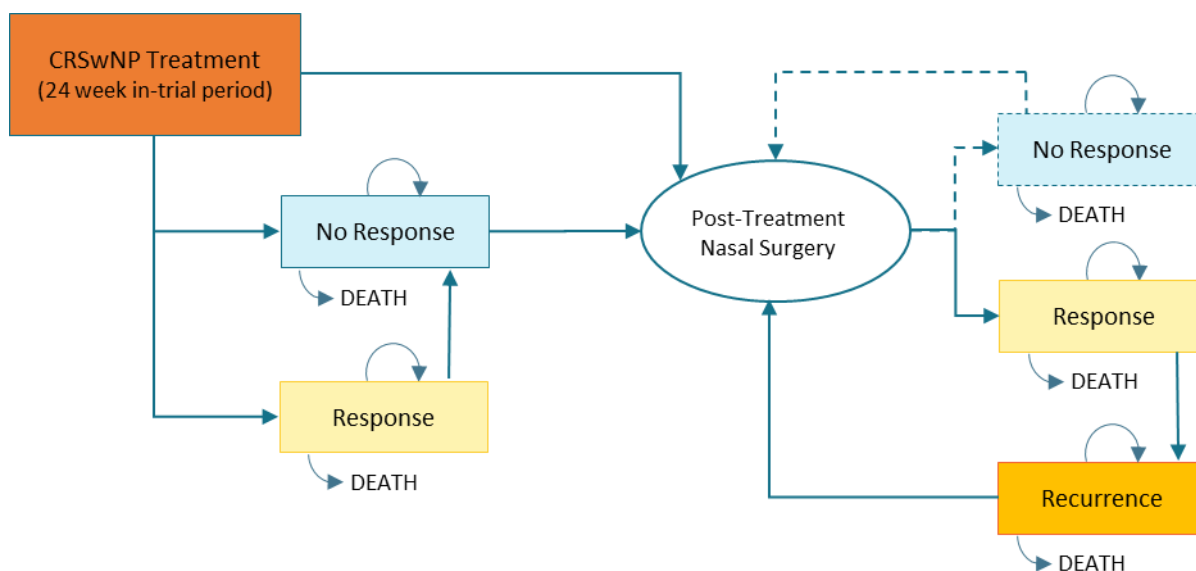
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena efektywności kosztowej refundacji leku Nucala (mepolizumabu) w skojarzeniu z kortykosteroidami donosowymi jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.

Stosowanie mepolizumabu porównano w analizie użyteczności kosztów z terapią standardową (ang. standard of care, SoC). Perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta), w dożywotnim horyzoncie czasowym (51-letnim). Schemat modelu Markowa wnioskodawcy zaprezentowano na rysunku poniżej. Uzupełniająco wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów porównującą mepolizumab z dupilumabem, który został objęty refundacją po złożeniu ocenianego wniosku. W przypadku porównania z dupilumabem perspektywa NFZ tożsama ze wspólną.



Rysunek 5. Struktura modelu wnioskodawcy

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna mepolizumab vs. SoC na podstawie badania SYNAPSE. Uwzględniono koszty leków, monitorowania, operacji i powikłań pooperacyjnych oraz koszty leczenia zaostrzeń astmy, leczenia zaostrzeń kortykosteroidami oraz antybiotykami. Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie badania SYNAPSE, Lloyd 2007 oraz NICE 2016.



## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – mepolizumab vs. SoC

Kategoria	Mepolizumab vs. SoC	
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	
<b>Perspektywa wspólna</b>		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	

Stosowanie mepolizumabu w miejsce SoC [redacted]

[redacted] Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 190 380 zł.

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – mepolizumab vs. dupilumab

Kategoria	Mepolizumab vs. dupilumab	
<b>Perspektywa NFZ / wspólna</b>		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie mepolizumabu jest [redacted] od stosowania dupilumabu. Różnica kosztów wynosi [redacted]

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Progowa cena zbytu netto leku Nucala 100 mg (dot. zarówno ampułko-strzykawek, jak i wstrzykiwaczy) w porównaniu z SoC, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]. Cena zbytu netto zrównująca koszty w porównaniu z dupilumabem wynosi natomiast [REDACTED]. Wnioskowana cena zbytu netto leku Nucala to [REDACTED].

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT SYNAPSE dowodzące wyższości wnioskowanego leku nad refundowanym komparatorem, tj, SoC. **Nie zachodzą** zatem okoliczności opisane w art. 13 UoR.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości dla porównania mepolizumab vs. SoC. W analizie deterministycznej przetestowano m.in. charakterystykę populacji, koszty i bazową wartość użyteczności (łącznie 7 scenariuszy). [REDACTED]

[REDACTED] Analiza wrażliwości prawidłowa. Analiza deterministyczna mogłaby obejmować więcej scenariuszy, jednak nie miałyby to wpływu na wyniki. Wyniki stabilne.

Dla uzupełniającej analizy mepolizumab vs. dupilumab nie przedstawiono analizy wrażliwości.

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	?	Wydaje się, że wykazane różnice dupilumab vs. mepolizumab powinny zostać uwzględnione w analizie użyteczności kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni (51-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Komparatory, technika analityczna dla porównania mepolizumab vs. SoC, założenia i struktura modelu prawidłowe.

Analitycy Agencji podzielają opinię wnioskodawcy dot. ograniczeń porównania pośredniego mepolizumab vs. dupilumab Cai 2022. Istotnym ograniczeniem porównania jest różnorodność metodologiczna włączonych badań oraz heterogeniczność populacji badanych i ocenianych punktów końcowych, co mogło mieć znaczący wpływ na uzyskane wyniki, także w kontekście porównania z wynikami modelowania dla dupilumabu przedstawionymi w AWA OT.423.1.29.2023. Wydaje się jednak, że wykazane różnice powinny zostać uwzględnione w analizie użyteczności kosztów, mimo wskazanych ograniczeń. Należy mieć na uwadze, że wyniki porównania pośredniego wskazują na przewagę dupilumabu.

Wśród ograniczeń wnioskodawcy wymienia założenie dot. spadku skuteczności leczenia pomimo kontynuowania terapii oraz niepewność dot. kosztów diagnostyki i monitorowania w programie lekowym.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

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

### 5.3.3. Ocena walidacji

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

Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych dot. ocenianego leku. Wnioskodawca zadeklarował, że walidacja zewnętrzna została przeprowadzona przez autorów oryginalnego modelu.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Po sprawdzeniu rzeczywistych kosztów komparatorów uznano, że oszacowania wnioskodawcy nie wymagają aktualizacji. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Nucala (mepolizumab) stosowanego 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 wnioskowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta).

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

W analizie podstawowej, oszacowania liczebności populacji docelowej oparto min. na danych pochodzących z Analizy Weryfikacyjnej Agencji dla leku Dupixent z 2023 (AWA Dupixent 2023). Na podstawie informacji z AWA Dupixent 2023 przedstawiono liczbę dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 J32 i/lub J33 tj. przewlekłe zapalenie zatok przynosowych i/lub polip nosa, odsetek pacjentów stosujących kortykosteroidy systemowe oraz odsetek pacjentów z  $\geq 1$  operacją zatok przynosowych.

Odsetek pacjentów z oceną NPS  $\geq 5$  punktów (ang. nasal polyp score, NPS) oraz odsetek pacjentów z EOS  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ l zaczerpnięto z badania klinicznego SYNAPSE. Natomiast odsetek pacjentów z oceną w skali SNOT-22  $\geq 40$  z badania IQVIA 2023<sup>2</sup>. Uzyskanie ww. ocen jest konieczne do kwalifikacji do programu lekowego leczenia mepolizumabem.

W celu uwzględnienia niepewności wyżej wymienionych założeń, dane pochodzące z badania IQVIA (38,0% pacjentów z NPS  $\geq 4$ ) zostały przetestowane w ramach analizy scenariuszowej - scenariuszu minimalnym, natomiast dane pochodzące z badania SYNAPSE (48,4% pacjentów leczonych GKS ogólnoustrojowymi) w scenariuszu maksymalnym.

##### Udziały

W scenariuszu nowym przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci dotychczas stosujący wyłącznie terapię standardową, będą włączeni do programu lekowego i leczeni preparatem Nucala [redacted]

Dodatkowo w ramach uzupełnień analiz, biorąc pod uwagę aktualną sytuację refundacyjną i finansowanie dupilumabu w ramach PL B.156, wnioskodawca przygotował scenariusz wrażliwości, w ramach którego przyjęto arbitralnie, że:

<sup>2</sup> IQVIA 2023 – badanie dotyczące polskiej populacji pacjentów z przewlekłym obustronnym zapaleniem zatok przynosowych i nosa z polipami <https://pta.med.pl/wp-content/uploads/2023/03/IQVIA-Epidemiological-study-CRSwNP.pdf>

## Koszty

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty tj.:

- koszty leków, w tym wnioskowanej terapii oraz leków w ramach SoC, tj. glikokortykosteroidy donosowe: furoinian mometazonu (Pronasal, Metmin, Nasometin, Momester) i propionian flutykazonu (Flixonase, Fanipos) finansowane z 50% poziomem odpłatności pacjenta.
- koszty monitorowania leczenia,
- koszt zdarzeń (operacji, zaostrzeń astmy, terapii doustnymi kortykosteroidami, antybiotykoterapii).

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego dla wariantu podstawowego, na podstawie danych aktualnych na dzień złożenia wniosku, tj. braku finansowania dupilumabu w ramach programu lekowego B.156 „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet – liczebność populacji wg wnioskodawcy

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

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie NSZ – oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Prawdopodobny				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
<b>Koszty leku Nucala</b>				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Nucala spowoduje wydatków NFZ Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Nucala wynosi

W perspektywie wspólnej uwzględniono koszty współpłacenia pacjenta za leki w ramach SoC (ang. standard of care), rozumianej jako zastosowanie kortykosteroidów donosowych w dawkowaniu zgodnym z ich ChPL Koszty inkrementalne z perspektywy wspólnej były nieznacznie wyższe, niż z perspektywy NFZ (ok. 3 tys. – 10 tys. zł), w związku z tym zostały pominięte w niniejszej AWA (dostępne są w analizach wnioskodawcy).

W związku z aktualnym Obwieszczeniem MZ i finansowaniem dupilumabu w ramach PL B.156 „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)” od 1 kwietnia 2024 r., poniżej przedstawiono scenariusz analizy wrażliwości uwzględniający dupilumab jako komparator. W ocenie Analityków poniższe wyniki należy traktować jako wariant podstawowy.

Tabela 28. Liczebność populacji wg scenariusza wrażliwości (sc. nr 3), uwzględniającego dupilumab [mln zł]

Populacja	I rok	II rok
Liczba leczonych MEPO + SoC		
Liczba leczonych DUPI + SoC		

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie NFZ, scenariusz wrażliwości (sc. nr 3), uwzględniający dupilumab [mln zł]

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Prawdopodobny				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
<b>Koszty leku Nucala</b>				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				

W powyższych oszacowaniach wnioskodawca przyjął,

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

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Liczebność populacji docelowej wnioskodawca przeprowadził wieloetapowo oraz opierając się o kilka różnych źródeł (AWA Dupixent, IQVIA 2023 i RCT SYNAPSE, zatem istnieje niepewność w zakresie tego oszacowania.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia przyjęte w scenariuszu wrażliwości, który uwzględnia dupilumab jako komparator dla pacjentów po co najmniej 2 operacjach, lepiej odzwierciedlają ewentualne zmiany w rynku leków po refundacji leku Nucala.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy

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

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

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

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ zmiany dawkowania leku Nucala. Założono, że zgodnie z przewidywaną praktyką kliniczną pacjenci będą przyjmowali dawkę mepolizumabu zamiast raz na 4 tyg. (13 dawek na rok), raz na miesiąc (12 dawek na rok) – compliance na poziomie 92% (12/13).

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Po sprawdzeniu rzeczywistych kosztów komparatorów uznano, że oszacowania wnioskodawcy nie wymagają aktualizacji. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.



### 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

1. Konsultant Krajowa (KK) w dz. alergologii podkreśla, że niejasne są kryteria kwalifikacji dot. zabiegów chirurgicznych w analizowanym projekcie programu. W dotychczasowym programie B.156 wymagane są dwa zabiegi operacyjne a w aktualnie proponowanym tylko jeden. Kwestia ta wymaga ujednoczenia.

Dodatkowo zaznacza, że liczne fora dyskusyjne wśród specjalistów otorynolaryngologii przedstawiają brak zgodności co do oceny skuteczności terapii biologicznej po nieskutecznych zabiegach operacyjnych. W dodatku nie jest jasna sytuacja pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do operacji (np. wynikające z wielochorobowości, chorób kardiologicznych czy znieczulenia ogólnego), jaką ścieżkę terapeutyczną należy wyznaczyć.

2. KK w dz. alergologii zaznacza, że w zakresie badań kwalifikujących do leczenia należy uwzględnić konsultację alergologiczną lub laryngologiczną w zależności od tego, przez którego specjalistę będzie realizowany program. Ponadto niejasne jest zastosowanie badania TC zatok (co najmniej 6 mies. przed włączeniem do PL). Należy uściślić czy wykonywane jest celem identyfikacji polipów czy też nieskuteczności zabiegu operacyjnego.
3. Dodatkowo KK w dz. alergologii podkreśla, że terapia biologiczna powinna być spersonalizowana w zależności od endotypu choroby – zapalenie T2 leczone jest dupilumabem, zapalenie eozynofilowe - mepolizumabem. Fenotypowaniem tych chorób alergicznych zajmują się alergolodzy. Trzeba jednak dodać, że polskie wytyczne (PTOChGSz/PTA 2023) wskazują, że mepolizumab w stosunku do dupilumabu charakteryzuje się słabszą skutecznością w PZZPzPN pomimo że eozynofilia charakteryzuje zapalenie typu 2, a kierowanie terapii wyłącznie na eozynofile może być niewystarczające do osiągnięcia efektów klinicznych.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Nucala (mepolizumab) w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 18.04.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Nucala” oraz „mepolizumab”. Odnaleziono 4 rekomendacje, pozytywne rekomendacje PBAC 2022 oraz HAS 2022, pozytywną pod warunkiem, min. obniżenia ceny leku (CADTH 2022). W rekomendacji G-BA 2022 podkreślono, że dostępne dla leku Nucala dane naukowe nie pozwalają na ocenę skuteczności klinicznej względem dupilumabu.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Nucala (mepolizumab)**

Organizacja	Treść i uzasadnienie
<b>CADTH 2022 (Kanada)</b>	<b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b> CADTH rekomenduje finansowanie preparatu Nucala pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów (min. co najmniej 1 zabieg, przepisywania przez lekarza doświadczonego w leczeniu CRSwNP oraz obniżenia kosztu leku). Pozytywna rekomendacja wynika z rezultatów 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.
<b>HAS 2022 (Francja)</b>	<b>Rekomendacja pozytywna</b> HAS opiniuje pozytywnie refundację preparatu Nucala jako leczenia uzupełniającego do kortykosteroidów donosowych u dorosłych pacjentów z ciężką polipowością nosa nieodpowiednio kontrolowaną za pomocą ogólnoustrojowych kortykosteroidów i zabiegu chirurgicznego. Jednocześnie HAS zwraca uwagę na brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu przez okres dłuższy niż 1,5 roku oraz na brak danych porównawczych z dupilumabem.
<b>G-BA 2022 (Niemcy)</b>	<b>Brak dodatkowych korzyści</b> G-BA wskazuje na brak danych umożliwiających ocenę korzyści z terapii mepolizumabem w połączeniu z kortykosteroidami w porównaniu z dupilumabem/omalizumabem w połączeniu z kortykosteroidami donosowymi. Nie udowodniono dodatkowych korzyści względem ww. komparatorów.
<b>PBAC 2022 (Australia)</b>	<b>Rekomendacja pozytywna</b> PBAC rekomenduje 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.

G-BA, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; CADTH, Canadian Agency For Drugs & Technology In Health; HAS, Haute Autorité de Santé; PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania leku Nucala w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

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

\* Cypr: tylko w formie ampułki - strzykawki; \*\* Islandia: tylko w formie wstrzykiwacza

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Nucala (mepolizumab) w ocenianym wskazaniu refundacyjnym

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 18.03.2024 r., o znakach PLR.4500.2351.2023.15.RBO i PLR.4500.2352.2023.15.RBO, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg, 1, amp.-strzyk. 1 ml, GTIN 05909991407148 oraz Nucala (mepolizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg, 1, wstrzykiwacz 1 ml, GTIN 05909991407018. W dniu 22.04.2024 r., pismem znak PLR2.4504.512.2024.PT, Minister Zdrowia wyraził zgodę na przyjęcie, że zlecenie wpłynęło 17.04.2024 r. Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.04.2024 r., znak OT.423.1.18.2024.2.PG. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 09.05.2024 r.

### Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla mepolizumabu w zdefiniowanej populacji docelowej jest terapia standardowa oparta o glikokortykosteroidy (zarówno ogólnoustrojowe, jak i donosowe). Wybór technologii alternatywnych jest prawidłowy na moment złożenia wniosku o refundację. Od 1 kwietnia 2024 roku obowiązuje nowy program lekowy B.156 „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”, w ramach którego dostępny jest dupilumab.

Aktualnie lek dupilumab także stanowi technologie alternatywną dla wnioskowanej terapii dla pacjentów po co najmniej 2 zabiegach.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej wnioskodawca odnalazł randomizowane badanie III fazy (SYNAPSE) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu (MEPO) w porównaniu z placebo, w leczeniu pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (publikacja Han 2021 oraz Desrosiers 2023).

Dodatkowo włączono badanie efektywności praktycznej MEPO (Domínguez-Sosa 2023) oraz 3 przeglądy systematyczne (Aldajani 2022, Barroso 2023, Oykhman 2022) oraz publikacje porównujące pośrednio MEPO z dupilumabem, tj. przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Oykhman 2022, przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim Cai 2022 oraz badanie rzeczywistej praktyki klinicznej – Dorling 2024.

#### Badanie SYNAPSE

##### *Skuteczność kliniczna*

Badanie SYNAPSE dotyczyło skuteczności MEPO w porównaniu z placebo (PLC) w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP). W obu grupach wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie terapię standardową (ang. standard of care, SoC).

Stosowanie MEPO w porównaniu do PLC wiązało się z istotną statystycznie poprawą wyniku osiąganego zarówno w skali NPS (różnica w medianach równa -0,73; 95%CI: -1,11; -0,34;  $p < 0,0001$ ), jak i skali VAS niedrożności nosa (różnica w medianach równa -3,14; 95%CI: -4,9; -2,18;  $p < 0,0001$ ).

Terapia MEPO charakteryzowała się istotnym statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy wyniku o co najmniej 1 pkt w skali NPS względem PLC, gdzie RR wynosiło 1,78 (95%CI: 1,38; 2,30;  $p = 0,000$ ). Podobnie w przypadku wyników VAS, RR wynosiło 1,42 (95%CI: 1,21; 1,68;  $p = 0,000$ ) z korzyścią dla grupy leczonej MEPO.

U 8,7% pacjentów w grupie MEPO i 22,9% w grupie PLC wykonano  $\geq 1$  operację nosa. Redukcja ryzyka wykonania  $\geq 1$  operacji wyniosła 57% w grupie MEPO w porównaniu z grupą otrzymującą PLC (HR=0,43; 95%CI: 0,25; 0,76;  $p = 0,0032$ ).

Dodatkowo, 52 (25%) pacjentów w grupie leczonej MEPO i 74 (37%) pacjentów w grupie PLC otrzymało co najmniej jeden kurs GKS ogólnoustrojowych z powodu polipów nosa do 52. tygodnia. OR wynosił 0,58 (95%CI: 0,36; 0,92,  $p = 0,020$ ). Pacjenci w grupie MEPO otrzymali łącznie 82 kursy GKS (średnia dawka równoważna prednizolonu 109 mg rocznie), podczas gdy pacjenci w grupie PLC otrzymali łącznie 124 kursy GKS (181 mg rocznie).

Stosowanie MEPO w porównaniu do PLC wiązało się z istotną statystycznie poprawą wyniku w skali SNOT-22 w 52 tyg. terapii (różnica w medianach wynosiła -16,49; 95%CI: -23,57; -9,42; p=0,0032). Minimalna klinicznie istotna różnica o co najmniej 8,9 pkt została odnotowana u ponad 73% chorych leczonych MEPO w przypadku braku wykonanej operacji (RR=1,37; 95%CI: 1,17; 1,59; p=0,000), w stosunku do 53,5% w grupie PLC.

Podczas wydłużonego okresu obserwacji (do 76 tygodni) skuteczność leczenia MEPO została utrzymana w zakresie ocenianych punktów końcowych.

### *Bezpieczeństwo*

Leczenie MEPO w porównaniu do PLC wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem zapalenia zatok (RR=0,44; 95%CI: 0,22; 0,91; p=0,027) i astmy (RR=0,22; 95%CI: 0,07; 0,63; p=0,005).

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą MEPO a PLC.

### Wyniki porównania mepolizumabu z dupilumabem

W ramach uzupełnienia głównych analiz o porównanie ocenianej technologii z potencjalnym komparatorem, tj. dupilumabem (DUPI, refundowanym w ramach programu lekowego od kwietnia 2024 r.), wnioskodawca przedstawił wyniki przeglądu systematycznego z porównaniem pośrednim Cai 2022 oraz przeglądu z metaanalizą sieciową – Oykman 2022.

Wyniki Cai 2022 wskazywały na istotną statystycznie przewagę DUPI w zakresie redukcji wyniku NPS i skali SNOT-22, a także redukcji nasilenia przekrwienia błony śluzowej nosa i utraty węchu w porównaniu z MEPO. W analizie wrażliwości, istotne statystycznie zmiany w zakresie średniej różnicy wyniku w skali NPS (redukcji wielkości polipów) na koniec okresu obserwacji zaobserwowano również na korzyść DUPI [MD = -1,80 (95%CI: -2,41; -1,19)]. Autorzy porównania podkreślają jednak, że MEPO jest opcją terapeutyczną w szczególności dla pacjentów, którzy mogą nie reagować na DUPI lub u których występują specyficzne przeciwwskazania.

Wyniki Oykman 2022 przedstawiały istotne zmiany w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych oprócz występowania AEs, zarówno w populacji leczonej DUPI, jak i MEPO w porównaniu do PLC (SoC). Jednak najbardziej korzystne wyniki, poparte dowodami o umiarkowanej do wysokiej pewności zostały odnotowane dla grupy z CRSwNP leczonych DUPI (np. w zakresie jakości życia wg SNOT-22: MD dla DUPI wynosiła -19,91 pkt a dla MEPO -12,89 pkt).

Wspomniane porównania pośrednie pomimo wykazanej wyższości DUPI nad MEPO należy interpretować z ostrożnością ze względu na szereg różnic występujących pomiędzy porównywanymi populacjami/badaniami.

### Wyniki RWE

Do analizy włączono 2 badania real world, tj. Domínguez-Sosa 2023 (Hiszpania, n=55) dot. skuteczności terapii mepolizumabem (MEPO jako uzupełnienie terapii standardowej) w populacji dorosłych chorych z CRSwNP oraz Dorling 2024 (Kanada, n=138) dot. bezpieczeństwa terapii MEPO i dupilumabem (DUPI) w populacji dorosłych z CRSwNP.

Oba RWE wskazywały korzystne parametry zarówno w kontekście skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii MEPO. Leczenie DUPI wiązało się z istotnie statystycznie wyższą częstością występowania AEs w porównaniu do leczenia MEPO, skorygowany OR = 3,8; 95% CI: 1,5; 10,5 (Dorling 2024). Terapia MEPO wiązała się z istotną statystycznie poprawą wyników w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie jakości życia wg SNOT-22, wyników w skali NPS czy w skali VAS oraz redukcją liczby eozynofili w krwi czy zmniejszenia odsetka pacjentów wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów (Domínguez-Sosa 2023).

### **Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu**

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN/CRSwNP), tj. polskie zalecenia PTOChGSz/PTA z 2023 roku, europejskie zalecenia EPOS 2020 i EUFOREA 2019/2021 oraz dodatkowy dokument dotyczący leczenia biologicznego EPOS/EUFOREA 2023, a także międzynarodowe zalecenia ICAR-RS 2021.

Zgodnie z wytycznymi pierwszą linią leczenia przewlekłego zapalenia zatok jest codzienne stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów (GKS) oraz płukanie jam nosa roztworem soli. Jeżeli leczenie miejscowymi GKS jest niewystarczające do uzyskania kontroli choroby, zaleca się krótkoterminowy cykl doustnych GKS (zwykle trwający maksymalnie 2-3 tygodnie), które mogą być stosowane samodzielnie lub jako uzupełnienie terapii donosowymi kortykosteroidami.

Zabieg chirurgiczny należy rozważyć u chorych z PZZPzPN, u których nie osiągnięto kontroli choroby pomimo stosowania leczenia podstawowego [pogorszenie wyników w zakresie skali VAS ( $\geq 5$ ) czy SNOT-22 ( $\geq 40$ )].

Zaleca się rozważenie leczenia biologicznego u chorych z PZZP z obustronnymi polipami o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego po niepowodzeniu zabiegu chirurgicznego oraz odpowiedniej farmakoterapii, u których zaobserwowano znaczne pogorszenie jakości życia. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia biologicznego równoległe z przeprowadzonym zabiegiem chirurgicznym. Po wykonaniu zabiegu należy odczekać 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia biologicznego, jednakże, jeśli wykonana operacja oraz stosowanie miejscowych kortykosteroidów nie spowoduje zahamowania wzrostu polipów, zaleca się rozpoczęcie terapii biologicznej.

W zakresie opcji terapeutycznych wytyczne wskazują m.in. dupilumab oraz mepolizumab (PTOChGSz/PTA 2023; EUFOREA 2019/2021; ICAR-RS 2021; EPOS 2020). Jednak to dupilumab jest najczęściej wskazywaną, skuteczną terapią biologiczną u pacjentów z PZZPzPN po nieskutecznej farmakoterapii lub zabiegu operacyjnym, w szczególności z ciężką postacią PZZPzPN (ICAR-RS 2021, EPOS 2020). Dodatkowo polskie wytyczne przedstawiają, że mepolizumab w stosunku do dupilumabu charakteryzuje się słabszą skutecznością w PZZPzPN pomimo że eozynofilia charakteryzuje zapalenie typu 2 (PTOChGSz/PTA 2023). Kierowanie terapii wyłącznie na eozynofile może być niewystarczające do osiągnięcia efektów klinicznych.

Wytyczne nie wskazują jednak jednoznacznie, która z aktualnie dostępnych i skutecznych terapii biologicznych powinna być terapią zalecaną.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Stosowanie mepolizumabu porównano w analizie użyteczności kosztów z terapią standardową (ang. standard of care, SoC). Uzupełniająco wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów porównującą mepolizumab z dupilumabem, który został objęty refundacją po złożeniu ocenianego wniosku.

Stosowanie mepolizumabu w miejsce SoC

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 190 380 zł.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie mepolizumabu jest od stosowania dupilumabu. Różnica kosztów wynosi

Progowa cena zbytu netto leku Nucala 100 mg (dot. zarówno ampułko-strzykawk, jak i wstrzykiwaczy) w porównaniu z SoC, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi Cena zbytu netto zrównująca koszty w porównaniu z dupilumabem wynosi natomiast Wnioskowana cena zbytu netto leku Nucala to

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT SYNAPSE dowodzące wyższości wnioskowanego leku nad refundowanym komparatorem, tj. SoC. **Nie zachodzą** zatem okoliczności opisane w art. 13 UoR.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości dla porównania mepolizumab vs. SoC. W analizie deterministycznej przetestowano m.in. charakterystykę populacji, koszty i bazową wartość użyteczności (łącznie 7 scenariuszy).

Analiza wrażliwości prawidłowa. Analiza deterministyczna mogłaby obejmować więcej scenariuszy, jednak nie miałyby to wpływu na wyniki. Wyniki stabilne.

Dla uzupełniającej analizy mepolizumab vs. dupilumab nie przedstawiono analizy wrażliwości.

Analizy Agencji podzielają opinię wnioskodawcy dot. ograniczeń porównania pośredniego mepolizumab vs. dupilumab Cai 2022. Istotnym ograniczeniem porównania jest różnorodność metodologiczna włączonych badań oraz heterogeniczność populacji badanych i ocenianych punktów końcowych, co mogło mieć znaczący wpływ na uzyskane wyniki, także w kontekście porównania z wynikami modelowania dla dupilumabu przedstawionymi w AWA OT.423.1.29.2023. Wydaje się jednak, że wykazane różnice powinny zostać uwzględnione w analizie użyteczności kosztów, mimo wskazanych ograniczeń. Należy mieć na uwadze, że wynika porównania pośredniego wskazują na przewagę dupilumabu.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Nucala spowoduje wydatków NFZ

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Nucala wynosi

**W związku z aktualnym Obwieszczeniem MZ i finansowaniem dupilumabu w ramach PL B.156 „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)” od 1 kwietnia 2024 r., poniżej przedstawiono scenariusz analizy wrażliwości uwzględniający dupilumab jako komparator. W ocenie Analityków poniższe wyniki należy traktować jako wariant podstawowy.**

W powyższych oszacowaniach wnioskodawca przyjął,

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 4 rekomendacje, pozytywne rekomendacje PBAC 2022 oraz HAS 2022, pozytywną pod warunkiem, min. obniżenia ceny leku (CADTH 2022). W rekomendacji G-BA 2022 podkreślono, że dostępne dla leku Nucała dane naukowe nie pozwalają na ocenę skuteczności klinicznej względem dupilumabu.

### **Uwagi do programu lekowego**

Eksperti kliniczni podkreślają, że niejasne są kryteria kwalifikacji dot. zabiegów chirurgicznych w analizowanym projekcie programu i wymagają ujednoczenia (inne dla terapii dupilumabem a inne dla wnioskowanej technologii). KK w dz. alergologii dodaje, że w zakresie badań kwalifikujących do leczenia należy uwzględnić konsultację alergologiczną lub laryngologiczną w zależności od tego, przez którego specjalistę będzie realizowany program oraz uściślić kwestię zastosowania badania TC zatok (co najmniej 6 mies. przed włączeniem do PL), czy wykonywane jest celem identyfikacji polipów czy też nieskuteczności zabiegu operacyjnego.

Ponadto, terapia biologiczna powinna być spersonalizowana w zależności od endotypu choroby – zapalenie T2 leczone jest dupilumabem, zapalenie eozynofilowe - mepolizumabem. Polskie wytyczne wskazują jednak, że kierowanie terapii wyłącznie na eozynofile może być niewystarczające do osiągnięcia efektów klinicznych (PTOChGSz/PTA 2023).



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

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych.

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

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Aldajani 2022** Aldajani A, Alroqi A, Alromaih S et al.. Adverse events of biological therapy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review. *Am J Otolaryngol.* 2022;43(6):103615.
- Barroso 2023** Barroso B, Valverde-Monge M, Betancor D et al. Smell improvement in chronic rhinosinusitis with nasal polyps with monoclonal antibodies: a systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023:0.
- Cai 2022** Cai S, Xu S, Lou H, Zhang L. Comparison of Different Biologics for Treating Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Jul;10(7):1876-1886.e7.
- Domínguez-Sosa 2023** Domínguez-Sosa MS, Cabrera-Ramírez MS, Marrero-Ramos MDC et al. Real-Life Effectiveness of Mepolizumab in Refractory Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Biomedicines.* 2023;11(2).
- Dorling 2024** Dorling, M., Hernaiz-Leonardo, J. C., Pascual, A., Janjua, A., Thamboo, A., & Javer, A. (2024). Real-World Adverse Events After Type 2 Biologic use in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Laryngoscope.*
- Oykhman 2022** Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J et al. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1286-95.
- SYNAPSE** Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, Smith SG, Martin N, Mayer B, Yancey SW, Sousa AR, Chan R, Hopkins C; SYNAPSE study investigators. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Oct;9(10):1141-1153. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33872587.
- Desrosiers M, Diamant Z, Castelnovo P, Hellings PW, Han JK, Peters AT, Silver J, Smith SG, Fuller A, Sousa AR, Chan RH, Gevaert P; SYNAPSE study investigators. Sustained efficacy of mepolizumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE 24-week treatment-free follow-up. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2024 Jan;14(1):18-31. doi: 10.1002/alr.23219. Epub 2023 Jul 18. PMID: 37345861.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CADTH 2022** The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH Reimbursement Recommendation Mepolizumab (Nucala), December 2022 Volume 2 Issue 12  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0735%20Nucala%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20\(with%20corrections\)\\_Final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0735%20Nucala%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20(with%20corrections)_Final.pdf) [dostęp: 18.04.2024]
- Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., I in., European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 *Rhinology.* 2020 Suppl. 29: 1-464 [https://www.rhinologyjournal.com/Documents/Supplements/supplement\\_29.pdf](https://www.rhinologyjournal.com/Documents/Supplements/supplement_29.pdf) [dostęp: 12.04.2024]
- EPOS 2020** Zapalenie zatok przynosowych i polipy nosa. Wytyczne europejskie EPOS 2020 – cz. 2 - Wytyczne i zalecenia - Otolaryngologia - Medycyna Praktyczna dla lekarzy (mp.pl) <https://www.mp.pl/otolaryngologia/zalecenia/256850.zapalenie-zatok-przynosowych-i-polipy-nosa-wytyczne-europejskie-epos-2020-cz-2,1> [dostęp: 15.05.2024]
- EPOS/EUFOREA 2023** Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, Conti D, De Corso E, Gevaert P, Scadding GK, Wagemann M, Bernal-Sprekelsen M, Chaker A, Heffler E, Han JK, Van Staeyen E, Hopkins C, Mullol J, Peters A, Reitsma S, Senior BA, Hellings PW. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology.* 2023 Jun 1;61(3):194-202
- EUFOREA 2019/2021** Fokkens W.J., Lund V., Bachert C., i in., EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma, *Allergy*, 2019 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6972984/> [dostęp: 15.05.2024]
- EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management, *J Allergy Clin Immunol.* 2021, 147(1): 29-36 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674920316298?via%3Dihub> [dostęp: 15.05.2024]
- G-BA 2022** <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/764/#dossier> [dostęp: 18.04.2024]
- HAS 2022** Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 15 JUIN 2022 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19632\\_NUCALA\\_PNS\\_PIC\\_AvisDef\\_EPI\\_CT19632.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19632_NUCALA_PNS_PIC_AvisDef_EPI_CT19632.pdf) [dostęp: 18.04.2024]
- ICAR-RS 2021** Orlandi R., Kingdom T.T, Smith T.L. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021, *Int Forum Allergy Rhinol* 2021 Mar;11(3):213-739. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alr.21695> [dostęp: 15.05.2024]

<b>PBAC 2022</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Public Summary Document - November 2022 PBAC Meeting, <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: 18.04.2024]
<b>PTOChGSz/PTA 2023</b>	Jurkiewicz D, Kupczyk M, Brożek-Mądry E, Rapiejko P. Leki biologiczne w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Otolaryngologów Chirurów Głowy i Szyi oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Otolaryngol Pol. 2023 Apr 30;77(2):1-11. Polish. <a href="https://otolaryngologypl.com/resources/html/article/details?id=609847&amp;language=pl">https://otolaryngologypl.com/resources/html/article/details?id=609847&amp;language=pl</a> [dostęp: 15.05.2024]
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>PTA/IQVIA 2023</b>	Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) i IQVIA. Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN). Wybrane wyniki badania przeprowadzonego przez IQVIA. Luty 2023. <a href="https://pta.med.pl/wp-content/uploads/2023/03/IQVIA-Epidemiological-study-CRSwNP.pdf">https://pta.med.pl/wp-content/uploads/2023/03/IQVIA-Epidemiological-study-CRSwNP.pdf</a> [dostęp 12.04.2024]
<b>ChPL Nucala</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nucala. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala</a> [dostęp: 12.04.2024]
<b>Lloyd 2007</b>	Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. Primary Care Respir J. 2007; 16:22e27
<b>NICE 2016</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Mepolizumab for treating severe eosinophilic asthma [TA671]. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta671/evidence">https://www.nice.org.uk/guidance/ta671/evidence</a>
<b>OT.423.1.29.2023</b>	Analiza weryfikacyjna AOTMi. Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)”. 30.08.2023. Nr OT.423.1.29.2023.