

Analiza Problemu Decyzyjnego

TEZSPIRTM (tezepelumab)

w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa
i zatok przynosowych z polipami nosa

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Astra Zeneca Pharma Poland Sp. z o.o. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 16 października 2025 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	17
1 Cel opracowania.....	18
2 Opis problemu zdrowotnego.....	18
2.1 Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami (ICD-10: J32, J33).....	18
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	19
2.3 Obraz kliniczny i rozpoznanie.....	21
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie	23
2.5 Epidemiologia	23
2.6 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	28
2.7 Wpływ choroby na jakość życia	34
2.8 Leczenie	36
2.8.1 Ogólne zasady leczenia PZZPzPN.....	36
2.8.2 Wytyczne kliniczne	38
2.8.3 Finansowanie leczenia.....	49
2.9 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>).....	52
3 Wybór populacji docelowej.....	56
4 Liczebność populacji docelowej	59
5 Opis ocenianej interwencji – TEZSPIRE™ (tezepelumab)	65
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego	66
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	72
6 Rekomendacji agencji HTA	73
6.1 Rekomendacje AOTMiT	73
6.2 Rekomendacje zagraniczne	73
7 Dobór komparatorów.....	75
8 Wybór punktów końcowych.....	78
9 Zakres analiz.....	84
9.1 Analiza kliniczna.....	84
9.2 Analiza ekonomiczna	87
9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	88

10	Załączniki.....	90
10.1	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych	90
10.2	Opis komparatorów.....	93
10.2.1	Mepolizumab	93
10.2.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora	98
10.2.2	Dupilumab.....	99
10.2.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora	107
10.2.3	SoC.....	108
10.2.3.1	Glikokortykosteroidy donosowe	108
10.2.3.1.1	Flutykazon	108
10.2.3.1.2	Mometazon.....	111
10.2.3.1.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora	115
10.2.3.2	Glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe	116
10.2.3.2.1	Deksametazon.....	116
10.2.3.2.2	Hydrokortyzon.....	124
10.2.3.2.3	Metyloprednizolon	129
10.2.3.2.4	Prednizolon	139
10.2.3.2.5	Prednizon	146
10.2.3.2.5.1	Obecny sposób finansowania komparatora	153
10.3	Leki refundowane w Polsce w leczeniu PZZP.....	154
10.4	Aktualnie obowiązujący program lekowy	179
10.5	Wnioskowany program lekowy	184
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	188
	Spis Tabel.....	189
	Spis Wykresów	191
	Piśmiennictwo	192

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AFRS	Alergiczne grzybicze zapalenie zatok (z ang. <i>Allergic Fungal Rhinosinusitis</i>)
AOS	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARS	<i>American Rhinology Society</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
AZS	Atopowe zapalenie skóry
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EGPA	Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (z ang. <i>Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPOS	<i>European Position paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps</i>
EQ-5D	Wskaźnik oceny jakości życia <i>EuroQol-5 Dimensions</i>
ERS	<i>European Rhinology Society</i>
EUFOREA	<i>European Forum for Research and Education in Allergy and Airway</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FESS	Endoskopowa operacja zatok przynosowych (z ang. <i>Functional Endoscopic Sinus Surgery</i>)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICAR-RS	<i>International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
ILC	Wrodzone komórki limfoidalne (z ang. <i>Innate Lymphoid Cells</i>)

IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
N-ERD	Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (z ang. <i>NSAID-exacerbated respiratory disease</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPS	Skala oceny polipów nosa ocenianych badaniem endoskopowym (z ang. <i>Nasal Polyp Score</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)
POLINA	<i>POLlposis NAsal</i>
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PTA	<i>Polskie Towarzystwo Alergologicznego</i>
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOChGSz	<i>Polskie Towarzystwo Otorynolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi</i>
PZZP	Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych
PZZPzPN	Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych przebiegające z polipami (z ang. <i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps; CRSwNP</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
SF-6D	Kwestionariusz oceny jakości życia <i>Short Form-6 Dimensions</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SNOT-22	Kwestionariusz oceny jakości życia <i>Sinonasal Outcome Test-22</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych
ZZP	Zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz HTA w związku z oceną zasadności finansowania tezepelumabu (produkt leczniczy TEZSPIRE) w leczeniu uzupełniającym wraz z kortykosteroidami donosowymi osób dorosłych z ciężką postacią przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN), u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby, w ramach programu lekowego B.156 „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”.

Objęcie refundacją tezepelumabu umożliwi, w porównaniu do aktualnie obowiązujących zapisów programu lekowego, leczenie grup obecnie pozbawionych dostępu do leczenia biologicznego:

- bez potwierdzonego zapalenia typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po dwóch zabiegach chirurgicznym zatok przynosowych (nie-T2 + ≥ 2 NS),
- bez względu na potwierdzenie zapalenia typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po tylko jednym zabiegu chirurgicznym zatok przynosowych (1 NS).

Problem zdrowotny

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych przebiegające z polipami (PZZPzPN; z ang. *chronic*

rhinosinusitis with nasal polyps; CRSwNP) to stan zapalny obejmujący błonę śluzową nosa i zatok przynosowych.

- Za procesy zapalne w przebiegu PZZPzPN odpowiada zapalenie typu 2 (T2), jednak chorzy bez zapalenia typu 2 mają również ciężki przebieg choroby.

Pacjenci bez cech zapalenia T2 stanowią niewielką grupę — około 5% ogółu chorych — jednak mimo braku typowych markerów immunologicznych, ich choroba często ma wyjątkowo ciężki i oporny na leczenie glikokortykosteroidami i zabiegami chirurgicznymi przebieg. Zgodnie z opinią klinicystów, obowiązek potwierdzenia obecności zapalenia T2 może skutkować wykluczeniem z leczenia biologicznego pacjentów o najcięższym przebiegu choroby — tych, u których mimo braku typowych markerów T2 utrzymuje się nasilony stan zapalny i znaczne nasilenie objawów (SE 26/09/2025). Problem ten pogłębia fakt, że stosowanie glikokortykosteroidów systemowych obniża wartości biomarkerów zapalenia T2, co dodatkowo utrudnia właściwą kwalifikację. Z tego względu zapewnienie dostępu do skutecznego leczenia biologicznego jest szczególnie istotne właśnie w tej grupie chorych. W porównaniu do innych, refundowanych już leków biologicznych, dupilumabu i mepolizumabu, tezepelumab charakteryzuje się unikalnym mechanizmem działania. Blokując TSLP — kluczową cytokinę inicjującą kaskadę zapalną — lek ten działa u podstawy procesu zapalnego, niezależnie od dominującego typu zapalenia. W rezultacie tezepelumab wykazuje skuteczność w szerszej grupie pacjentów, również u osób z postaciami choroby odbiegającymi od klasycznego zapalenia typu 2.

- PZZPzPN to schorzenie, które znacząco obniża komfort życia pacjentów.

Główne objawy PZZPzPN obejmują przewlekłą niedrożność nosa, obecność gęstej wydzieliny, osłabienie lub całkowitą utratę węchu (hiposmię lub anosmię), bóle i uczucie ucisku w obrębie twarzy, a także nawracające bóle głowy. Dolegliwości te utrzymują się przez ponad 12 tygodni, nie ustępując całkowicie, a rozpoznanie wymaga potwierdzenia stanu zapalnego w badaniu endoskopowym nosa lub tomografii komputerowej (TK), bądź stwierdzenia obecności ropnej wydzieliny pochodzącej z zatok przynosowych.

Objawy te często nasilają się pod wpływem zanieczyszczeń powietrza oraz czynników drażniących, również tych obecnych w miejscu pracy. Dla wielu pacjentów szczególnie dokuczliwa jest trudność w swobodnym oddychaniu przez nos. W przypadkach, gdy współistnieją polipy nosa, dochodzi do mechanicznego blokowania ujść zatok, co sprzyja gromadzeniu się śluzu i tworzeniu mukoceli — torbieni wypełnionych wydzieliną. Mukocele mogą uciskać struktury oczodołu, powodując wytrzeszcz, podwójne widzenie oraz widoczne zniekształcenia twarzy, co dodatkowo wpływa na samopoczucie pacjentów.

W cięższych przypadkach choroba może prowadzić do trwałej utraty węchu (anosmii), która nie tylko zaburza przyjemność z jedzenia, ale wpływa również na bezpieczeństwo (np. brak możliwości wyczucia dymu lub zepsutego jedzenia). PZZPzPN może przyczyniać się także do rozwoju obturacyjnego bezdechu sennego, który pogarsza jakość snu i ogólne funkcjonowanie. Częste są również powikłania oczne — stanowiące 60–80% przypadków — takie jak zapalenie tkanek miękkich oczodołu czy powstawanie ropni. Rzadziej (15–20% przypadków) obserwuje się groźne powikłania wewnętrzzaskowe, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub ropień mózgu. Niekiedy dochodzi

także do zmian kostnych, takich jak zapalenie kości i szpiku w obrębie ścian zatok.

Ponad 75% osób cierpiących na PZZPzPN zgłasza problemy ze snem, takie jak chrapanie, fragmentaryczny sen, senność w ciągu dnia czy obturacyjny bezdech senny. Zarówno symptomy bezpośrednie, jak i te towarzyszące, mają istotny wpływ na codzienne funkcjonowanie i komfort pacjentów. Najbardziej nasilone pogorszenie jakości życia obserwuje się u chorych z dodatkowymi schorzeniami, takimi jak astma, nadwrażliwość na aspirynę i niesteroidowe leki przeciwzapalne, POChP, rozstrzenie oskrzeli, obturacyjny bezdech senny czy rzadkie postaci PZZP, jak alergiczne grzybicze zapalenie zatok.

Praktyka kliniczna i niezaspokojone potrzeby zdrowotne

- Pomimo dostępnych metod leczenia, takich jak donosowe i ogólnoustrojowe kortykosteroidy oraz endoskopowa chirurgia zatok, terapia PZZPzPN u wielu pacjentów okazuje się niewystarczająca.

U pacjentów z nasilonymi objawami stosuje się terapię doustnymi GKS, chociaż skuteczność takiego postępowania w dłuższej perspektywie nie została jednoznacznie potwierdzona, a ryzyko działań niepożądanych pozostaje istotnym ograniczeniem. Stosowanie doustnych steroidów wiąże się zwłaszcza ze zwiększonym ryzykiem ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Leki te należy stosować ostrożnie u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem, ponieważ mogą wywołać niekontrolowaną hiperglikemię lub przełom nadciśnieniowy u osób podatnych. Wrzody żołądka, osteoporoza oraz choroby psychiczne są względnymi przeciwwskazaniami do stosowania doustnych glikokortykosteroidów. Leków tych należy również unikać u pacjentów

z przebytą gruźlicą ze względu na ryzyko reaktywacji choroby.

Gdy leczenie zachowawcze okazuje się nieskuteczne, należy rozważyć interwencję chirurgiczną. Według danych literaturowych wyjściowe wyniki SNOT-22 wśród pacjentów z PZZPzPN kwalifikujących się do operacji mieściły się w zakresie 25-73, a u pacjentów leczonych farmakologicznie były niższe wynosząc 14-56. Wartości te mieszczą się w zakresie określonym kryteriami kwalifikacji do programu lekowego, gdzie ciężkie PZZPzPN zdefiniowano jako wynik w skali SNOT-22 ≥ 40 .

Czynnościowa endoskopowa operacja zatok przynosowych nie wpływa bezpośrednio na przewlekły stan zapalny leżący u podłoża PZZPzPN a jedynie chwilowo łagodzi nasilenie jej objawów. Jej działanie ma jedynie charakter doraźny: tymczasowo łagodzi objawy, przywracając drożność zatok, poprawiając ich wentylację i drenaż oraz umożliwiając skuteczniejsze stosowanie leczenia miejscowego. Z tego względu nawet po zabiegu konieczna jest kontynuacja leczenia donosowego GKS. **Należy jednak pamiętać, że polipy nosa mają tendencję do nawrotów, co prowadzi do konieczności wielokrotnych interwencji chirurgicznych i postępującego pogorszenia jakości życia.** Utrzymujący się pomimo zabiegu przewlekły proces zapalny błony śluzowej nosa i zatok przynosowych może z czasem wykazywać coraz mniejszą podatność na terapię. **W oparciu o doświadczenia polskich pacjentów konieczność wielokrotnego powtarzania zabiegów, spowodowana ich ograniczoną skutecznością, budziła obawy związane z hospitalizacją, operacją oraz możliwymi powikłaniami wynikającymi ze znieczulenia ogólnego, które często skutkowało zniechęceniem do ponownego poddania się operacji i kontynuowania terapii PZZPzPN.** Część pacjentów odczuwała również lęk, że w przyszłości mogą

potrzebować kolejnej interwencji chirurgicznej, jednak ze względu na wiek lub inne przeciwwskazania, zabieg ten może okazać się niemożliwy do wykonania. [REDACTED]

Wielu pacjentów z PZZPzPN wymaga długotrwałego leczenia i choć operacje zatok mogą czasowo zmniejszyć potrzebę korzystania z opieki zdrowotnej, są one związane z wysokimi kosztami. Co istotne, zarówno obciążenie ekonomiczne, jak i kliniczne w przypadku PZZPzPN jest znacznie większe niż w przypadku przewlekłego zapalenia zatok bez obecności polipów.

- U pacjentów, u których standardowe postępowanie (donosowe i ogólnoustrojowe kortykosteroidy oraz endoskopowa chirurgia zatok) nie przynosi efektów należy stosować leczenie biologiczne.

U znacznej grupy pacjentów, szczególnie tych z ciężką postacią choroby i chorobami

współistniejącymi, PZZPzPN pozostaje niekontrolowane mimo wielokrotnych interwencji farmakologicznych i chirurgicznych. **Terapie biologiczne w leczeniu PZZPzPN stanowią istotny przełom, umożliwiając znaczną poprawę jakości życia chorych, ograniczenie konieczności stosowania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów oraz redukcję liczby wykonywanych endoskopowych operacji zatok przynosowych.**

- Polscy pacjenci z ciężką postacią PZZPzPN bez zapalenia T2 lub u których wykonano jeden zabieg chirurgiczny w obrębie zatok przynosowych są pozbawieni możliwości leczenia biologicznego.

Obecnie refundacją w Polsce objęte są jedynie dwa leki biologiczne – dupilumab i mepolizumab, w ściśle określonej populacji pacjentów z ciężką postacią PZZPzPNz (mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych), u których potwierdzono zapalenie typu 2 (tkankowa eozynofilia $\geq 10/\text{wpw}$ lub eozynofilia we krwi ≥ 150 , lub IgE całkowite ≥ 100) oraz wykonano co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sinusie tylnym.

Tak rygorystyczne kryteria kwalifikacji powodują, że część pacjentów z ciężkim PZZPzPN, lecz z niepotwierdzonym zapaleniem typu 2 lub u których wykonano mniejszą liczbę zabiegów chirurgicznych niezależnie od obecności zapalenia typu 2, często szczególnie obciążonych klinicznie, pozostaje poza systemem refundacyjnym dla terapii biologicznych. W praktyce klinicznej oznacza to brak dostępu do skutecznego leczenia dla grupy chorych, u których standardowe terapie nie przynoszą zadowalających efektów, a przebieg choroby wiąże się z istotnym pogorszeniem jakości życia.

- W porównaniu do innych dostępnych leków biologicznych produkt leczniczy TEZSPIRE charakteryzuje się unikalnym mechanizmem działania

Działanie tezepelumabu polega na blokowaniu aktywności nabłonkowej cytokiny limfopoetyny zrębu grasicy (TSLP) poprzez jej wiązanie i uniemożliwienie interakcji z receptorem. **W przeciwieństwie do dotychczas dostępnych terapii biologicznych, które działają na dalszych etapach kaskady zapalnej i są ukierunkowane na wybrane mediatory (np. IL-4, IL-5, IL-13), tezepelumab hamuje proces zapalny już na jego wczesnym, nadrzędnym poziomie — u źródła odpowiedzi zapalnej inicjowanej w nabłonku.**

Blokowanie TSLP przez tezepelumab prowadzi do redukcji szerokiego spektrum biomarkerów i cytokin zaangażowanych w patogenezę zapalenia dróg oddechowych, niezależnie od dominującego fenotypu zapalnego, co czyni ten lek skutecznym w szerszej populacji pacjentów, w tym z postaciami choroby niewpisującymi się w klasyczny obraz zapalenia typu 2.

- Leczenie biologiczne tezepelumabem jest skuteczne i bezpieczne niezależnie od obecności zapalenia T2 i liczby przeprowadzonych zabiegów chirurgicznych w obrębie zatok przynosowych

W badaniu *WAYPOINT* wykazano skuteczność tezepelumabu w leczeniu ciężkiego, niekontrolowanego PZZPzPN w porównaniu do terapii standardowej (SoC), w tym wśród pacjentów odpowiadających charakterystyką chorych polskich obecnie nieobjętych leczeniem biologicznym (bez zapalenia typu T2 lub z zapaleniem T2 oraz tylko 1 wcześniejszym zabiegiem chirurgicznym polipów nosa). Tezepelumab istotnie poprawił stan kliniczny pacjentów, powodując zmniejszenie rozmiaru polipów nosa i niedrożności nosa, poprawę węchu i jakości życia wg

SNOT-22. Ponadto leczenie tezepelumabem znacząco ograniczyło potrzebę interwencji medycznych (konieczności przeprowadzenia operacji polipów nosa) i systemowego stosowania kortykosteroidów.

- **Objęcie refundacją tezepelumabu stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów z ciężką postacią PZZPzPN**

Opierając się na wynikach badania *WAYPOINT* oczekuje się, że objęcie refundacją terapii tezepelumabem przyczyni się ono do zmniejszenia obciążenia klinicznego i ekonomicznego związanego z tą chorobą w populacji polskiej a także pozwoli na poprawę jakości życia pacjentów. Finansowanie leczenia tezepelumabem wpłynie zwłaszcza na poprawę sytuacji pacjentów z ciężkim PZZPzPN

- **bez potwierdzonego zapalenia typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po dwóch zabiegach chirurgicznym zatok przynosowych (nie-T2 + ≥ 2 NS),**
- **bez względu na potwierdzenie zapalenia typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po tylko jednym zabiegu chirurgicznym zatok przynosowych (1 NS),**

którzy obecnie nie są objęci leczeniem biologicznym.

Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego produkt leczniczy **TEZSPIRE**, wraz z kortykosteroidami donosowymi, wskazany jest jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią PZZPzPN, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i

(lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.

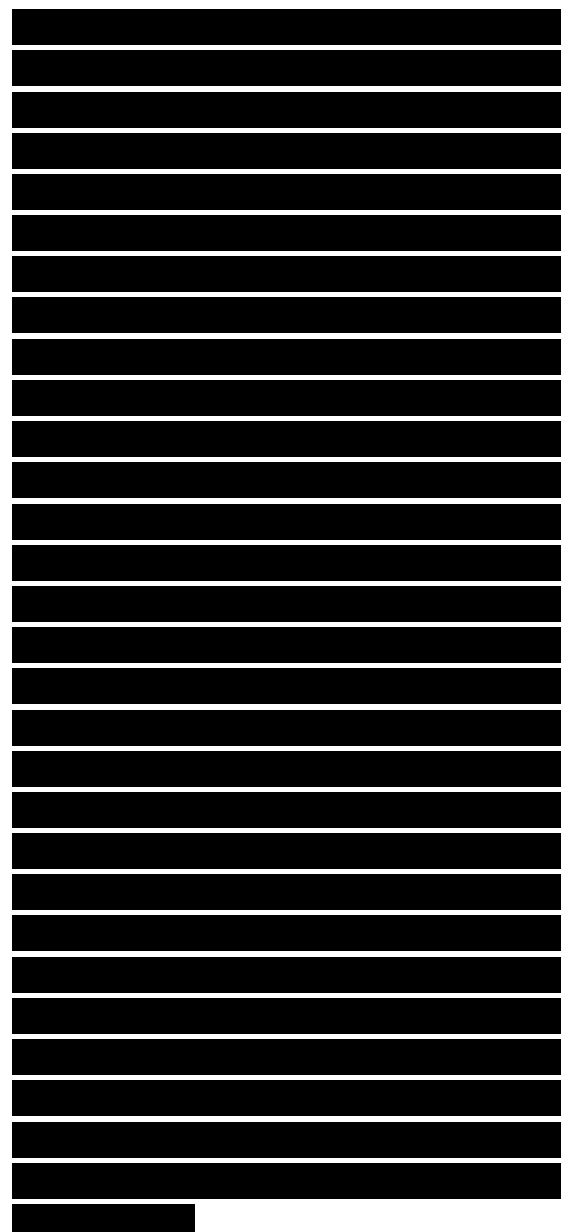
Zgodnie z proponowanymi zasadami do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria:

- 1) wiek ≥ 18 lat;
- 2) ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych:
 - a) obustronne polipy nosa (potwierdzone badaniem endoskopowym) – wynik w skali NPS ≥ 5 ,
 - b) wynik w skali SNOT-22 ≥ 40 ;
- 3) brak kontroli choroby stwierdzonej przez lekarza prowadzącego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub przeciwwskazania do ich zastosowania;
- 4) **co najmniej 1 zabieg chirurgiczny zatok przynosowych** z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej) udokumentowany w wywiadzie (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazania do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN (kwestionariuszem kwalifikacji do zabiegu);
- 5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL);
- 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez

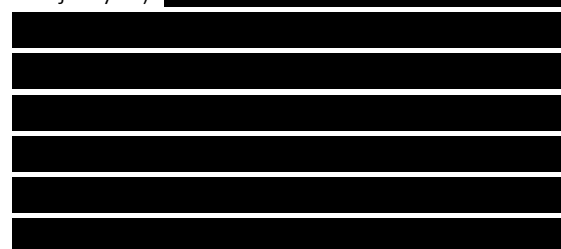
lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;

- 7) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;
- 8) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.

Proponowane wskazanie refundacyjne zawiera się zatem we wskazaniu rejestracyjnym, zachowując dodatkowe uszczegółowienia analogicznie jak dla innych leków biologicznych obecnie objętych refundacją w programie lekowym. Tezepelumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (ang. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP), zapobiegając jej interakcji z heterodimerycznym receptorem TSLP. W astmie oraz przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN) zarówno czynniki alergiczne, jak i niealergiczne indukują produkcję TSLP. Zablokowanie TSLP za pomocą tezepelumabu prowadzi do zmniejszenia stężeń szerokiego spektrum biomarkerów i cytokin związanych z zapaleniem dróg oddechowych i błony śluzowej w przebiegu astmy i PZZPzPN (np. eozynofiliów krwi obwodowej, eozynofiliów w warstwie podśluzowej dróg oddechowych, IgE, FeNO, IL-5 oraz IL-13). Ze względu na ten specyficzny mechanizm działania nie jest konieczne potwierdzanie szczególnego fenotypu/endotypu choroby oraz biomarkerów. **Z tego względu w programie lekowym PZZPzPN w przypadku tezepelumabu nie zawarto kryterium włączenia: „potwierdzone zapalenie typu 2: tkankowa eozynofilia ≥ 10 /wpw lub eozynofilia we krwi ≥ 150 , lub IgE całkowite ≥ 100 ” (podobna sytuacja ma miejsce w przypadku leczenia astmy).**



Ponadto, w przypadku tezepelumabu zostało zmodyfikowane też kryterium liczby zabiegów chirurgicznych zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych).



[REDACTED]

W porównaniu z zapisami aktualnie obowiązującego programu lekowego proponowane kryteria programu lekowego dla tezepelumabu nie zawierają odwołań do dynamicznie

aktualizowanych zaleceń EUFOREA 2023. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

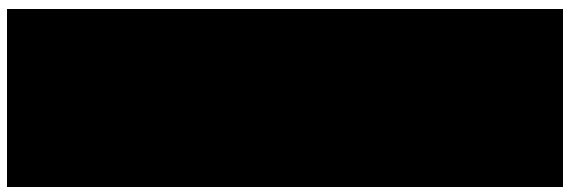
Dobór komparatorów

Wnioskowany program lekowy zakłada objęcie refundacją tezepelumabu w populacji dorosłych chorych (≥ 18 lat) z ciężkim przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych i polipami nosa oraz brakiem kontroli choroby mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub z przeciwwskazaniami do ich zastosowania, którzy byli poddani co najmniej 1 zabiegowi chirurgicznemu zatok przynosowych z otwarciem co

najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej) (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazaniami do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, w tak zdefiniowanej populacji docelowej, rekomenduje się zastosowanie leczenia biologicznego. Szczególnie, postępowanie to zaleca się u pacjentów z obustronnymi polipami nosa o nasileniu co najmniej umiarkowanym, u których mimo przeprowadzenia operacji (lub przy braku możliwości jej wykonania) oraz zastosowania odpowiedniej farmakoterapii obserwuje się znaczne pogorszenie jakości życia (EPOS/EUFOREA/ERS/ARS 2024, EPOS-EUFOREA 2023, POLINA 2023).

Objęcie refundacją tezepelumabu umożliwi leczenie grup chorych obecnie leczonych innymi lekami biologicznymi (dupilumabem lub mepolizumabem) oraz chorych pozbawionych dostępu do leczenia biologicznego.



Należy jednocześnie podkreślić, że proponowane zmiany nie wpływają znacznie na wielkość populacji chorych leczonych biologicznie, a jedynie na kryteria dostępu do programu lekowego co zobrazowano schematycznie powyżej (udział grup obecnie leczonych dupilumabem lub mepolizumabem oznaczono kolorem niebieskim, a udział populacji dotychczas nieleczonych biologicznie w odcieniach zieleni).

- Populacja objęta finansowaniem leków biologicznych, wspólna z refundowanymi dupilumabem i mepolizumabem

W tej części wnioskowanej populacji docelowej, tj. u pacjentów z ciężkim PZZPzPN, z brakiem kontroli choroby mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub z przeciwwskazaniami do ich zastosowania, z potwierdzonym zapaleniem typu 2, którzy przeszli co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej) udokumentowane w wywiadzie (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub mają przeciwwskazania do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN (T2 + $\geq$ NS) w ramach programu lekowego B.156 refundowany jest dupilumab (od 1 kwietnia 2024 r.) oraz mepolizumab (od 1 października 2024 r.).

W związku z powyższym, w ramach oceny zasadności refundacji tezepelumabu w zakresie populacji T2 + $\geq$ NS jako komparatory należy uwzględnić przede wszystkim dostępne w Polsce terapie biologiczne, dupilumab i mepolizumab.

- Populacja obecnie nieobjęta finansowaniem leków biologicznym

W pozostałej części populacji wnioskowanej, tj. wśród pacjentów obecnie nie kwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego obecnie obowiązującym programem lekowym można wyróżnić podgrupy chorych:

- bez potwierdzonego zapalenia typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po dwóch zabiegach chirurgicznym zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) (nie-T2 + $\geq$ NS),
- bez względu na potwierdzenie zapalenia typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po

tylko jednym zabiegu chirurgicznym zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) (1 NS).

Tezepelumab wyróżnia się spośród innych leków biologicznych unikalnym mechanizmem działania — blokuje TSLP, kluczową cytokinę inicjującą kaskadę zapalną. Dzięki temu działa u podstawy procesu zapalnego, niezależnie od potwierdzenia zapalenia typu 2. Proponowane objęcie leczeniem tej populacji wynika właśnie z tego mechanizmu działania — pozwala on skutecznie kontrolować proces zapalny również u pacjentów, którzy dotychczas nie kwalifikowali się do terapii biologicznej z powodu braku markerów zapalenia typu 2.

Zgodnie z istniejącą w Polsce praktyką kliniczną oraz obowiązującymi wytycznymi klinicznymi w populacjach tych stosuje się terapię standardową obejmującą glikokortykosteroidy donosowe oraz ogólnoustrojowe.

Z tego względu właściwym głównym komparatorem dla tej populacji chorych jest terapia standardowa (SoC, z ang. *standard of care*) tj. glikokortykosteroidy (zarówno ogólnoustrojowe, jak i donosowe).

Zakres analiz

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek ≥ 18 lat;
 - ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych:
 - a) obustronne polipy nosa (potwierdzone badaniem endoskopowym) – wynik w skali NPS ≥ 5 ,
 - b) wynik w skali SNOT-22 ≥ 40 ;
 - brak kontroli choroby stwierdzonej przez lekarza prowadzącego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub przeciwwskazania do ich zastosowania
 - co najmniej 1 zabieg (co najmniej 2 zabiegi - dotyczy porównania z mepolizumabem i dupilumabem) chirurgiczny zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej) udokumentowane w wywiadzie (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazania do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN
 - potwierdzone zapalenie typu 2: tkankowa eozynofilia ≥ 10 /wpw lub eozynofilia we krwi ≥ 150 , lub IgE całkowite ≥ 100 (dotyczy porównania z mepolizumabem i dupilumabem)
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – tezepelumab podawany zgodnie z obowiązującym ChPL, w dawce 210 mg co 4 tyg.
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*):**
 - dupilumab podawany zgodnie z obowiązującym ChPL, w dawce 300 mg co 2 tyg. – komparator w zakresie populacji, w której jest objęty finansowaniem w ramach programu lekowego

- mepolizumab podawany zgodnie z obowiązującym ChPL, w dawce 100 mg raz na 4 tyg. – komparator w zakresie populacji, w której jest objęty finansowaniem w ramach programu lekowego
- terapia standardowa (SoC) – komparator główny w zakresie populacji nieobjętej obecnie finansowaniem w ramach programu lekowego (brak potwierdzonego zapalenia typu 2 i co najmniej dwa zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych zdefiniowane w programie lekowym lub tylko 1 zabieg chirurgiczny zatok przynosowych bez względu na obecność zapalenia T2)
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
 - Skala oceny polipów nosa (NPS);
 - Skala nasilenia niedrożności nosa (NCS);
 - Ocena węchu - test Identyfikacji zapachów Uniwersytetu Pensylwanii (UPSIT);
 - Kwestionariusz Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22);
 - Ocena nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej i punktację w skali Lund–Mackay;
 - Konieczność leczenia operacyjnego polipów nosa;
 - Konieczność stosowania glikokortykosteroidów systemowych;
 - Ogólna ocena nasilenia objawów przez pacjenta za pomocą skali PGI-S i ich zmiany – PGI-C, a także łączna ocena poszczególnych objawów;
 - Kwestionariusz Kontroli Astmy (ACQ-6) – przy współwystępującej astmie;
 - Ocena czynności płuc w badaniu spirometrycznym – objętość
- wydechowa pierwszosekundowa (FEV1) – przy współwystępującej astmie;
- Jakość życia
- Bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):**
 - Tezepelumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i post-marketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo
 - Porównanie pośrednie z dupilumabem i mepolizumabem: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną umożliwiające wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (SoC), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania tezepelumabu (produkt leczniczy TEZSPIRE) w leczeniu uzupełniającym wraz z kortykosteroidami donosowymi osób dorosłych z ciężką postacią przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN), u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby, w ramach programu lekowego B.156 „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”.

Objęcie refundacją tezepelumabu umożliwi, w porównaniu do aktualnie obowiązujących zapisów programu lekowego, leczenie grup obecnie pozbawionych dostępu do leczenia biologicznego:

- bez potwierdzonego zapalenia typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po dwóch zabiegach chirurgicznym zatok przynosowych (nie-T2 + ≥ 2 NS),
- bez względu na potwierdzenie zapalenia typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po tylko jednym zabiegu chirurgicznym zatok przynosowych (1 NS).

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami (ICD-10: J32, J33)

Zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (ZZP) to stan zapalny o różnej etiologii obejmujący błonę śluzową nosa i zatok przynosowych. Przewlekłe ZZP (PZZP; z ang. *chronic rhinosinusitis*; CRS) trwa >12 tyg. i objawy nie ustępują całkowicie. Tradycyjnie PZZP dzieli się na przebiegające z polipami (PZZPzPN; z ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps*; CRSwNP) i bez polipów (Świerczyńska-Krępa 2025).

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 PZZP można zidentyfikować kodem J32 – Przewlekłe zapalenie zatok i J33 – Polip nosa (ICD-10 2019), natomiast wg klasyfikacji ICD-11 roku jest oznaczony kodem CA0A – Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (ICD-11 2025).

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (ICD-10 2019).

ICD-10	Rozpoznanie
J32	Przewlekłe zapalenie zatok
J32.0	Przewlekłe zapalenie zatok szczękowych
J32.1	Przewlekłe zapalenie zatok czołowych
J32.2	Przewlekłe zapalenie komórek sitowych
J32.3	Przewlekłe zapalenie zatok klinowych
J32.4	Przewlekłe zapalenie wszystkich zatok przynosowych
J32.8	Inne przewlekłe zapalenie zatok
J32.9	Przewlekłe zapalenie zatok, nieokreślone
J33	Polip nosa
J33.0	Polip jamy nosowej
J33.1	Zwyrodnienie polipowate zatok
J33.8	Inne polipy zatok
J33.9	Polip nosa, nieokreślony

2.2 Etiologia i patofizjologia

Mechanizmy zapalne PZZP obejmują złożone szlaki molekularne, które prowadzą do rozwoju stanu zapalnego błony śluzowej oraz przebudowy tkanek. Reakcje zapalne można podzielić na trzy typy, z których każdy charakteryzuje się odrębnym zestawem wydzielanych cytokin oraz aktywacją konkretnych wrodzonych komórek limfoidalnych (z ang. *innate lymphoid cells*; ILC) – ILC1, ILC2 oraz ILC3, które występują one szczególnie obficie w obrębie błony śluzowej i kierują procesami odporności poprzez wydzielanie cytokin i regulację zarówno wrodzonych, jak i nabytych komórek odpornościowych. Obecnie wyróżnia się trzy typy reakcji zapalnych:

- Typ 1 skierowany przeciwko patogenom wewnątrzkomórkowym, głównie wirusom, ale także bakteriom i pasożytom, dla którego kluczowe są cytokiny IL-12, IL-18, IFN- γ , TNF- α , a w reakcji zapalnej dominują komórki ILC1;
- Typ 2 stanowiący odpowiedź ukierunkowaną na duże, pozakomórkowe pasożyty oraz alergeny. Jest to najlepiej poznany mechanizm zapalny w PZZP, szczególnie jego postaci związanej z polipami nosa. W początkowej fazie tego typu odpowiedzi immunologicznej dochodzi do uwalniania cytokin takich jak IL-25, IL-33 i TSLP, które aktywują komórki ILC2 oraz komórki dendrytyczne, inicjując proces zapalny. W późniejszych etapach kluczową rolę odgrywają cytokiny IL-4, IL-5 i IL-13. Skutki przewlekłego zapalenia typu 2, w którym dominują IL-4 i IL-13, obejmują: migrację

komórek zapalnych do tkanek, upośledzenie funkcji bariery nabłonkowej i przebudowę tkanek, zaburzenia funkcji nerwów czuciowych (np. świąd, zaburzenia węchu, kaszel, dysfagia), zaburzenia dotyczące mikrobiomu, produkcja śluzu, produkcja IgE oraz aktywacja mastocytów. W PZZP zależnym od typu 2 dochodzi do najbardziej nasilonej przebudowy tkanek, m.in. poprzez formowanie siatek fibrynowych i uszkodzenie błony śluzowej. Zjawisko to jest związane z zahamowaniem aktywatora plazminogenu (t-PA, z ang. *tissue plasminogen activator*), co sprzyja odkładaniu fibryny i prowadzi do powstania strukturalnej matrycy polipów nosa;

- Typ 3 skierowany przeciwko pozakomórkowym bakteriom i grzybom, którego profil cytokinowy obejmuje IL-23, a następnie IL-17 oraz IL-22 (*PTOChGSz-PTA 2023*).

Choroby takie jak: atopowe zapalenie skóry, astma, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa oraz eozynofilowe zapalenie przełyku mają wspólny patomechanizm – tzw. zapalenie typu 2. W praktyce klinicznej wspólny mechanizm zapalny leżący u podstaw wielu chorób typu 2 umożliwia zaobserwowanie ich współwystępowania. Wyraźnie widoczny jest związek pomiędzy PZZPzPN a astmą czy nadwrażliwością na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NERD, z ang. *NSAID-exacerbated respiratory disease*), atopowym zapaleniem skóry (AZS) i alergicznym nieżytem nosa (*PTOChGSz-PTA 2023*).

Patofizjologia polipów nosa jest zróżnicowana. Starzenie się organizmu prowadzi do zmian anatomicznych i funkcjonalnych, które sprzyjają zaleganiu gęstego śluzu oraz upośledzają usuwanie czynników drażniących i biologicznych, takich jak wirusy, bakterie i grzyby, zwiększając tym samym podatność na powstawanie polipów. Do tych zmian zalicza się m.in. spadek częstości ruchu rzęsek, co powoduje zaburzenie transportu śluzowo-rzęskowego, zanik błony śluzowej nosa i zatok z towarzyszącym zmniejszeniem unaczynienia oraz ograniczoną produkcją śluzu. Takie zmiany przyczyniają się do zwiększenia przepuszczalności błony podstawnej nabłonka oraz zaburzenia prawidłowej regulacji osmotycznej między komórkami. Powoduje to obrzęk i przewlekły stan zapalny, prowadzące do miejscowego powiększenia komórek i tkanek (*del Toro 2025*).

Sugeruje się również udział czynników dziedzicznych – przykładem może być mukowiscydoza. Badania wykazały 4,1-krotnie większe ryzyko wystąpienia PZZP u krewnych pierwszego stopnia. Istotną rolę odgrywają także zaburzenia odporności wrodzonej i nabytej, które sprzyjają kolonizacji bakteryjnej. U pacjentów skolonizowanych przez *Staphylococcus aureus* obserwuje się podwyższone stężenia IgE i zwiększoną liczbę eozynofili w obrębie polipów nosa. Uważa się, że nadmierna odpowiedź immunologiczna wywołana obecnością elementów grzybiczych również przyczynia się do powstawania polipów (*del Toro 2025*).

2.3 Obraz kliniczny i rozpoznanie

Rozpoznanie pacjentów cierpiących na PZZP wymaga dużej czułości diagnostycznej, ponieważ jej kluczowe objawy – takie jak niedrożność nosa, gęsta wydzielina z nosa, upośledzenie lub brak węchu (hipo- lub anosmia), a także ból twarzy, uczucie ucisku czy bóle głowy – są typowe również dla wielu innych schorzeń, które mogą współistnieć z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych. Diagnostyka różnicowa PZZP obejmuje szeroki zakres schorzeń, do których zalicza się różne postaci nieżytu nosa, ostre i nawracające zapalenie zatok przynosowych (*Rank 2024*), zakażenia zębopochodne, nowotwory, inne przyczyny zaburzeń węchu (*Świerczyńska-Krępa 2025*), inne przyczyny bólu w obrębie twarzy np. zespoły bólowe głowy (*Rank 2024, Świerczyńska-Krępa 2025*), płynotok, ciało obce w górnych drogach oddechowych, powiększenie migdałków, skrzywienie przegrody nosa (*Świerczyńska-Krępa 2025*).

Z uwagi na czas trwania objawów PZZP dzieli się na ostre i przewlekłe, przebiegające z polipami lub bez (*Świerczyńska-Krępa 2025*). PZZP definiuje się jako występowanie dwóch lub więcej spośród wymienionych wyżej objawów podstawowych, które utrzymują się powyżej 12 tygodni, bez ich całkowitego ustępowania oraz spełnienia co najmniej jednego z warunków: obecność zapalenia potwierdzona w badaniu endoskopowym nosa lub tomografii komputerowej (TK) lub obecność ropnej wydzieliny pochodzącej z zatok przynosowych lub kompleksu ujściowo-przewodowego (*EPOS 2020, ICAR-RS 2021, Świerczyńska-Krępa 2025, Rank 2024*). Szacuje się, że endoskopia nosa i/lub tomografia komputerowa zatok przynosowych potwierdza rozpoznanie PZZP u około połowy pacjentów (*Rank 2024*). Jeśli obecne są polipy nosa, badanie endoskopowe ujawni jednostronne lub obustronne, ruchome, gładkie, szare i półprzezroczyste masy, wywodzące się z przewodu nosowego środkowego lub zachyłka klinowo-sitowego (*del Toro 2025*). Podczas badania endoskopowego ustalana jest również liczba i wielkość polipów dla prawego i lewego nozdrza wg wskaźnika NPS (*nasal polyp score*). Każda strona nosa oceniana jest indywidualnie w skali od 0 do 4, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w tabeli poniżej, a pacjent może osiągnąć maksymalnie 8 punktów (*Lipworth 2025*).

Tabela 2. Ocena endoskopowa liczby i wielkości polipów nosa wg wskaźnika NPS (*Lipworth 2025*).

0	• brak polipów
1	• małe polipy w przewodzie nosowym środkowym, które nie sięgają poniżej dolnego brzegu małżowiny nosowej środkowej
2	• polipy sięgające poniżej dolnego brzegu małżowiny nosowej środkowej
3	• polipy sięgające do dolnego brzegu małżowiny nosowej dolnej lub obecność dodatkowych polipów przyśrodkowo względem małżowiny środkowej przy jednoczesnym polipie w przewodzie środkowym ocenionym na 2 punkty

4

- duże polipy powodujące całkowite lub prawie całkowite zamknięcie dolnej części jamy nosowej, np. dotykające dna jamy nosa

Na podstawie badania tomografii komputerowej określa się stopień zacienienia (*opacification*) zatok, czyli wypełnienia ich przez zmienioną zapalnie błonę śluzową lub wydzielinę. Ocena na prowadzona jest wg skali oceny zatok przynosowych Lund-Mackay. Skala ta mieści się w zakresie od 0 (całkowita przejrzystość wszystkich zatok) do 24 (całkowite zacienienie wszystkich zatok), a wyższe są uzyskiwane wartości tym bardziej zaawansowana jest polipowatość nosa i zatok (*Hopkins 2007*).

PZZP dzieli się ponadto na pierwotne i wtórne. Zarówno pierwotne, jaki wtórne PZZP ze względu na lokalizację można podzielić na ograniczone (jednostronne) i uogólnione (jeśli zmiany występują obustronnie) (*Świerczyńska-Krępa 2025*), które scharakteryzowano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Charakterystyka pierwotnego i wtórnego PZZP (*Świerczyńska-Krępa 2025*).

	Pierwotne PZZP	Wtórne PZZP
ograniczone	• z zapaleniem typu 2. – alergiczne grzybicze • bez zapalenia typu 2. – izolowane	• zmiany miejscowe (zębopochodne, grzybniak, guz)
uogólnione	• z zapaleniem typu 2. – PZZP z polipami nosa, alergiczne grzybicze, choroba atopowa środkowego przedziału • bez zapalenia typu 2. – nieeozynofilowe PZZP	• mechaniczne (pierwotna dyskineza rzęsek, mukowiscydoza) • zapalne (ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, choroba atopowa środkowego przedziału) • immunologiczne (niedobory odporności)

Pacjenci z PZZPzPN mogą prezentować różne podtypy tej choroby. Należą do nich m.in. NERD, alergiczne grzybicze zapalenie zatok (AFRS, z ang. *allergic fungal rhinosinusitis*), mukowiscydoza oraz eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA, z ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*). Charakterystyczne dla pacjentów z NERD są gwałtowne objawy ze strony układu oddechowego pojawiające się po zażyciu niesteroidowych leków przeciwzapalnych. U tych chorych często rozwija się ciężka postać PZZPzPN, a astma jest niemal zawsze obecna. AFRS z kolei rozpoznaje się na podstawie obecności grzybni w badaniu histopatologicznym, alergicznej mucyny, swoistych przeciwciał IgE przeciwko grzybom ciemnostrzępkowym oraz podwyższonego poziomu IgE całkowitej w surowicy; pacjenci ci bywają oporni na leczenie konwencjonalne. Chorzy na mukowiscydozę zazwyczaj zgłaszają nasilone objawy zarówno ze strony układu oddechowego, jak i pokarmowego, a częstym problemem jest kolonizacja lub zakażenie bakteriami *Pseudomonas*. W przebiegu EGPA stwierdza się współistnienie astmy, polipów nosa, eozynofilii w badaniach krwi oraz cech zapalenia naczyń w badaniach histologicznych. Dodatkowo mogą występować objawy takie jak neuropatia obwodowa, osutka skórna oraz obecność przeciwciał

ANCA, zazwyczaj przeciwko mieloperoksydazie. W populacjach Stanów Zjednoczonych i Europy najczęściej obserwuje się typowe dla zapalenia typu 2 zmiany z towarzyszącą eozynofilią tkankową. Z kolei w krajach azjatyckich dominującą formą jest zapalenie neutrofilowe (*Rank 2024*).

2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Objawy PZZP mogą ulegać nasileniu pod wpływem zanieczyszczeń powietrza oraz czynników drażniących, w tym również obecnych w środowisku zawodowym (*Świerczyńska-Krępa 2025*).

Pacjenci z polipami nosa często skarżą się na objawy obturacyjne, takie jak niedrożność nosa, które mogą zaburzać sen i — choć rzadziej — prowadzić do przewlekłego zmęczenia. Polipy mogą blokować drogi odpływu zatok przynosowych, sprzyjając powstawaniu mukoceli, czyli torbieli śluzowych. Te z kolei mogą uciskać struktury oczodołu, co prowadzi do wytrzeszczu, podwójnego widzenia oraz nieestetycznego wyglądu. W cięższych przypadkach choroba może prowadzić do nieodwracalnej utraty węchu (anosmii). Istnieje również związek między obecnością polipów nosa a rozwojem obturacyjnego bezdechu sennego (*del Toro 2025*).

Powikłania PZZP mogą przybierać różną postać, w zależności od lokalizacji i stopnia zaawansowania procesu zapalnego. Najczęściej występują powikłania oczodołowe, które stanowią 60-80% przypadków i obejmują między innymi zapalenie tkanek miękkich oczodołu oraz tworzenie się ropni w jego obrębie. Znacznie rzadziej, bo w 15-20% przypadków, dochodzi do powikłań wewnątrzczaszkowych, takich jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych czy ropień mózgu – warto zaznaczyć, że bakteryjne zapalenie zatok przynosowych odpowiada za około dwie trzecie wszystkich przypadków ropni wewnątrzczaszkowych. Inną kategorię powikłań stanowią zmiany kostne, obejmujące zapalenie kości i szpiku kostnego ścian zatok (*Świerczyńska-Krępa 2025*).

2.5 Epidemiologia

Świat i Europa

PZZP należy do najczęstszych chorób i przyczyn wizyt lekarskich. Oszacowania epidemiologiczne dotyczące PZZP różnią się znacznie, co częściowo wynika z różnic w stosowanych kryteriach diagnostycznych. Częstość występowania PZZP szacuje się na 5,5-28%, jednak po potwierdzeniu diagnostycznym za pomocą endoskopii lub tomografii komputerowej (TK) rzeczywisty odsetek wynosi jedynie 3-6% (*Świerczyńska-Krępa 2025*). Spośród wszystkich pacjentów z PZZP u 25-30% rozpoznaje się postać z polipami

nosa (PZZPzPN) (*del Toro 2025*). Według przeglądu systematycznego z metaanalizą *Min 2025* w skali globalnej średnia częstość występowania PZZP wynosi 8,71% (95% CI: 6,69; 11,33), a PZZPzPN 0,65% (95% CI: 0,56; 0,75). Zaobserwowano wzrost częstości występowania PZZP w czasie: najniższe wartości notowano przed 2000 r. (4,72% [95% CI: 2,12; 10,49]), a najwyższe w latach 2014-2020 (19,40% [95% CI: 12,12; 31,07]), a trend wzrostowy był istotny statystycznie ($p < 0,001$). Z kolei częstość PZZPzPN wykazywała tendencję spadkową: z 1,01% (95% CI: 0,87; 1,16) przed 2000 r. do 0,44% (95% CI: 0,34; 0,56) w latach 2008–2013. Geograficznie najwyższy odsetek PZZP zanotowano w Europie (11,38% [95% CI: 8,14; 15,92]), a najniższy w Ameryce Południowej (5,51% [95% CI: 3,99; 7,58]), z różnicą 5,87% (95% CI: 1,59; 10,15) (*Min 2025*).

PZZP częściej występuje u palaczy tytoniu, osób z otyłością, chorych z refluksem żołądkowo-przełykowym, chorych na astmę lub cukrzycę, chorych z wypryskiem i osób ze skrzywieniem przegrody nosowej (*Świerczyńska-Krępa 2025*).

Polska

Zgodnie z wynikami zaprezentowanymi w publikacji *Hastan 2011* w 2008 r. częstość występowania PZZP w Polsce oszacowana na podstawie informacji uzyskanych od chorych o rozpoznaniu u nich PZZP przez lekarza wynosiła: 11,3% w Katowicach, 12,4% w Krakowie i 10,5% w Łodzi. Na podstawie kwestionariusza opartego na objawach, zgodnie ze standardem *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*, częstość występowania PZZP wynosiła w tych miastach odpowiednio 17,3%, 19,7% i 14,4% (*Hastan 2011*). Według przeglądu systematycznego z metaanalizą *Min 2025* częstość występowania PZZN w Polsce, oszacowana w oparciu o powyższe dane, wynosi 16,93% (95% CI: 15,98; 17,93) (*Min 2025*).

W latach 2008-2018, przeprowadzono w Polsce badanie epidemiologiczne mające na celu określenie chorobowości na PZZPzPN, w którym wykorzystano dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Pacjenci z PZZPzPN zostali zidentyfikowani na podstawie następujących kodów ICD-10: J33, J33.0, J33.1, J33.8, J33.9. Odnotowana w badaniu chorobowość PZZPzPN w Polsce wyniosła 52,0/10 000 mieszkańców (64,6/10 000 dla mężczyzn, 40,2/10 000 dla kobiet). PZZPzPN występowało znacznie częściej u pacjentów w wieku 55-59 lat (98,1/100 000) i 75-9 lat (98,7/100 000). Wśród mężczyzn najwyższa częstość występowania odnotowana w grupie wiekowej 75-79 lat (164,3/100 000). Wśród kobiet częstość występowania była najwyższa w grupie wiekowej 55-59 lat (75,1/100 000) (*Raciborski 2021*).

Poniżej omówiono dane dotyczące liczby przypadków PZZP i polipów nosa pochodzące z serwisu Otwarte Dane. Liczba przypadków polipów nosa (ICD-10: J33) i przewlekłego zapalenia zatok (ICD-10: J32) w Polsce w latach 2015-2024 utrzymała się na względnie stałym poziomie. Wyjątek stanowił 2020 r. w którym liczby zarejestrowanych nowych przypadków zmniejszyły się, prawdopodobnie z uwagi na utrudnienia w zgłaszaniu się do lekarza w czasie pandemii COVID-19. W 2024 r. odnotowano rozpoznanie główne ICD-10: J32 i J33 u odpowiednio 705 579 i 71 462 osób. Skumulowana liczba żyjących pacjentów, którym w latach 2015-2022 w Polsce udzielono świadczeń związanych z rozpoznaniem głównym ICD-10 J32 i ICD-10: J33 wynosiła odpowiednio 2 907 711 i 272 19443. W okresie od 2015 r. do 2022 r. liczba pacjentów, którym po raz pierwszy udzielono świadczenia związanego z rozpoznaniem głównym PZZP (ICD-10: J32) i polipa nosa (ICD-10: J33) utrzymywała się na względnie stałym poziomie, odpowiednio 215,6-181 tys. osób i 16-19 tys. osób.

Tabela 4. Liczba przypadków polipów nosa i przewlekłego zapalenia zatok w Polsce w latach 2015-2024 (OtwarteDane 2025).

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: J32- przewlekłe zapalenie zatok*	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: J33 – polip nosa*
2015	712 570	79 664
2016	696 609	79 808
2017	693 322	78 482
2018	678 013	76 307
2019	687 650	76 063
2020	473 327	54 227
2021	574 628	64 421
2022	656 999	70 196
2023	686 757	71 630
2024	705 579	71 462

Wykres 1. Liczba przypadków polipów nosa i przewlekłego zapalenia zatok w Polsce w latach 2015-2024 (OtwarteDane 2025).

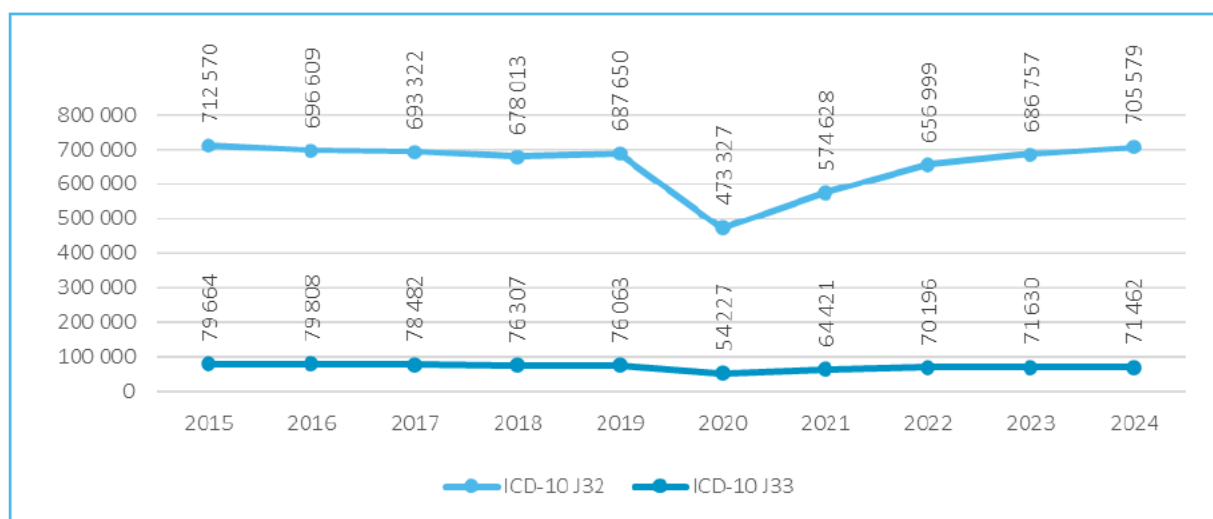


Tabela 5. Liczba nowych przypadków polipów nosa i przewlekłego zapalenia zatok w Polsce w latach 2015-2022 (Dudzisz 2024).

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: J32- przewlekłe zapalenie zatok*	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: J33 – polip nosa*
2015	215 599	19 182
2016	204 504	18 496
2017	200 768	18 280
2018	191 727	17 521
2019	187 533	17 221
2020	124 433	11 535
2021	158 680	14 653
2022	181 012	16 183

* Dane dotyczą liczby pacjentów, którym po raz pierwszy udzielono świadczenia w danym roku z danym kodem rozpoznania głównego wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (do poziomu 3 znaków), co można traktować jako przybliżenie zachorowalności na daną jednostkę chorobową.

Wykres 2. Liczba nowych przypadków polipów nosa i przewlekłego zapalenia zatok w Polsce w latach 2015-2022 (Dudzisz 2024).

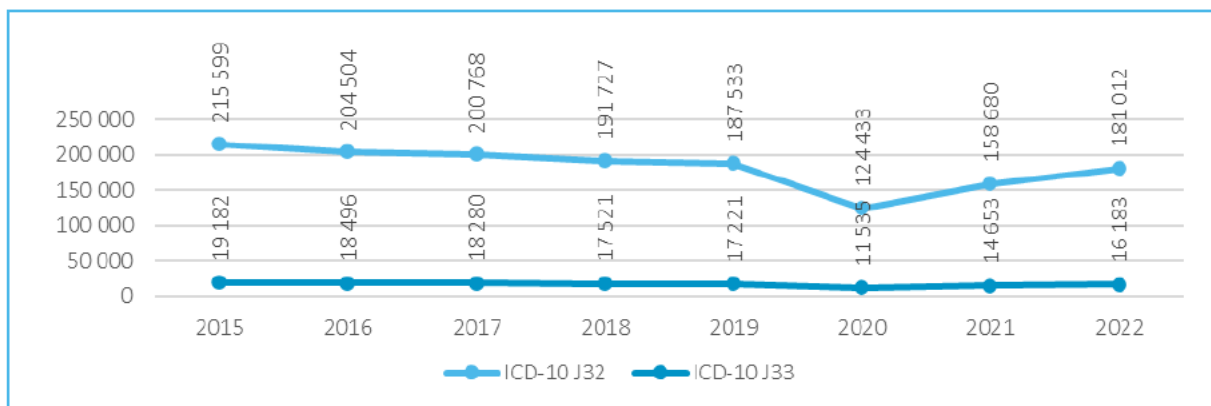


Tabela 6. Skumulowana, przybliżona liczba przypadków polipów nosa i przewlekłego zapalenia zatok w Polsce w latach 2015-2022 (Dudzisz 2024).

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: J32- przewlekłe zapalenie zatok*	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: J33 – polip nosa*
2015	1 788 693	183 360
2016	1 982 186	199 451
2017	2 169 928	215 124
2018	2 346 554	229 539
2019	2 520 336	243 445
2020	2 640 496	250 661
2021	2 751 058	260 371
2022	2 907 711	272 194

* Dane dotyczą liczby pacjentów, dla których w 2022 roku lub latach wcześniejszych odnotowano w danych NFZ zareportowanie świadczenia z danym kodem rozpoznania głównego wg klasyfikacji ICD-10 i żyjących w danym roku, co można traktować jako przybliżenie chorobowości.

Na podstawie informacji pochodzących z baz NFZ: bazy sprawozdawczo-rozliczeniowej SWIAD, bazy LEK (dot. refundacji aptecznej) oraz bazy PROCEDURY zidentyfikowano wszystkich pacjentów (indywidualnych identyfikatorów pacjent, będących zanonimizowaną wersją numeru PESEL) z kiedykolwiek sprawozdanym rozpoznaniem głównym lub współistniejącym określonym wg ICD-10 J32 i/lub J33, tj. przewlekłe zapalenie zatok przynosowych i/lub polip nosa w okresie między styczniem 2014 r., a grudniem 2022 r. Liczba dorosłych pacjentów z kiedykolwiek rozpoznanymi J32 i/lub J33 w analizowanym okresie pozostawała na względnie stałym poziomie. W 2022 r. odnotowano 421 229 takich osób, natomiast 131 531 spośród nich stosowało kortykosteroidy ogólnoustrojowe, a 6 906 stosowało kortykosteroidy ogólnoustrojowe i przeszło zabieg chirurgiczny w obrębie zatok przynosowych (AOTMiT AWA 33/2024).

Tabela 7. Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem J32 i/lub J33 w Polsce w latach 2014-2022 (AOT-MiT AWA 33/2024).

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

2.6 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na PZZPzNP stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Schorzenie to w większości przypadków towarzyszy pacjentom przez całe życie i często wymaga wieloletniego leczenia specjalistycznego. Koszty związane z opieką nad pacjentami obejmują m.in. konsultacje lekarskie, diagnostykę, leczenie farmakologiczne, procedury medyczne (zwłaszcza operacje) oraz hospitalizacje. Przewlekła terapia wiąże się również z dodatkowymi wydatkami, takimi jak regularne wizyty kontrolne czy ciągłe stosowanie leków. Są to tzw. bezpośrednie koszty medyczne, których wysokość może się różnić w zależności od regionu, dostępności świadczeń oraz indywidualnej sytuacji pacjenta.

W przypadku przewlekłego zapalenia zatok (kod ICD-10: J32) i rozpoznania polipów nosa (kod ICD-10: J33) leczenie najczęściej rozpoczyna się od konsultacji w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). W 2019 r. lekarze rodzinni udzielili 12 459 porad 12 059 pacjentom z rozpoznaniem ICD-10: J32, a do 2022 r. liczby te jeszcze wzrosły – 13 779 pacjentów skorzystało z 14 291 porad POZ. W przypadku pacjentów z rozpoznaniem (ICD-10: J32) w 2022 r. wśród 193 163 osób odnotowano 206 230 porad POZ.

Wzrost liczby świadczeń na tym poziomie opieki wskazuje na rosnącą liczbę diagnozowanych przypadków oraz na coraz większe obciążenie systemu ochrony zdrowia już na etapie podstawowej opieki (*Dudzisz 2024*). Warto przy tym zaznaczyć, że choć pierwszym punktem kontaktu pacjentów jest zazwyczaj POZ to końcowo pacjenci są najczęściej kierowani do lekarzy specjalistów (*Dudzisz 2024, IQVIA 2023*). Dane epidemiologiczne wskazują, że liczba pacjentów korzystających z ambulatoryjnych konsultacji specjalistycznych utrzymuje się na stabilnym poziomie. W latach 2008-2018 liczba ta oscylowała wokół 28-30 tysięcy rocznie. Przykładowo, w 2018 r. 28 205 pacjentów odbyło łącznie 58 176 wizyt, co oznacza średnio dwie konsultacje specjalistyczne na pacjenta (*Raciborski 2021*). W przypadku pacjentów z cięższym przebiegiem choroby – definiowanym jako co najmniej dwa wykonane zabiegi chirurgiczne zatok – korzystanie z opieki specjalistycznej jest jeszcze intensywniejsze. W 2022 r. aż 15 514 dorosłych pacjentów z zaawansowanym PZZPzPN odbyło wizyty w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Tylko w tym jednym roku koszty tych wizyt wyniosły ponad 18 mln zł, co pokazuje istotne obciążenie finansowe dla systemu opieki zdrowotnej, związane z leczeniem bardziej złożonych przypadków choroby (*Dudzisz 2024*).

Pacjenci z zapaleniem nosa i zatok przynosowych, w tym także ci, u których wykonane są zabiegi chirurgiczne w obrębie zatok przynosowych, leczeni są w Polsce kortykosterydami zarówno do stosowania donosowego, jak i ogólnego (*Dudzisz 2024*). Jak wskazują dane NFZ w latach 2014-2022 liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem J32 i/lub J33 (przewlekłe zapalenie zatok i/lub polipy nosa), którzy stosowali kortykosteroidy ogólnoustrojowe wzrastała do 2019 r. (ze 127,6 tys. w 2014 do 139,1 tys. w 2019), po czym gwałtownie spadła w 2020 r. (pandemia COVID-19), a następnie ponownie rosła do 131,5 tys. w 2022 r. Liczba pacjentów, którzy stosowali kortykosteroidy i przeszli zabieg chirurgiczny, również spadła w 2020 r. i wzrosła do 6 906 w 2022 r. (choć nie osiągnęła poziomu sprzed pandemii) (*AOTMiT AWA 33/2024*).

Wielu pacjentów z PZZP wymaga długotrwałego leczenia i choć operacje zatok mogą czasowo zmniejszyć potrzebę korzystania z opieki zdrowotnej, są one związane z wysokimi kosztami. Co istotne, zarówno obciążenie ekonomiczne, jak i kliniczne w przypadku PZZPzPN jest znacznie większe niż w przypadku przewlekłego zapalenia zatok bez obecności polipów. Najwyższe bezpośrednie koszty ponoszone są w grupie pacjentów poddawanych leczeniu chirurgicznemu. W Polsce, zgodnie z analizą *Raciborski 2021*, roczne wydatki ponoszone przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) na leczenie pacjentów z polipami nosa w latach 2010-2018 wynosiły średnio 19,3 mln zł, obejmując zarówno świadczenia ambulatoryjne, jak i szpitalne. Koszty usług ambulatoryjnych i szpitalnych w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta (perspektywa NFZ) różniły się pomiędzy poszczególnymi województwami – odnotowano blisko

4-krotną różnicę w kosztach na pojedynczego pacjenta, od 260,10 zł do 1 122,31 zł. Średni całkowity koszt usług ambulatoryjnych i szpitalnych ponoszony przez NFZ wynosił 568,91 zł na jednego pacjenta. Najwyższy poziom kosztów w przeliczeniu na pacjenta był ponoszony w regionach, w których zaobserwowano wysoki udział świadczeń szpitalnych (*Raciborski 2021, Dudzisz 2024*).

Ze względu na wysoką tendencję do nawrotów, polipy nosa stanowią schorzenie przewlekłe, które często wymaga wielokrotnego leczenia chirurgicznego. Przeprowadzenie operacji nie gwarantuje trwałego wyleczenia – wielu pacjentów poddawanych jest kolejnym zabiegom. Dane międzynarodowe pokazują, że u osób z PZZPzPN, które przeszły endoskopową operację zatok, ryzyko konieczności przeprowadzenia operacji rewizyjnej w ciągu roku jest dwukrotnie wyższe niż u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok bez polipów. Koszty leczenia pacjentów z PZZPzPN są więc silnie uzależnione od liczby przeprowadzanych zabiegów operacyjnych – im więcej interwencji chirurgicznych, tym większe obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia oraz samego pacjenta (*Dudzisz 2024*).

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN) zabiegi operacyjne realizowane są w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), głównie w grupach: C41 – kompleksowe zabiegi nosa (ICD-9: 22.51, 22.52, 22.53, 22.41); C42 – duże zabiegi nosa (ICD-9: 22.58); C43 – średnie zabiegi nosa (ICD-9: 21.311). W szczególności, w ramach JGP C41 najczęściej zgłaszanym rozpoznaniem wg ICD-10 jest J32, czyli przewlekłe zapalenie zatok (*NFZ 2025*). Tak jak w analizie *Dudzisz 2024* przyjęto założenie, że 30% hospitalizacji raportowanych w grupie C41 dotyczy pacjentów z PZZPzPN. Na podstawie danych dostępnych w portalu *statystyki.nfz.gov.pl*, obliczono liczbę hospitalizacji oraz związane z nimi koszty dla NFZ (w latach 2019-2023).

Tabela 8. Liczba oraz koszty hospitalizacji związanych z zabiegami operacyjnymi wykonywanymi u pacjentów z PZZPzPN w Polsce w latach 2019-2023 – sprawozdanie z zakresu JGP C42 – duże zabiegi nosa, dokładnie (ICD-9: 22.58 – endoskopowe otwarcie wielu zatok nosa) (*NFZ 2025*).

Rok	Liczba hospitalizacji*	Mediana czasu pobytu [dni]	Średnia wartość hospitalizacji [zł]	Łączna wartość hospitalizacji [zł]
2019	1 317	2	2 882,68	3 796 489,6
2020	827	2	2 895,57	2 394 636,4
2021	892	2	3 132,55	2 794 234,6
2022	789	2	3 953,26	3 119 122,1
2023	872	2	4 800,06	4 185 652,3

* Liczba hospitalizacja rozumiana jest jako sprawozdanie JGP z zakresu C42 – duże zabiegi nosa, dokładnie ICD-9: 22.58 (endoskopowe otwarcie wielu zatok nosa).

Tabela 9. Liczba oraz koszty hospitalizacji związanych z zabiegami operacyjnymi wykonywanymi u pacjentów z PZZPzPN w Polsce w latach 2019-2023 – sprawozdanie z zakresu JGP C43 – średnie zabiegi nosa (ICD-9: 21.311 – wycięcie polipa nosa) (NFZ 2025).

Rok	Liczba hospitalizacji*	Mediana czasu pobytu [dni]	Średnia wartość hospitalizacji [zł]	Łączna wartość hospitalizacji [zł]
2019	1 828	2	1 690,62	3 090 453,4
2020	957	1	1 695,50	1 622 593,5
2021	1 121	1	1 697,05	1 902 393,1
2022	1 278	1	1 704,93	2 178 900,5
2023	1 107	1	1 723,78	1 908 224,5

* Liczba hospitalizacja rozumiana jest jako sprawozdanie JGP z zakresu C43 – średnie zabiegi nosa, dokładnie ICD-9: 21.311 (wycięcie polipa nosa).

Tabela 10. Liczba oraz koszty hospitalizacji związanych z zabiegami operacyjnymi wykonywanymi u pacjentów z PZZPzPN w Polsce w latach 2019-2023 – sprawozdanie z zakresu JGP C41 – kompleksowe zabiegi nosa (ICD-9: 22.51, 22.52, 22.53, 22.41) (NFZ 2025).

Rok	Liczba hospitalizacji*	Mediana czasu pobytu [dni]	Średnia wartość hospitalizacji [zł]	Łączna wartość hospitalizacji [zł]
ICD-9: 22.51 – otwarcie komórek sitowych				
2019	2 783	3	5 115,85	14 237 410,55
2020	1 960	3	5 131,00	10 056 760,00
2021	2 437	3	5 116,46	12 468 813,02
2022	3 029	3	5 136,46	15 558 337,34
2023	3 455	3	5 240,60	18 106 273,00
ICD-9: 22.52 – otwarcie zatoki klinowej				
2019	386	3	5 115,85	1 974 718,10
2020	250	3	5 131,00	1 282 750,00
2021	306	3	5 116,46	1 565 636,76
2022	91	4	5 136,46	467 417,86
2023	422	3	5 240,60	2 211 533,20
ICD-9: 22.53 – otwarcie wielu zatok nosa metodą otwartą				
2019	1 281	3	5 115,85	6 553 403,85
2020	727	3	5 131,00	3 730 237,00
2021	929	3	5 116,46	4 753 191,34
2022	1 050	3	5 136,46	5 393 283,00
2023	955	3	5 240,60	5 004 773,00
ICD-9: 22.41 – otwarcie zatoki czołowej				
2019	465	3	5 115,85	2 378 870,25
2020	317	3	5 131,00	1 626 527,00

Rok	Liczba hospitalizacji*	Mediana czasu pobytu [dni]	Średnia wartość hospitalizacji [zł]	Łączna wartość hospitalizacji [zł]
2021	352	3	5 116,46	1 800 993,92
2022	414	3	5 136,46	2 126 494,44
2023	427	3	5 240,60	2 237 736,20

* Liczba hospitalizacja rozumiana jest jako sprawozdanie JGP z zakresu C41 – kompleksowe zabiegi nosa, dokładnie ICD-9: 22.51 (otwarcie komórek sitowych), ICD-9: 22.52 (otwarcie zatoki klinowej), ICD-9: 22.53 (otwarcie wielu zatok nosa metodą otwartą), ICD-9: 22.41 (otwarcie zatoki czołowej); przyjęto założenie, że 30% raportowanych przez NFZ hospitalizacji w ramach grupy JGP C41 dotyczy pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa.

W latach 2019-2023 liczba hospitalizacji związanych z operacyjnym leczeniem pacjentów z PZZPzPN w ramach grup JGP C41–C43 wahała się od 5 038 do 8 060 rocznie (NFZ 2025). Świadczy to o znacznym obciążeniu systemu ochrony zdrowia zarówno w zakresie wykorzystania zasobów, jak i ponoszonych kosztów. Dane te podkreślają skalę stosowania leczenia chirurgicznego w tej grupie pacjentów, mimo że zabiegi nie zapewniają trwałego wyleczenia i często wymagają ponownych interwencji.

Zgodnie z wynikami badania *Raciborski 2021* w Polsce w latach 2008-2018 hospitalizacje odpowiadały za około 77,4% całkowitych wydatków ponoszonych na leczenie polipów nosa. Oznacza to, że zdecydowana większość kosztów leczenia tej choroby wiązała się z pobytem pacjentów w szpitalu, co dodatkowo podkreśla istotne obciążenie finansowe systemu ochrony zdrowia związane z tym schorzeniem (*Raciborski 2021*). W przypadku pacjentów z cięższym przebiegiem przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych – czyli dorosłych osób, u których wykonano co najmniej dwa zabiegi chirurgiczne w obrębie zatok – koszty leczenia szpitalnego są znacząco wyższe. W latach 2014-2022 liczba takich hospitalizowanych pacjentów wahała się od 7 338 do 9 674 rocznie. W tym samym okresie roczne wydatki na hospitalizację systematycznie rosły – od około 35 mln zł w 2014 r. do blisko 83 mln zł w roku 2022. Dane te potwierdzają rosnące obciążenie systemu opieki zdrowotnej w związku z leczeniem bardziej zaawansowanych przypadków choroby (*Dudzisz 2024*).

Bezpośrednie koszty leczenia PZZPzPN rosną znacząco, gdy u pacjentów współwystępują dodatkowe schorzenia, takie jak astma. Wydatki związane z leczeniem mogą się różnić nawet kilkukrotnie w zależności od rodzaju choroby towarzyszącej. Przykładowo, dane z Włoch pokazują, że u pacjentów z PZZPzPN koszty terapii współistniejącej astmy są około czterokrotnie wyższe niż w przypadku leczenia towarzyszącego alergicznego nieżytu nosa (*Dudzisz 2024*).

PZZPzPN ma znaczący wpływ na codzienne funkcjonowanie pacjentów, zarówno w sferze prywatnej, jak i zawodowej. Choroba ta często dotyka osoby w wieku produkcyjnym, co może skutkować spadkiem wydajności w pracy. Objawy towarzyszące przewlekłemu zapaleniu zatok prowadzą do problemów ze snem, pogorszenia nastroju, a nawet depresji. Dodatkowo, powikłania po operacjach (np. krwawienia,

uszkodzenia struktur oczodołu, wycieki płynu mózgowo-rdzeniowego czy zaburzenia widzenia) mogą czasowo lub trwale wykluczyć chorego z pracy zawodowej. Narastające objawy i powikłania mogą powodować zwiększoną absencję chorobową, obniżenie dochodów, a w przypadku długotrwałego leczenia – całkowitą utratę zdolności do pracy. W Europie dane na ten temat są ograniczone, jednak badanie przeprowadzone w Danii wykazało, że choroba powoduje średnio 10,6 dnia nieobecności w pracy rocznie, 30,4 dnia obniżonej produktywności oraz 23,7 dnia nieodpłatnej utraty wydajności. Główna część obciążeń finansowych wynikała właśnie z utraty produktywności: łączny koszt na jednego pacjenta oszacowano na 5 659 euro rocznie, z czego aż 79% stanowiły koszty pośrednie, a jedynie 1 501 euro bezpośrednie koszty medyczne. W związku z tym, że pośrednie koszty PZZPzPN przewyższają koszty bezpośrednie, inwestowanie w skuteczne leczenie i opiekę zdrowotną wydaje się uzasadnione – zarówno z punktu widzenia pacjenta, jak i całego systemu ochrony zdrowia (*Dudzisz 2024*).

Koszty wynikające z obniżonej produktywności są powiązane z wynikami uzyskiwanymi w skali SNOT-22. U osób z PZZP im wyższy wynik SNOT-22, tym większe są koszty wynikające z utraty produktywności. Przykładowo, w przypadku pacjentów, którzy w domenie dotyczącej dysfunkcji psychologicznej osiągnęli wynik między 31 a 35 punktów, koszty te były niemal czterokrotnie większe niż u osób z wynikiem od 0 do 5. Z kolei pacjenci z wynikiem w zakresie 21–25 w domenie objawów związanych z uchem i twarzą ponosili ponad dwukrotnie wyższe koszty utraconej produktywności w porównaniu do tych z najniższym zakresem punktowym (*Dudzisz 2024*).

Nieobecność w pracy spowodowana chorobą wpływa zarówno na sytuację finansową pracownika, jak i na koszty ponoszone przez pracodawcę. Osoby zmagające się z nasilonymi objawami lub będące w trakcie leczenia, zwłaszcza po zabiegach operacyjnych, często otrzymują niższe wynagrodzenie za dni nieobecności, a w niektórych przypadkach mogą je całkowicie utracić. Z perspektywy pracodawcy, konieczność uzupełnienia braków kadrowych wiąże się z dodatkowymi wydatkami. Zatrudnienie zastępstwa lub przeniesienie obowiązków chorego na innych członków zespołu generuje koszty – albo w postaci wynagrodzenia dla nowego pracownika, albo poprzez zwiększenie obciążenia osób już zatrudnionych (*Dudzisz 2024*).

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych w latach 2012–2023 nastąpił wzrost całkowitej liczby zwolnień lekarskich wystawianych z powodu rozpoznania ICD-10 J32 – przewlekłe zapalenie zatok i J33 – polipy nosa. Tylko w 2024 r. wystawiono z powodu tych dwóch rozpoznań 52 267 zwolnień, które łącznie odpowiadały za 486 821 dni nieobecności pracowników w pracy (*ZUS 2025*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 J32 i J33 – liczba zaświadczeń lekarskich (ZUS 2025).

Rok	ICD-10: J32 – przewlekłe zapalenie zatok	ICD-10: J33 – polip nosa
2018	46 909	2 795
2019	49 597	2 784
2020	47 905	2 035
2021	47 379	2 066
2022	50 237	2 253
2023	48 966	2 292
2024	49 960	2 307

Tabela 12. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 J32 i J33 – liczba dni absencji chorobowej (ZUS 2025).

Rok	ICD-10: J32 – przewlekłe zapalenie zatok	ICD-10: J33 – polip nosa
2018	470 418	36 254
2019	485 177	36 059
2020	474 344	26 956
2021	442 146	24 791
2022	461 712	26 995
2023	454 358	26 890
2024	460 310	26 511

Od 2012 roku notuje się systematyczny wzrost wydatków wynikających z utraty produktywności spowodowanej absencją pracowników cierpiących na polipy nosa i przewlekłe zapalenie zatok. W 2022 roku koszty te przekroczyły 96,9 miliona złotych (Dudzisz 2024).

2.7 Wpływ choroby na jakość życia

PZZPzPN to choroba o powolnym, przewlekłym przebiegu. Ze względu na brak gwałtownych zaostrzeń, pacjenci stopniowo adaptują się do nasilających się objawów i przez długi czas starają się funkcjonować normalnie – kontynuują pracę zawodową, realizują obowiązki domowe i społeczne. Mimo tej adaptacji choroba ta wywiera istotny, negatywny wpływ na jakość życia pacjentów (IQVIA 2023). Fizyczne objawy PZZPzPN to m.in. niedrożność nosa, wodnisty wyciek lub spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, uczucie ucisku lub ból twarzy oraz anosmia, natomiast objawy wtórne obejmują zaburzenia snu, lęk i depresję. **Aż ponad 75% pacjentów z PZZPzPN doświadcza pogorszonej jakości snu** (na którą składają się zaburzenia snu obejmujące chrapanie, przerywany sen, senność w ciągu dnia, obturacyjny bezdech

senny). **Ocenia się, że zarówno objawy pierwotne, jak i wtórne znacząco wpływają na jakość życia pacjentów. Największe pogorszenie jakości życia często obserwuje się u pacjentów z chorobami współistniejącymi**, takimi jak astma, choroba dróg oddechowych nasilana przez aspirynę lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (AERD/N-ERD), przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), rozstrzenie oskrzeli, obturacyjny bezdech senny oraz rzadkie podtypy PZZP, takie jak alergiczne grzybicze zapalenie zatok (Mullol 2022).

Istnieje kilka zatwierdzonych kwestionariuszy przeznaczonych do oceny wpływu PZZP na jakość życia pacjenta. Narzędzia te są szczególnie przydatne na początku leczenia, ponieważ umożliwiają dokładniejsze zrozumienie, w jaki sposób choroba oddziałuje na codzienne funkcjonowanie chorego. Można je również stosować w trakcie terapii, co pozwala monitorować skuteczność leczenia i reagować na ewentualne zmiany stanu zdrowia. Jednym z najczęściej wykorzystywanych narzędzi, zarówno w praktyce klinicznej, jak i badaniach naukowych, jest kwestionariusz *Sinonasal Outcome Test-22* (SNOT-22). Wynik uzyskany w tym teście mieści się w przedziale od 0 do 110, gdzie 0 oznacza brak objawów i brak wpływu choroby na jakość życia, a 110 – bardzo nasilone objawy i znaczące pogorszenie funkcjonowania. Za minimalnie istotną klinicznie różnicę uznaje się zmianę wyniku o 9-12 punktów. Oznacza to, że poprawa lub pogorszenie wyniku o co najmniej tyle punktów prawdopodobnie wskazuje na rzeczywistą zmianę w stanie zdrowia pacjenta – spadek punktacji świadczy o poprawie, natomiast jej wzrost o pogorszeniu objawów (Rank 2024).

W przeglądzie systematycznym wyjściowe wyniki SNOT-22 wśród pacjentów z PZZPzPN kwalifikujących się do operacji wahały się od 25 do 73, a u pacjentów leczonych zachowawczo (farmakologicznie) od 14 do 56. Średni początkowy wskaźnik *EuroQol-5 Dimensions* (EQ-5D) dla pacjentów z PZZPzPN wynosił od 0,81 do 0,86, a średni wynik *Short Form-6 Dimensions* (SF-6D) – od 0,67 do 0,75. Porównując wyjściowe wartości użytkowe zdrowia mierzone za pomocą SF-6D stwierdzono, że u pacjentów z PZZPzPN były one porównywalne z tymi obserwowanymi u chorych na inne choroby przewlekłe, ale niższe niż wartości normatywne dla populacji USA, a w przypadku oceny z wykorzystaniem narzędzia EQ-5D niższe niż dla pacjentów z takimi schorzeniami jak: alergie sezonowe, choroba wrzodowa żołądka, przerost prostaty, hemoroidy czy łagodna astma (Chen 2020).

Na jakość życia pacjentów ma wpływ również zastosowane leczenie. Jak oceniali polscy chorzy zabiegi operacyjne były to bardzo przykre doświadczenia, bolesne, niejednokrotnie zniechęcające do powtarzania kolejnych zabiegów, kontynuowania leczenia PZZPzPN tą opcją terapeutyczną. Konieczność ich powtarzania, wynikająca z ich nieskuteczności, może nieść ryzyko i lęk pacjentów związany z hospitalizacją,

zabiegiem chirurgicznym, potencjalnymi komplikacjami po zastosowaniu znieczulenia ogólnego. Ponadto części chorych towarzyszył lęk, że kiedyś może zdarzyć się tak, że będą potrzebować kolejnego zabiegu, a nie będzie go już można wykonać z uwagi na pojawienie się przeciwwskazań np. z uwagi na zaawansowany wiek (*IQVIA 2023*).

2.8 Leczenie

2.8.1 Ogólne zasady leczenia PZZPzPN

Każdy pacjent powinien zostać poinformowany o przewlekłym charakterze schorzenia, a także o konieczności regularnego leczenia i eliminowania czynników, które mogą nasilać objawy choroby (czynników zakaźnych [np. infekcji wirusowych], zawodowych [tj. kontakt z drażniącymi substancjami w miejscu pracy], środowiskowych [np. zanieczyszczeń powietrza, alergenów]). W celu ograniczenia narażenia na te czynniki, zaleca się m.in. stosowanie masek ochronnych, szczególnie w miejscach o dużym stężeniu pyłów, dymów czy alergenów. Ocenia się, że edukacja pacjenta w zakresie natury choroby, celów terapii oraz działań profilaktycznych ma kluczowe znaczenie dla skuteczności leczenia i zapobiegania zaostrzeniom (*Świerczyńska-Krępa 2025*).

Leczenie PZZP obejmuje zarówno metody nefarmakologiczne, jak i farmakologiczne, a w przypadkach opornych – także interwencje chirurgiczne (*Świerczyńska-Krępa 2025*).

Podstawową, zalecaną wszystkim pacjentom formą terapii jest płukanie nosa izotonicznym roztworem soli fizjologicznej (0,9% NaCl) lub mleczanowym roztworem Ringera. W niektórych przypadkach do płukaniek można dodawać substancje wspomagające, takie jak ksylitol, hialuronian sodu czy ksyloglukan. Stosowanie hipertonicznych roztworów soli nie jest natomiast rekomendowane (*Świerczyńska-Krępa 2025*).

W leczeniu farmakologicznym znaczną rolę odgrywają donosowe glikokortykosteroidy. Preparaty takie jak beklometazon, budezonid, mometazon czy flutykazon dostępne są w różnych formach: aerozolu, kropli, płukaniek czy specjalnych systemów podawania leku, a także w postaci stentów stopniowo uwalniających substancję czynną. Leki te łagodzą objawy, poprawiają jakość życia, zmniejszają objętość polipów i zmniejszają ryzyko ich nawrotu po operacji (*Świerczyńska-Krępa 2025*). Donosowe glikokortykosteroidy są na ogół bezpieczne w leczeniu polipów nosa i rzadko powodują działania niepożądane. Sporadycznie mogą wystąpić krwawienia z nosa lub owrzodzenia błony śluzowej nosa (*del Toro 2025*).

U pacjentów z nasilonymi objawami i obecnością polipów nosa można doraźnie rozważyć krótkotrwałą terapię doustnymi GKS, trwającą zwykle do trzech tygodni, nie częściej niż raz-dwa razy w roku, chociaż skuteczność takiego postępowania w dłuższej perspektywie nie została jednoznacznie potwierdzona, a ryzyko działań niepożądanych pozostaje istotnym ograniczeniem (Świerczyńska-Krępa 2025). Stosowanie doustnych steroidów wiąże się zwłaszcza ze zwiększonym ryzykiem ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Leki te należy stosować ostrożnie u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem, ponieważ mogą wywołać niekontrolowaną hiperglikemię lub przetom nadciśnieniowy u osób podatnych. Wrzody żołądka, osteoporoza oraz choroby psychiczne są względnymi przeciwwskazaniami do stosowania doustnych glikokortykosteroidów. Leków tych należy również unikać u pacjentów z przebytą gruźlicą ze względu na ryzyko reaktywacji choroby (del Toro 2025).

Gdy leczenie zachowawcze okazuje się nieskuteczne, należy rozważyć interwencję chirurgiczną mającą na celu przywrócenie prawidłowego funkcjonowania zatok – ich udrożnienie, poprawę wentylacji i drenażu oraz stworzenie lepszych warunków do leczenia miejscowego. Metodą z wyboru jest czynnościowa endoskopowa operacja zatok przynosowych (FESS, z ang. *functional endoscopic sinus surgery*). Przed zabiegiem zaleca się stosowanie antybiotykoterapii i doustnych GKS (szczególnie przy obecnych polipach), a po zabiegu kontynuację leczenia donosowego. Szerszy zakres operacji, przy zachowaniu zasad bezpieczeństwa, zwiększa szansę na trwałą poprawę. Należy jednak pamiętać, że bez równoczesnego leczenia przeciwzapalnego, zwłaszcza w postaci donosowych GKS, polipy nosa mają tendencję do nawrotów (Świerczyńska-Krępa 2025).

Warto przy tym zauważyć, że proces diagnozy i leczenia PZZPzPN jest znacznie wydłużony i wieloetapowy, co prowadzi do opóźnień w rozpoczęciu skutecznej terapii. Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego przez IQVIA na przełomie grudnia 2022 r. i stycznia 2023 r. większość polskich pacjentów (53%) zgłasza się do lekarza POZ dopiero do miesiąca od pojawienia się objawów, a niemal połowa (47%) – po ponad miesiącu, co już na początku przesunęło moment rozpoczęcia leczenia. W POZ leczenie często ogranicza się do donosowych glikokortykosteroidów (stosowanych przez 60% ankietowanych lekarzy), a mediana czasu terapii donosowej wynosi zaledwie 8 tygodni, co w wielu przypadkach nie wystarcza do skutecznej kontroli objawów. Następnie, zanim pacjent zostanie skierowany do specjalisty, średnio mija aż 3,5 miesiąca w przypadku konsultacji laryngologicznej lub około 9 miesięcy, gdy kierowany jest do alergologa. Ostatecznie aż 77% pacjentów trafia pod opiekę specjalisty, co wskazuje, że leczenie w POZ rzadko pozwala na pełną kontrolę choroby. Szacuje się, że leczenie chirurgiczne jest rozważane u 59-75% chorych (IQVIA 2023).

U pacjentów, u których standardowe leczenie nie przynosi efektów, szczególnie w przypadku PZZPzPN, należy włączyć leczenie biologiczne (Świerczyńska-Krępa 2025). Terapie biologiczne w leczeniu PZZPzPN umożliwiają znaczną poprawę jakości życia pacjentów. Ich stosowanie prowadzi do ograniczenia konieczności leczenia ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami oraz zmniejsza potrzebę wykonywania endoskopowych operacji zatok. Dodatkowo leki biologiczne przyczyniają się do skuteczniejszego leczenia chorób współistniejących, takich jak astma czy choroba dróg oddechowych nasilana przez aspirynę, co pozwala na bardziej kompleksowe i trwałe kontrolowanie przebiegu choroby (Kratchmarov 2025). Zarejestrowane terapie obejmują dupilumab, mepolizumab i tezepelumab. Trwają także prace nad innymi lekami biologicznymi, takimi jak benralizumab czy reslizumab (Świerczyńska-Krępa 2025).

2.8.2 Wytyczne kliniczne

W dniu 13.10.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia PZZPzPN. Do analizy włączono dokumenty opublikowane w latach 2020-2025 przez towarzystwa i organizacje europejskiej i północnoamerykańskie. Wykluczano dokumenty dotyczące wyłącznie leczenia chirurgicznego.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane przez:

- *Polskie Towarzystwo Otolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi (PTOChGSz) oraz Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) z 2023 r. (PTOChGSz-PTA 2023);*
- *American Academy of Otolaryngology-Head (AAOH) i Neck Surgery Foundation (NSF) z 2025 r. (AAOH-NSF 2025, AAOH-NSF 2025a);*
- *Konsensus ekspertów europejskich OverSEA Delphi Study z 2025 r. (OverSEA 2025);*
- *European Position paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS), European Forum for Research and Education in Allergy and Airway (EUFOREA), European Rhinology Society (ERS) i American Rhinology Society (ARS) z 2024 r. (EPOS-EUFOREA-ERS-ARS 2024);*
- *European Position paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) i European Forum for Research and Education in Allergy and Airway (EUFOREA) z 2023 r. (EPOS-EUFOREA 2023);*
- *POLiposis NASal (POLINA) z 2023 r. (POLINA 2023);*
- *European Forum for Research and Education in Allergy and Airway (EUFOREA) z 2019 i 2021 r. (EUFOREA 2019, EUFOREA 2021);*
- *International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis (ICAR-RS) z 2021 r. (ICAR-RS 2021).*

Poniżej zaprezentowano omówienie odnalezionych wytycznych, a Tabela 13 prezentuje ich pełną treść, gdzie w nawiasach kwadratowych podano przypisaną im jakość dowodów naukowych/siłę rekomendacji (omówienie klasyfikacji dowodów naukowych i rekomendacji stosowanych przez poszczególne organizacje zamieszczono w załączniku w rozdziale 10.1).

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, podstawowym postępowaniem w leczeniu PZZPzPN jest codzienne stosowanie donosowych glikokortykosteroidów oraz płukanie nosa roztworem soli fizjologicznej (AAOH-NSF 2025, AAOH-NSF 2025a, EPOS/EUFOREA/ERS/ARS 2024, POLINA 2023). W przypadku braku skuteczności terapii miejscowej, można rozważyć krótki cykl doustnych GKS (EPOS/EUFOREA/ERS/ARS 2024), zwykle trwający do 2–3 tygodni, które mogą być stosowane samodzielnie lub jako uzupełnienie leczenia miejscowego. Jeśli mimo optymalnego leczenia nie udaje się uzyskać kontroli objawów należy rozważyć leczenie chirurgiczne (EPOS/EUFOREA/ERS/ARS 2024).

Terapia biologiczna powinna być brana pod uwagę u pacjentów z obustronnymi polipami nosa o nasileniu co najmniej umiarkowanym, u których mimo przeprowadzenia operacji (lub przy braku możliwości jej wykonania) oraz zastosowania odpowiedniej farmakoterapii obserwuje się znaczne pogorszenie jakości życia (EPOS/EUFOREA/ERS/ARS 2024, EPOS-EUFOREA 2023, POLINA 2023). Nie rekomenduje się rozpoczynania leczenia biologicznego równocześnie z zabiegiem chirurgicznym. Zaleca się odczekanie 6 miesięcy po operacji przed wdrożeniem leczenia biologicznego, chyba że polipy nadal się rozwijają mimo stosowania miejscowych GKS – wówczas leczenie biologiczne powinno być wdrożone wcześniej.

Wytyczne (PTOChGSz/PTA 2023; EUFOREA 2019/2021; ICAR-RS 2021; EPOS 2020) wskazują na takie opcje terapeutyczne jak dupilumab i mepolizumab, przy czym dupilumab uznawany jest za najczęściej zalecaną i najbardziej skuteczną terapię biologiczną u pacjentów z ciężką postacią PZZPzPN, którzy nie odpowiedzieli na leczenie farmakologiczne lub chirurgiczne (ICAR-RS 2021, EPOS 2020). Polskie wytyczne podkreślają, że choć PZZPzPN wiąże się z zapaleniem typu 2 i eozynofilią, mepolizumab wykazuje mniejszą skuteczność w porównaniu z dupilumabem. Skierowanie terapii jedynie na eozynofile może nie być wystarczające, by uzyskać zadowalające efekty kliniczne (PTOChGSz/PTA 2023). Odnalezione wytyczne nie odnoszą się do tezepelumabu z uwagi na jego niedawna rejestrację w leczeniu PZZPzPN.

Tabela 13. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	Zalecenia dotyczące leczenia biologicznego w PZZPzPN (zbieżne z aktualnymi EPOS/EUFOREA 2023)
PTOChGSz/PTA 2023 (PTOChGSz-PTA 2023)	• Leczenie biologiczne należy rozważyć w przypadku występowania co najmniej 3 spośród następujących kryteriów: ○ endotyp — choroba T2-zależna: obecnie brak jest jednoznacznych markerów choroby pozwalających przewidzieć odpowiedź chorego (można pomocniczo brać pod uwagę eozynofilię tkankową lub we krwi oraz poziom IgE całkowitego); choroba charakteryzuje się brakiem wężu i wytwarzaniem polipów; ○ 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; o pogorszenie kontroli choroby, pomimo stosowanego leczenia — oceniane w skalach VAS ≥ 5 lub SNOT-22 ≥ 40; ○ rozpoznanie współistniejących innych chorób T2-zależnych: astma, AZS. • Zalecenia te dotyczą zarówno chorych po przebytej operacji, jak i tych, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia operacyjnego. • Obecnie zatwierdzone leki biologiczne to: dupilumab, mepolizumab oraz omalizumab, wśród których najlepiej poznanym i najdłużej stosowanym w odniesieniu do leczenia astmy jest omalizumab, jednakże najlepsze wyniki w odniesieniu do zmniejszenia objawów, jak dotychczas opisano dla dupilumabu. Przeciwciała monoklonalne anty-IL-5, czyli mepolizumab, są skierowane przeciwko eozynofilom. 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 krwi w 52. tyg. leczenia w porównaniu z PLC. Jednak niniejsze wytyczne wskazują, że w stosunku do innych opcji terapeutycznych jak dupilumab, mepolizumab ma stosunkowo słabą skuteczność w PZZPzPN, mimo że eozynofilia charakteryzuje zapalenie typu 2. 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. • Po 6 mies. leczenia należy ocenić SNOT-22 (spadek o 8,9), VAS (redukcja o 2 cm) oraz poprawę w zakresie wężu (poprawa do hyposmii) a także NPS (spadek o 1 w badaniu endoskopowym). Przy braku poprawy wszystkich powyższych parametrów należy przerwać leczenie danym lekiem i rozważyć leczenie operacyjne lub wybrać inny lek biologiczny. • Oczekiwany efekt terapeutyczny po 24 mies. leczenia to: NPS < 4, VAS < 5, SNOT < 30 i przy spełnieniu tych wartości leczenie biologiczne może być kontynuowane.
American Academy of Otolaryngology-Head (AAOH) i Neck Surgery Foundation (NSF) 2025 (AAOH-NSF 2025, AAOH-NSF 2025a)	Zalecenia dotyczące leczenia PZZP, w tym PZZPzPN • PZZPzPN: Lekarz powinien potwierdzić obecność lub brak polipów nosa u pacjenta z PZZP [rekomendacja] • Miejscowa terapia donosowa w PZZP: Lekarze powinni zalecić płukanie nosa solą fizjologiczną, donosowe kortykosteroidy miejscowe lub obie te metody w celu złagodzenia objawów PZZP [rekomendacja]. • Terapia przeciwgrzybicza w PZZP: Lekarze nie powinni przepisywać miejscowej ani ogólnoustrojowej terapii przeciwgrzybiczej pacjentom z PZZP [rekomendacja przeciw terapii].

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	• Leki biologiczne i brak korzyści w PZZP bez polipów: Lekarze nie powinni rutynowo przepisywać leków biologicznych (w tym, ale nie wyłącznie, przeciwciał monoklonalnych takich jak dupilumab, mepolizumab czy omalizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z PZZP bez polipów [rekomendacja przeciw terapii]. • Leki biologiczne i edukacja pacjenta: Lekarze lub osoby przez nich wyznaczone powinni edukować pacjentów z PZZPzPN na temat roli leków biologicznych jako sposobu na poprawę jakości życia związanej z chorobą – w sytuacji, gdy wcześniejsze leczenie farmakologiczne i chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem LUB gdy zabieg chirurgiczny nie jest możliwą opcją z powodu stanu choroby bądź preferencji pacjenta [rekomendacja]. • Antybiotyki a PZZP: Lekarze nie powinni rutynowo przepisywać antybiotyków dorosłym pacjentom z PZZP bez ostrego zaostrzenia LUB jako obowiązkowego wymogu przed wykonaniem obrazowania zatok przynosowych czy zabiegu chirurgicznego [rekomendacja przeciw terapii].
<i>Konsensus ekspertów europejskich OverSEA Delphi Study 2025 (OverSEA 2025)</i>	Konsensus europejskich ekspertów w sprawie ciężkiej eozynofilowej astmy i PZZPzPN: Wyniki badania Delphi OverSEA • Głównymi celami leczenia powinno być zmniejszenie liczby zaostrzeń astmy oraz osiągnięcie kontroli nad tą chorobą, przy jednoczesnym leczeniu objawów PZZPzPN i redukcji wielkości polipów. Powinno to być osiągnięte najlepiej poprzez schemat leczenia oszczędzający stosowanie doustnych kortykosteroidów, w celu zminimalizowania ryzyka działań niepożądanych i poprawy ogólnej jakości życia pacjentów [konsensus; zgodność >70%]. • Podejmowanie decyzji terapeutycznych oraz dalsze postępowanie powinny być wynikiem współpracy pulmonologów, alergologów i otorynolaryngologów [konsensus; zgodność 83%]. W tym kontekście uznano za konieczne opracowanie nowych terapii odpowiadających na niezaspokojone potrzeby [konsensus; zgodność 81%] oraz potrzebę modyfikacji leczenia farmakologicznego w przypadku progresji choroby [konsensus; zgodność 88%]. Zaakceptowano powtarzające się stosowanie systemowych kortykosteroidów jako wskaźnik złej kontroli choroby [zgodność 83%]. Podobnie, uzgodniono potrzebę ograniczenia stosowania systemowych kortykosteroidów ze względu na ich działania niepożądane w krótkim i długim okresie [zgodność: 72%]. Stosowanie chirurgii jako opcji leczenia po niepowodzeniu terapii farmakologicznej osiągnęło konsensus [zgodność: 72%].
	Leczenie biologiczne • W odniesieniu do wprowadzania leczenia biologicznego, paneliści osiągnęli konsensus co do jego przydatności w jednoczesnym leczeniu objawów astmy i PZZPzPN [zgodność 87%]. • Jednak w przypadku stosowania leków biologicznych jako terapii pierwszego rzutu wystąpiły rozbieżności. Pulmonolodzy i alergolodzy opowiadali się za rozważeniem terapii biologicznej u pacjentów z ciężką eozynofilową astmą (SEA) i PZZPzPN z nasilonymi, niekontrolowanymi objawami – najlepiej jako leczenie pierwszego rzutu przed podjęciem interwencji chirurgicznej [zgodność pulmonolodzy: 74%; zgodność alergolodzy: 100%]. Z drugiej strony, otorynolaryngolodzy nie osiągnęli konsensusu w kwestii stosowania leków biologicznych jako leczenia pierwszego rzutu i nie popierali priorytetowego traktowania strategii farmakologicznych nad chirurgicznymi [zgodność: 38%].

Organizacja, rok (źródło)

Rekomendowane postępowanie

Zalecenia dotyczące leczenia PZZPzPN

EPOS/EUFOREA/ERS/ARS 2024
(EPOS-EUFOREA-ERS-ARS 2024)

- **Doustne kortykosteroidy:**
 - Wskazania/kryteria rozpoczęcia leczenia: obustronne PZZPzPN, ciężkie objawy PZZPzPN pomimo stosowania donosowych kortykosteroidów i irygacji solą fizjologiczną; pacjent chętny/zdolny do przyjmowania doustnych kortykosteroidów; współistniejące choroby mogą przemawiać za leczeniem ogólnoustrojowym.
 - (Względne) przeciwwskazania: przeciwwskazania medyczne do zastosowania doustnych kortykosteroidów, np. cukrzyca, jaskra, osteoporoza; dwie lub więcej kuracji w ciągu ostatniego roku.
 - Oczekiwane wyniki:
 - Leczenie krótkoterminowe: znaczna poprawa większości lub wszystkich zgłaszanych wyników leczenia w trakcie i krótko po zakończeniu leczenia;
 - Leczenie długoterminowe: Znaczna poprawa większości lub wszystkich zgłaszanych wyników leczenia, ale NIE ZALECANE ze względu na (długoterminowe) skutki uboczne;
 - Korzystny wpływ na choroby współistniejące.
 - Uwagi: tanie i szeroko dostępne; optymalna dawka nieznana; skuteczne zarówno na górne, jak i dolne drogi oddechowe oraz choroby współistniejące; szybki nawrót objawów po zakończeniu leczenia; znaczące ogólne skutki uboczne przy powtarzanych krótkich lub długoterminowych kuracjach; optymalna dawka i czas trwania nieznane.
- **Pierwotny zabieg endoskopowej chirurgii zatok (ESS; z ang. *Endoscopic Sinus Surgery*)**
 - Wskazania/kryteria rozpoczęcia leczenia: ciężkie objawy PZZPzPN pomimo płukań nosa i donosowych kortykosteroidów oraz 1-2 kursów doustnych kortykosteroidów w ciągu ostatniego roku; choroby współistniejące mogą przemawiać za leczeniem operacyjnym; pacjent chętny/zdolny do poddania się operacji.
 - Przeciwwskazania: medyczne lub chirurgiczne przeciwwskazania do znieczulenia ogólnego lub operacji.
 - Oczekiwane wyniki:
 - Leczenie krótkoterminowe (pierwszy rok): Znacząca poprawa
 - Leczenie średnioterminowe (1-5 lat): Umiarkowana poprawa, konieczne dalsze stosowanie miejscowych donosowych kortykosteroidów;
 - Leczenie długoterminowe (>5 lat): wskaźniki nawrotów zależą od endotypu, współistniejących chorób oraz narażenia środowiskowego/zawodowego;
 - Korzystny wpływ na choroby współistniejące.
 - Uwagi: samo usunięcie polipów bez pełnej operacji ESS nie jest zalecane; wpływ na jakość życia i pracę w bezpośrednim okresie pooperacyjnym; konieczne jest dalsze stosowanie miejscowych kortykosteroidów (płukanki/spraye), aby utrzymać efekty operacji; ryzyko poważnych powikłań.
- **Rewizyjny zabieg ESS**
 - Wskazania/kryteria rozpoczęcia leczenia: nawracające obustronne ciężkie PZZPzPN pomimo optymalnej opieki medycznej i dobrego *compliance* pacjenta; pacjent chętny/zdolny do przejścia rewizyjnego zabiegu chirurgicznego.
 - Przeciwwskazania: medyczne/chirurgiczne przeciwwskazania do znieczulenia/zabiegu operacyjnego.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	○ Oczekiwane wyniki: ▪ Leczenie krótkoterminowe (pierwszy rok): Znacząca poprawa ▪ Leczenie średnioterminowe (1-5 lat): Umiarkowana poprawa, konieczne dalsze stosowanie miejscowych donosowych kortykosteroidów; ▪ Leczenie długoterminowe (>5 lat): wskaźniki nawrotów zależą od endotypu, współistniejących chorób oraz narażenia środowiskowego/zawodowego; ▪ Korzystny wpływ na choroby współistniejące. ○ Uwagi: cele zabiegu powinny być jasne dla chirurga i pacjenta; kontynuacja stosowania miejscowych kortykosteroidów (płukanki/spraye) potrzebna do utrzymania wyników chirurgicznych; zwiększone ryzyko powikłań przy zabiegu rewizyjnym. • Doustna terapia ATAD ○ Wskazania/kryteria rozpoczęcia leczenia: ciężkie przewlekłe PZZPzPN z astmą i nietolerancją aspiryny/NLPZ (żołądkowo-jelitową). ○ Przeciwwskazanie: przeciwwskazanie do długotrwałego stosowania aspiryny/NLPZ (żołądkowo-jelitowe). ○ Oczekiwane wyniki: ▪ Leczenie średnioterminowe (1 rok terapii): znaczący wpływ na objawy zatokowe i astmatyczne; ▪ Leczenie długoterminowe (>1 rok): znaczący wpływ na jakość życia (QoL), całkowity wynik objawów nosowych i objawy astmy. ○ Uwagi: niski koszt bezpośredni i możliwość samodzielnego podawania; desensytyzacja wymaga obserwacji klinicznej; zmniejszona potrzeba doustnych kortykosteroidów i zabiegów chirurgicznych zatok. • Leczenie biologiczne ○ Wskazania/kryteria rozpoczęcia leczenia: obustronne ciężka PZZPzPN u pacjenta po zabiegu ESS (wyjątki w szczególnych przypadkach np. pacjent niekwalifikujący się do operacji), spełniającego co najmniej 3 z 5 kryteriów: dowody na zapalenie typu 2, potrzeba stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub przeciwwskazania do ich stosowania, znacząco obniżona jakość życia, znaczna utrata węchu (anosmia potwierdzona testem zapachu), rozpoznanie współistniejącej astmy, pacjent chętny/zdolny do przyjmowania leczenia biologicznego. ○ (Względne) przeciwwskazania: działania niepożądane (ból stawów, suchość oczu, reakcja w miejscu iniekcji); nadwrażliwość na przeciwciała monoklonalne; ciąża; zespół hipereozynofilowy; zakażenia pasożytnicze ○ Oczekiwane wyniki: ▪ Leczenie krótkoterminowe (16–24 tygodnie): znacząca poprawa; ▪ Leczenie średnio- i długoterminowe (ponad rok terapii): znacząca poprawa; ▪ Korzystny wpływ na choroby współistniejące. ○ Uwagi: wysoki bezpośredni koszt; preferencje pacjenta; bezpieczne leczenie, z uwzględnieniem względnych przeciwwskazań medycznych i danych o bezpieczeństwie zależnych od konkretnego produktu; możliwość samodzielnego podawania; zmniejszenie potrzeby stosowania doustnych kortykosteroidów i operacji zatok; lokalna dostępność/cena.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
Zalecenia dotyczące leczenia biologicznego w PZZPzPN	
EPOS/EUFOREA 2023 (EPOS-EUFOREA 2023)	Leczenie biologiczne należy rozważyć u chorych po leczeniu chirurgicznym lub z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego, spełniających 3 spośród poniższych parametrów: o PZZP typu 2 (eozynofilia tkankowa ≥ 10/HPF lub eozynofilia we krwi ≥ 150 lub całkowite IgE ≥ 100); o konieczność zastosowania co najmniej dwóch kursów GKS ogólnoustrojowo lub długotrwale (>3 miesięcy) stosowanie małych dawek GSK ogólnoustrojowo lub przeciwwskazania do stosowania GKS ogólnoustrojowo; o znacznie upośledzona jakość życia (SNOT-22 ≥ 40); o utrata węchu potwierdzona badaniem; o rozpoznanie współistniejącej astmy wymagającej regularnego stosowania wziewnych GKS. - 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 węchu, zmniejszenie wpływu na choroby współtowarzyszące. Do stwierdzenia skuteczności leczenia wystarczające jest spełnienie jednego spośród ww. kryteriów.
Leczenie PZZPzPN	
POLINA 2023 (POLINA 2023)	Leczenie farmakologiczne Płukanie nosa solą fizjologiczną oraz kortykosteroidy donosowe są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu [A]. - Nie wykazano różnic w skuteczności między różnymi rodzajami kortykosteroidów donosowych, ani przy stosowaniu wyższych dawek, ani w zależności od typu urządzenia do ich podawania [A]. - Zaleca się stosowanie kortykosteroidów donosowych również po operacji, w celu zapobiegania nawrotom choroby [A]. Systemowe kortykosteroidy mogą być stosowane w krótkich cyklach, choć ich efekt jest przejściowy, a bezpieczeństwo stosowania – niskie [A]. - Stosowanie antybiotyków, zarówno w krótkich, jak i długich cyklach, nie jest zalecane [B]. Leki antyleukotrienowe również nie są zalecane [B]. - Pomimo skuteczności odczulania na aspirynę u pacjentów z niealergiczną astmą z nasilonymi objawami po aspirynie (N-ERD), metoda ta nie jest powszechnie stosowana w praktyce klinicznej ze względu na niekorzystny stosunek ryzyka do korzyści [B]. - Leczenie aspiryną po odczulaniu nie jest zalecane u pacjentów z N-ERD [B]. - Nie zaleca się stosowania środków mukolitycznych, probiotyków, fototerapii, inhibitorów pompy protonowej, werapamilu, furosemidu ani ziół leczniczych [B].
	Kryteria rozpoczęcia leczenia biologicznego (na podstawie ryciny 3) - Leczenie może być rozpoczęte u pacjenta z ciężkim PZZPzPN, który przebył wcześniej zabieg endoskopowy zatok i spełnia jedno dodatkowe kryterium: - Zapalenie typu 2: eozynofilia krwi >300 komórek/μl i/lub eozynofilia tkankowa 300 komórek/μl i/lub całkowita IgE w krwi >100 IU/ml; - Utrata węchu: VAS >7 na 10 lub ciężka hiposmia/anosmia (test zapachu); - Potrzeba doustnych kortykosteroidów: ≥ 2 kursy/ostatni rok lub narażenie na systemowe kortykosteroidy;

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	o Astma i/lub choroby współistniejące N-ERD: ciągłe leczenie wziewnymi kortykosteroidami.
EUFORIA 2019/2021 (EUFORIA 2019, EUFORIA 2021)	Leczenie ciężkiego PZZPzPN • Miejscowe kortykosteroidy stanowią podstawę leczenia PZZPzPN, stosowane są w celu uzyskania kontroli choroby. • Leczenie doustnymi kortykosteroidami stosuje się, jeśli leczenie miejscowymi kortykosteroidami jest niewystarczające. • Leczenie chirurgiczne należy rozważyć w przypadku niepowodzenia innych metod leczenia. • 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). • 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). • Jeśli operacja została przeprowadzona i wykazano, że jest niewystarczająca do zahamowania wzrostu polipów nosa i objawów pomimo kontynuacji donosowych GKS, wynik NPS <4 może być wystarczający do wdrożenia leczenia biologicznego (dupilumabem, omalizumabem, mepolizumabem i benralizumabem). • We wskazaniu do stosowania obecnie dostępnych leków biologicznych, w tym leków skierowanych przeciw receptorowi IL-4 alfa (dupilumab), anty-IgE (omalizumab) i anty-IL-5/Ra (mepolizumab i benralizumab), powinien występować podstawowy stan zapalny typu 2.
ICAR-RS 2021 (ICAR-RS 2021)	Zalecenia dotyczące leczenia PZZPzPN • Miejscowe kortykosteroidy zalecane są w PZZPzPN zarówno przed jak i po operacji zatok. W przypadku niezadowalającego 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. • Implant uwalniający kortykosteroid należy rozważyć w przypadku nawracających polipów nosa po zabiegach chirurgicznych [siła zaleceń: A]. • Zaleca się jedynie krótkookresowe leczenie PZZPzPN (8-12 tyg.) doustnymi kortykosteroidami w połączeniu ze stosowaniem miejscowego donosowego kortykosteroidu. Podczas stosowania kortykosteroidów obserwowana jest znaczna poprawa, zarówno subiektywna jak i obiektywna. U chorych z PZZPzPN należy rozważyć krótkoterminowe stosowanie kortykosteroidów wraz z obserwacją chorego [siła zaleceń: A]. • Antybiotyki makrolidowe mogą być rozważone u chorych z PZZPzPN szczególnie w przypadku polipów z dominacją neutrofili lub chorych, którzy nie reagują na kortykosteroidy [siła zaleceń: B].

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	- Zastosowanie dupilumabu zaleca się u chorych z ciężkim nasileniem PZZPzPN, u których nie uzyskano poprawy po zastosowaniu innych opcji terapeutycznych (w tym operacji) [siła zaleceń: A]. Podczas stosowania dupilumabu obserwuje się zmniejszenie wielkości polipów, poprawę drożności nosa, lepsze wyniki podczas obrazowania zatok, przywrócenie zmysłu zapachu oraz kontrolę astmy. - Inne terapie biologiczne (omalizumab, reslizumab, mepolizumab) wskazywane są jako opcje do rozważenia u chorych ze współwystępującą astmą, jednak jakość dowodów naukowych jest niższa. 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. Montelukast można rozważyć u chorych z PZZPzPN jako terapia dodana do miejscowych kortykosteroidów lub zamiast nich [siła zaleceń: A]. Obserwowana poprawa objawów porównywalna do miejscowych kortykosteroidów. - 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]. - 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.

Zalecenia dotyczące terapii pacjentów dorosłych z PZZP

Donosowe kortykosteroidy

- 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 powodowana przez nie poprawa w punktacji SNOT-22 jest mniejsza niż minimalna różnica istotna klinicznie). W PZZPzPN 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].

GKS ogólnoustrojowe

- 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].

Implanty uwalniające GKS

EPOS 2020
(EPOS 2020)

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	• 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 jakość dowodów naukowych, autorzy EPOS 2020 zalecają rozważenie implantów uwalniających GKS jako opcję terapeutyczną. [kategoria dowodu: 1a]. <u>Długoterminowa antybiotykoterapia w PZZP</u> • 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]. <u>Płukanie jam nosa roztworem soli</u> • Zaleca się płukanie jam nosa fizjologicznym roztworem soli lub mleczanem Ringera, z dodatkiem lub bez dodatku ksylitolu, hialuronianu sodu lub ksyloglukanu. [kategoria dowodu: 1a]. <u>Leczenie kwasem acetylosalicylowym po desensytyzacji (tzw. ATAD) w zespole nadwrażliwości na NSLPZ (ang. N-ERD lub tzw. astma aspirynowa)</u> • 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]. <u>Przeciwciała monoklonalne anty-IL-5</u> • Na dzień wydania wytycznych, wykazano, że zastosowanie mepolizumabu 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]. <u>Przeciwciała monoklonalne anty-IL-4/IL-13 (przeciwno podjednostce α receptora dla IL-4)</u> • Obecnie jedynym lekiem anty-IL-4 przebadanym u pacjentów z PZZP jest dupilumab, 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]. <u>Przeciwciała monoklonalne anty-IgE</u> • 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 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].

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	<u>Kapsaicyna</u> - 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]. <u>Endoskopowa operacja zatok</u> - 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. <u>Montelukast i furosemid</u> - 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].

EPOS – European Position paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps; EUFOREA – European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases; ICAR-RS – International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis; OverSEA – OverSEA Delphi Study; POLINA – POLIposis NASal; PTOChGSz/PTA – Polskie Towarzystwo Otorinolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi oraz Polskie Towarzystwo Alergologiczne; PZZPzPN – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa.

2.8.3 Finansowanie leczenia

Leki finansowane w ramach programu lekowego

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. Od 1 października 2024 roku refundacją w ramach wspomnianego programu lekowego objęto również mepolizumab. W tabeli poniżej podsumowano kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.156, natomiast jego pełną treść zamieszczono w załączniku 10.4.

Tabela 14. Kryteria kwalifikacji do aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)” (załącznik B.156 do MZ 17/09/2025).

Kryteria kwalifikacji*
1) wiek ≥ 18 lat;
2) potwierdzone zapalenie typu 2: tkankowa eozynofilia ≥ 10 /wpw lub eozynofilia we krwi ≥ 150 , lub IgE całkowite ≥ 100 ;
3) ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych:
a) obustronne polipy nosa (potwierdzone badaniem endoskopowym) – wynik w skali NPS ≥ 5 ,
b) wynik w skali SNOT-22 ≥ 40 ;
4) brak kontroli choroby stwierdzonej przez lekarza prowadzącego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub przeciwwskazania do ich zastosowania (zgodnie z zaleceniami EUFOREA2023);
5) co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej) udokumentowane w wywiadzie (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazania do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN (kwestionariuszem kwalifikacji do zabiegu);
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.

* do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie wszystkie kryteria.

Leki udostępniane w refundacji aptecznej

W tabeli poniżej podsumowano produkty lecznicze stosowane w leczeniu PZZPzPN udostępniane w refundacji aptecznej.

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Tabela 15. Produkty lecznicze stosowane w leczeniu PZZPzPN udostępniane w refundacji aptecznej (MZ 17/09/2025).

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Wskazanie refundacyjne	Wskazanie rejestracyjne dotyczące PZZPzPN*
<i>fluticasoni propionas</i>	Fanipos	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Zapobieganie i leczenie sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym kataru siennego) oraz całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i dzieci w wieku od 4 lat.
	Flixonase			Zapobieganie i leczenie alergicznego, sezonowego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym kataru siennego) oraz całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa. Objawowe leczenie polipów nosa.
<i>mometasoni fuoras</i>	Momester Metmin Nasometin Prosanal		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych. Leczenie polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.
<i>dexamethasonum</i>	Demezom	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Leczenie ostrych stanów zagrożenia życia wymagających podania glikokortykosteroidów (m.in. wstrząs, obrzęk mózgu, stan astmatyczny). W sytuacjach klinicznych wymagających zastosowania glikokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej.
	Dexamethasone Krka			Leczenie zaostrzeń objawów astmy w przypadkach, w których właściwe jest użycie kortykosteroidów doustnych, krup.
	Dexamethasone Zentiva			Leczenie ciężkiego ostrego napadu astmy.
	Pabi-Dexamethason			Leczenie chorób reagujących na leczenie glikokortykosteroidami.
<i>hydrocortisonum</i>	Hydrocortisonum-SF	82.7, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Leczenie substytucyjne w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

TEZSPIRE™ (tezepelumab) | w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Wskazanie refundacyjne	Wskazanie rejestracyjne dotyczące PZZPzPN*
		podawania doustnego- hydrokortyzon		Przed operacjami i podczas poważnych urazów lub chorób u pacjentów z rozpoznaną niewydolnością kory nadnerczy lub niepewną rezerwą hormonów kory nadnerczy.
<i>methylprednisolonum</i>	Medrol Metypred	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- metyloprednisolon	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Leczenie ciężkich chorób alergicznych, w przypadku, kiedy inne metody leczenia są nieskuteczne: sezonowe lub całoroczne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa; choroba posurowicza; astma oskrzelowa; reakcje nadwrażliwości na leki; wyprysk kontaktowy (kontaktowe zapalenie skóry); atopowe zapalenie skóry.
	Meprelon			Leczenie: astmy oskrzelowej – równocześnie zaleca się podawanie leków rozszerzających oskrzela.; ciężkich postaci kataru siennego i alergicznego nieżyty nosa po niepowodzeniu leczenia produktem leczniczym zawierającym glikokortykosteroid w postaci aerozolu do nosa.
<i>prednisolonum</i>	Encortolon	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- prednisolon	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Leczenie astmy oskrzelowej; całorocznego lub sezonowego alergicznego nieżyty nosa.
	Predasol			Leczenie ciężkiego, ostrego napadu astmy.
<i>prednisonum</i>	Encorton	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- prednison	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Leczenie astmy oskrzelowej; całorocznego lub sezonowego alergicznego nieżyty nosa.

* w oparciu o informacje zamieszczone na portalu <https://rejestracja.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.)

2.9 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

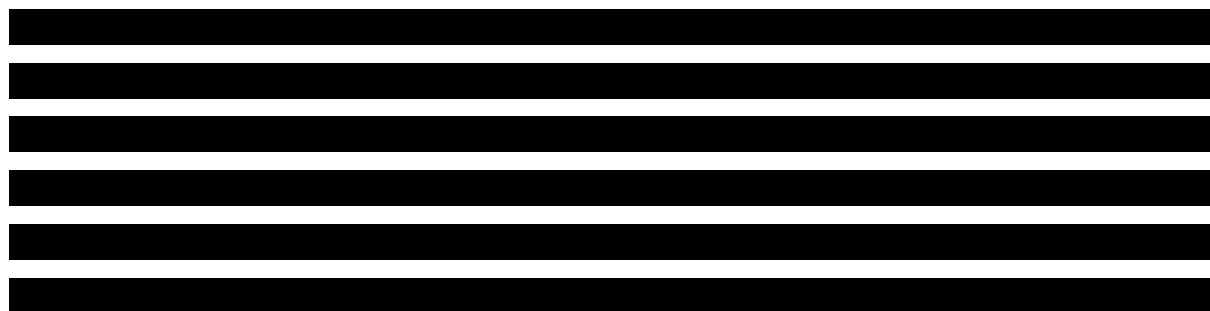
Przewlekłe zapalenie zatok z polipami nosa jest wciąż chorobą słabo rozpoznawaną zarówno przez ogół społeczeństwa, jak i przez wielu lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Objawy choroby są często mylone z przewlekłym katarzem lub nawracającym przeziębieniem. W efekcie choroba bywa bagatelizowana, a pacjenci przez długi czas pozostają bez właściwej diagnozy i odpowiedniego leczenia. Z powodu tej niewiedzy, dostęp do specjalistycznej opieki laryngologicznej jest opóźniony, a opieka nad pacjentem często jest nieskoordynowana. Brakuje także systemowej ścieżki postępowania, która umożliwiałaby szybkie skierowanie pacjenta z podejrzeniem PZZPzPN do specjalisty.

Jednocześnie pacjenci z PZZPzPN często zgłaszają, że objawy tej choroby w sposób ciągły i istotny obniżają jakość ich życia. Najbardziej dotkliwa bywa utrata węchu (anosmia), która nie tylko zaburza przyjemność z jedzenia, ale również wpływa na bezpieczeństwo (np. brak możliwości wycucia dymu lub zepsutego jedzenia). Dodatkowo uciążliwe są przewlekły wyciek z nosa, uczucie zatkanego nosa oraz problemy ze snem, takie jak chrapanie, wybudzenia nocne czy senność w ciągu dnia. Choroba ta wpływa także na stan psychiczny – pacjenci często doświadczają lęku, frustracji i depresji.

Pomimo dostępnych metod leczenia – takich jak donosowe i ogólnoustrojowe kortykosteroidy oraz endoskopowa chirurgia zatok – terapia PZZPzPN u wielu pacjentów okazuje się niewystarczająca. Leczenie daje często jedynie tymczasową poprawę, a objawy szybko nawracają po zakończeniu terapii. Nawroty polipów po operacji są powszechne, co prowadzi do konieczności wykonywania kolejnych, coraz bardziej obciążających zabiegów. U znacznej grupy pacjentów, szczególnie tych z ciężką postacią choroby i chorobami współistniejącymi, PZZPzPN pozostaje niekontrolowane mimo wielokrotnych interwencji farmakologicznych i chirurgicznych. Jednocześnie forma zastosowanego leczenia również wpływa negatywnie na jakość życia chorych. Według relacji polskich pacjentów, zabiegi chirurgiczne były dla wielu z nich wyjątkowo nieprzyjemnym i bolesnym doświadczeniem, które często skutkowało zniechęceniem do ponownego poddania się operacji i kontynuowania terapii PZZPzPN tą metodą. Konieczność wielokrotnego powtarzania zabiegów, spowodowana ich ograniczoną skutecznością, budziła obawy związane z hospitalizacją, operacją oraz możliwymi powikłaniami wynikającymi ze znieczulenia ogólnego. Część pacjentów odczuwała również lęk, że w przyszłości mogą potrzebować kolejnej interwencji chirurgicznej, jednak ze względu na wiek lub inne przeciwwskazania, zabieg ten może okazać się niemożliwy do wykonania.

Ze względu na opisane powyżej niezaspokojone potrzeby terapeutyczne w przypadku opornego na leczenie przewlekłego zapalenia zatok z polipami nosa i dzięki postępom w zrozumieniu mechanizmów tej choroby, zwłaszcza w zakresie stanu zapalnego, to właśnie leki biologiczne stały się nową opcją terapeutyczną. Obecnie refundacją w Polsce objęte są 2 leki biologiczne – dupilumab i mepolizumab, ale tylko u pacjentów, u których potwierdzono zapalenie typu 2: tkankowa eozynofilia $\geq 10/\text{wpw}$ lub eozynofilia we krwi ≥ 150 , lub IgE całkowite ≥ 100 oraz wykonano co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych).

W badaniu *WAYPOINT* wykazano skuteczność tezepelumabu w leczeniu ciężkiego, niekontrolowanego PZZPzPN, dlatego oczekuje się, że przyczyni się ono do zmniejszenia obciążenia klinicznego i ekonomicznego związanego z tą chorobą a także pozwoli na poprawę jakości życia pacjentów. Tezepelumab istotnie poprawił stan kliniczny pacjentów, powodując zmniejszenie rozmiaru polipów nosa i niedrożności nosa, poprawę węchu i jakości życia wg SNOT-22. Ponadto leczenie tezepelumabem znacząco ograniczyło potrzebę interwencji medycznych (konieczności przeprowadzenia operacji polipów nosa) i systemowego stosowania kortykosteroidów. Rozpoczęcie refundacji tezepelumabu w tej grupie chorych znacznie poszerzy potencjał terapeutyczny. Ponadto należy zwrócić uwagę, że tezepelumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (ang. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP), zapobiegając jej interakcji z heterodimerycznym receptorem TSLP. W astmie oraz przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN) zarówno czynniki alergiczne, jak i niealergiczne indukują produkcję TSLP. Zablokowanie TSLP za pomocą tezepelumabu prowadzi do zmniejszenia stężeń szerokiego spektrum biomarkerów i cytokin związanych z zapaleniem dróg oddechowych i błony śluzowej w przebiegu astmy i PZZPzPN (np. eozynofilów krwi obwodowej, eozynofilów w warstwie podśluzowej dróg oddechowych, IgE, FeNO, IL-5 oraz IL-13). Ze względu na ten specyficzny mechanizm działania nie jest konieczne potwierdzanie szczególnego fenotypu/endotypu choroby oraz biomarkerów. W proponowanym programie lekowym B.156 dla tezepelumabu zrezygnowano z obowiązkowego potwierdzania zapalenia typu 2 u chorych.



[REDACTED]

Ponadto, w przypadku tezepelumabu zostało zmodyfikowane też kryterium liczby zabiegów chirurgicznych zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych). [REDACTED]

[REDACTED]



3 Wybór populacji docelowej

Produkt leczniczy Tezspire, wraz z kortykosteroidami donosowymi, wskazany jest jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią PZZPzPN, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.

Zgodnie z proponowanymi zasadami do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria:

- 1) wiek ≥ 18 lat;
- 2) ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych:
 - a) obustronne polipy nosa (potwierdzone badaniem endoskopowym) – wynik w skali NPS ≥ 5 ,
 - b) wynik w skali SNOT-22 ≥ 40 ;
- 3) brak kontroli choroby stwierdzonej przez lekarza prowadzącego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub przeciwwskazania do ich zastosowania;
- 4) co najmniej 1 zabieg chirurgiczny zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej) udokumentowany w wywiadzie (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazania do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN (kwestionariuszem kwalifikacji do zabiegu);
- 5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL);
- 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;
- 7) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;
- 8) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.

Proponowane wskazanie refundacyjne zawiera się zatem we wskazaniu rejestracyjnym, zachowując dodatkowe uszczegółowienia analogicznie jak dla innych leków biologicznych obecnie objętych refundacją w programie lekowym. Tezepelumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (ang. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP), zapobiegając jej interakcji z heterodimerskim receptorem TSLP. W astmie oraz przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN) zarówno czynniki alergiczne, jak i niealergiczne indukują produkcję TSLP. Zablokowanie TSLP za pomocą tezepelumabu prowadzi do zmniejszenia stężeń szerokiego spektrum biomarkerów i cytokin związanych z zapaleniem dróg oddechowych i błony śluzowej w przebiegu astmy i PZZPzPN (np. eozynofilów krwi obwodowej, eozynofilów w warstwie podśluzowej dróg oddechowych, IgE, FeNO, IL-5

oraz IL-13). Ze względu na ten specyficzny mechanizm działania nie jest konieczne potwierdzanie szczególnego fenotypu/endotypu choroby oraz biomarkerów. Z tego względu w programie lekowym PZZPzPN w przypadku tezepelumabu nie zawarto kryterium włączenia: „potwierdzone zapalenie typu 2: tkankowa eozynofilia ≥ 10 /wpw lub eozynofilia we krwi ≥ 150 , lub IgE całkowite ≥ 100 ” (podobna sytuacja ma miejsce w przypadku leczenia astmy).

Ponadto, w przypadku tezepelumabu zostało zmodyfikowane też kryterium liczby zabiegów chirurgicznych zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych).

[REDACTED]

W porównaniu z zapisami aktualnie obowiązującego programu lekowego proponowane kryteria programu lekowego dla tezepelumab nie zawierają odwołań do dynamicznie aktualizowanych zaleceń EUFOREA 2023. [REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów zapisy proponowanego programu lekowego dotyczące badań przy kwalifikacji pacjenta do programu zakładają wydłużenie czasu ważności badania tomograficznego z 6 miesięcy do 1 roku. [REDACTED]

[REDACTED]

4 Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego populację docelową dla wnioskowanej interwencji stanowią pacjenci z ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN), u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby, spełniający następujące kryteria:

- 1) wiek ≥ 18 lat;
- 2) ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych:
 - a) obustronne polipy nosa (potwierdzone badaniem endoskopowym) – wynik w skali NPS ≥ 5 ,
 - b) wynik w skali SNOT-22 ≥ 40 ;
- 3) brak kontroli choroby stwierdzonej przez lekarza prowadzącego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub przeciwwskazania do ich zastosowania;
- 4) co najmniej 1 zabieg chirurgiczny zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej) udokumentowany w wywiadzie (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazania do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN (kwestionariuszem kwalifikacji do zabiegu).

Wnioskowane kryteria kwalifikacji obejmują szerszą populację od obecnie kwalifikującej się do leczenia w ramach programu lekowego B.56, gdzie pacjenci muszą spełniać m.in. kryteria poniżej:

- 1) wiek ≥ 18 lat;
- 2) potwierdzone zapalenie typu 2: tkankowa eozynofilia ≥ 10 /wpw lub eozynofilia we krwi ≥ 150 , lub IgE całkowite ≥ 100 ;
- 3) ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych:
 - a) obustronne polipy nosa (potwierdzone badaniem endoskopowym) – wynik w skali NPS ≥ 5 ,
 - b) wynik w skali SNOT-22 ≥ 40 ;
- 4) brak kontroli choroby stwierdzonej przez lekarza prowadzącego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub przeciwwskazania do ich zastosowania (zgodnie z zaleceniami EUFO-REA2023);
- 5) co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej) udokumentowane w wywiadzie (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazania do operacji zgodnymi

z obowiązującymi przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN (kwestionariuszem kwalifikacji do zabiegu).

W związku z powyższym populacje docelową oszacowano w podziale na:

- pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 stosujących SCS oraz ze sprawozdanymi ≥ 2 NS w obrębie zatok przynosowych, z zapaleniem typu 2 (**T2 + ≥ 2 NS**)
- pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 stosujących SCS oraz ze sprawozdanymi ≥ 2 NS w obrębie zatok przynosowych, bez zapalenia typu 2 (**nie-T2 + ≥ 2 NS**)
- pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 stosujących SCS oraz ze sprawozdaną 1 NS w obrębie zatok przynosowych (**1 NS**)

Wyjściowe dane do oszacowania populacji docelowej zaczerpnięto z danych zawartych w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT do wniosku dla dupilumabu we wskazaniu leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem ciężkiego, przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa, stosujących kortykosterydy do stosowania ogólnoustrojowego oraz po co najmniej dwoma zabiegami chirurgicznymi w obrębie zatok przynosowych (AWA Dupixent 2023). Głównym źródłem danych była baza SWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. Wnioskowana populacja obejmuje kody ICD-10 związane z chorobami układu oddechowego: J32 „Przewlekłe zapalenie zatok” oraz J33 „Polip nosa”. W poniższej tabeli przedstawiono raportowane dane o liczbie dorosłych pacjentów rozpoznaniem J32 i/lub J33 stosujących kortykosterydy do stosowania ogólnoustrojowego oraz ze sprawozdanym zabiegiem chirurgicznym w obrębie zatok przynosowych w danym roku sprawozdawczym.

Tabela 16. Szacunek wielkości populacji pacjentów z PZZPzPN w latach 2014-2022 – na podstawie danych NFZ.

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
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
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

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
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

Powyższe dane ekstrapolowano na lata kolejne lata poprzez dopasowanie modelu liniowego. Szacowane dane na lata 2025-2029 zaprezentowano w kolejnej tabeli.

Tabela 17. Szacunek wielkości populacji pacjentów z PZZPzPN – ekstrapolacja na lata 2025-2029.

	2025	2026	2027	2028	2029
Liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 stosujących SCS oraz ze sprawozdanym NS	■	■	■	■	■

Populacja T2 + ≥2 NS (obecnie refundowana w ramach programu lekowego B.156)

Obecnie pacjenci z PZZPzPN mogą zostać zakwalifikowani do leczenia biologicznego w ramach programu lekowego jeżeli historia przebiegu choroby obejmuje co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej) udokumentowane w wywiadzie lub przeciwwskazania do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN. Standardowo stosowanymi procedurami przy otwarciu zatok nosa są procedury ICD-9: 22.51 „Otwarcie komórek sitowych” oraz 22.52 „Otwarcie zatoki klinowej”, w związku z czym do oszacowania wykorzystano wyłącznie dane NFZ o liczbie pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 stosujących kortykosterydy do stosowania ogólnoustrojowego oraz ze sprawozdanymi co najmniej dwoma zabiegami chirurgicznymi w obrębie zatok przynosowych wg procedur 22.51 i 22.52 w latach 2014-2022. Dane wraz z ekstrapolacją na kolejne lata zestawia Tabela 18.

Tabela 18. Liczba pacjentów z PZZPzPN stosujących SCS po przynajmniej dwóch NS (na podst. AWA Dupixent 2023).

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów z PZZPzPN stosujących SCS	2 236	2 340	2 628	2 765	2 717	2 855	1 801	2 121	2 400

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
po przynajmniej dwóch NS (dane NFZ)									
	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
Liczba pacjentów z PZZPzPN stosujących SCS po przynajmniej dwóch NS (ekstrapolacja)	■	■	■	■	■	■	■	■	■

W oparciu o dane NFZ liczbę pacjentów z PZZPzPN stosujących SCS po przynajmniej dwóch NS w obrębie zatok przynosowych w latach 2027-2028 oszacowano na ■ i ■.

Kluczowym kryterium kwalifikacji do leczenia ramach obecnie obowiązującego programu lekowego B.156 jest potwierdzenie zapalenia typu 2, rozumianego jako tkankowa eozynofilia ≥ 10 /wpw lub eozynofilia we krwi ≥ 150 , lub IgE całkowite ≥ 100 . ■

Populacja nie-T2 + ≥ 2 NS

Wnioskowane warunki refundacji terapii tezepelumabem nie specyfikują typu zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych, co oznacza że leczenie TEZ będzie również stosowane u pacjentów bez zapalenia typu 2. ■

Populacja 1 NS

Populacja pacjentów po jednym zabiegu chirurgicznym zatok przynosowych rozumiana jest jako populacja pacjentów, którzy z powodu niekontrolowanego przebiegu przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa będą wymagali dalszych interwencji chirurgicznych, w związku z czym są to pacjenci, którzy w dalszych latach będą stanowili populację pacjentów po co najmniej dwóch zabiegach chirurgicznych (T2 + ≥ 2 NS lub nie-T2 + ≥ 2 NS), natomiast terapia lekiem biologicznym po 1 wcześniejszym zabiegu chirurgicznym będzie możliwa w wyniku rozpoczęcia

refundacji produktu leczniczego Tezpire, który zgodnie z proponowanymi warunkami refundacji będzie stosowany u pacjentów po 1 wcześniejszym zabiegu chirurgicznym zatok przynosowych, bez względu na typ zapalenia zatok przynosowych. Oznacza to, że dopuszczenie produktu leczniczego Tezpire do leczenia PZZPzPN skróci drogę kwalifikacji do leczenia biologicznego bez zwiększenia populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego, co zgodne jest ze stanowiskiem ekspertów przedstawionym w opinii eksperckiej FAR 2025.

[REDACTED]

Uzyskane liczebności pacjentów przedstawiono poniżej.

Tabela 19. Oszacowanie liczby pacjentów w populacji 1 NS.

	2027	2028	2029
Liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 stosujących SCS oraz ze sprawozdanym 1 NS, niezależnie od typu zapalenia	■	■	■

Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia tezepelumabem wynosiła ■ w 2027 r. i ■ w 2028 r.

Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej

Tabela 20 przedstawia podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej w 2027 r. (Rok 1) i 2028 r. (Rok 2).

Tabela 20. Podsumowanie oszacowania populacji docelowej.

■	■	■
■	■	■
■	■	■

5 Opis ocenianej interwencji – TEZSPIRE™ (tezepelumab)

Tezepelumab (tezepelumab-ekko, wcześniej oznaczany symbolami MEDI9929 lub AMG 157,) to ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG2λ), które blokuje aktywność nabłonkowej cytokiny limfopoetyny zrębu grasicy (TSLP) poprzez związanie się z nią i uniemożliwienie jej przyłączenia się do receptora (Menzies-Gow 2020). Blokowanie TSLP za pomocą tezepelumabu zmniejsza szerokie spektrum biomarkerów i cytokin związanych z zapaleniem dróg oddechowych (EMA CHMP 2022).

20 grudnia 2021 r. lek ten otrzymał rejestrację na terenie Stanów Zjednoczonych (USA). FDA nadała produktowi leczniczemu TEZSPIRE™ status *breakthrough designation* w leczeniu ciężkiej astmy (FDA 2021), zarezerwowany dla terapii stosownych w schorzeniach o niekorzystnym rokowaniu, co do których wstępne dane z badań klinicznych wskazują na znamienne poprawę w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych względem aktualnie dostępnych sposobów leczenia danej jednostki chorobowej (FDA 2022).

21 lipca 2022 r. lek ten został pozytywnie zaopiniowany przez *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) przy EMA (EMA CHMP 2022), a 19 września 2022 r. Komisja Europejska wydała decyzję zatwierdzającą dla tego produktu leczniczego (KE 2022). Zarówno FDA jak i EMA dopuściły lek do stosowania w leczeniu uzupełniającym (*add-on*) dzieci powyżej 12 roku życia oraz dorosłych z ciężką astmą. Zakres wskazań rejestracyjnych wg EMA i FDA różni się nieco, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zakres wskazań rejestracyjnych wg EMA i FDA dla produktu leczniczego TEZSPIRE™.

Organ rejestracyjny	Wskazanie rejestracyjne
EMA	Produkt leczniczy Tezpire jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym
FDA	W leczeniu uzupełniającym (<i>add-on</i>) dzieci powyżej 12 roku życia oraz dorosłych z ciężką astmą

18 września 2025 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał pozytywną opinię, zalecającą zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Tezpire™. Produkt leczniczy Tezpire™, wraz z kortykosteroidami donosowymi, wskazany jest jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią PZZPzPN, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby (ChPL Tezpire 2025).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego dostarczoną przez Wnioskodawcę (*ChPL Tezspire 2025*).

Tabela 22. Opis ocenianej interwencji – TEZSPIRE™ (tezepelumab).

Charakterystyka produktu leczniczego – TEZSPIRE™ (tezepelumab)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/22/1677/001- 1 ampułko-strzykawka EU/1/22/1677/002- Opakowanie zbiorcze: 3 (3 opakowania po 1) ampułko-strzykawki EU/1/22/1677/003- 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony EU/1/22/1677/004- Opakowanie zbiorcze: 3 (3 opakowania po 1) wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione
	Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 19.09.2022 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych
	Kod ATC	R03DX11
	Dostępne preparaty	Tezspire 210 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1,91 ml (110 mg/ml), 1 ampułko-strzykawka Tezspire 210 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1,91 ml (110 mg/ml), 3 (3 x 1) ampułkostrzykawki (opakowanie zbiorcze) Tezspire 210 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwacz półautomatycznym napełnionym (szklanym), 1,91 ml (110 mg/ml), 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony Tezspire 210 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwacz półautomatycznym napełnionym (szklanym), 1,91 ml (110 mg/ml), 3 (3 x 1) wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione (opakowanie zbiorcze)
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u>

TEZSPIRE™ (tezepelumab) | w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Charakterystyka produktu leczniczego – TEZSPIRE™ (tezepelumab)

Tezepelumab jest przeciwciałem monoklonalnym (IgG2λ) skierowanym przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (ang. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP), uniemożliwiającym jej interakcję z heterodimerskim receptorem dla TSLP. W przebiegu astmy i CRSwNP, czynniki wyzwalające, zarówno alergiczne jak i niealergiczne, wywołują wytwarzanie TSLP. Zablokowanie TSLP przez tezepelumab powoduje zmniejszenie stężenia wielu biomarkerów i cytokin związanych ze stanem zapalnym dróg oddechowych i błony śluzowej w astmie i CRSwNP (np. eozynofile we krwi, eozynofile w błonie podśluzowej dróg oddechowych, IgE, FeNO, IL-5 i IL-13). Jednak mechanizm działania tezepelumabu w astmie i CRSwNP nie został ostatecznie ustalony.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ na eozynofile we krwi oraz biomarkery stanu zapalnego i cytokiny

W badaniach klinicznych z astmą podawanie tezepelumabu w dawce 210 mg podskórnie co 4 tygodnie prowadziło do zmniejszenia liczby eozynofili we krwi, FeNO, stężenia IL-5, stężenia IL-13 i stężenia IgE w surowicy względem wartości początkowych w porównaniu z placebo. Stężenie tych markerów zmniejszało się niemal maksymalnie po dwóch tygodniach leczenia, z wyjątkiem IgE, których miano zmniejszało się wolniej. Ten wpływ utrzymywał się w trakcie całego leczenia.

W badaniu klinicznym z CRSwNP podawanie tezepelumabu w dawce 210 mg podskórnie co 4 tygodnie spowodowało zmniejszenie liczby biomarkerów stanu zapalnego (eozynofili we krwi, FeNO [u uczestników z jednocześnie występującą astmą] i stężenia IgE w surowicy).

Wpływ na eozynofile w błonie podśluzowej dróg oddechowych

W badaniu klinicznym podawanie tezepelumabu w dawce 210 mg podskórnie co 4 tygodnie prowadziło do zmniejszenia liczby eozynofili w błonie podśluzowej o 89% w porównaniu ze zmniejszeniem o 25% obserwowanym po podaniu placebo. Zmniejszenie tych wartości było obserwowane niezależnie od początkowego stężenia biomarkerów stanu zapalnego.

Immunogenność

U pacjentów z astmą (badanie NAVIGATOR) przeciwciała przeciwlekowe (ang. anti-drug antibodies, ADA) wykryto w dowolnym momencie u 26 (4,9%) z 527 pacjentów, którzy otrzymali tezepelumab według zalecanego schematu dawkowania w trakcie badania trwającego 52 tygodnie. Spośród tych 26 pacjentów u 10 pacjentów (1,9% pacjentów leczonych tezepelumabem) rozwinęły się ADA związane z leczeniem, a u 1 pacjenta (0,2% pacjentów leczonych tezepelumabem) powstały przeciwciała neutralizujące. Miana ADA były na ogół małe i często przemijające. Nie zaobserwowano dowodów na wpływ ADA na farmakokinetykę, farmakodynamikę, skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania leku.

U pacjentów z CRSwNP (badanie WAYPOINT) odpowiedź w postaci ADA związanych z leczeniem rozwinęła się u 6 (4%) ze 164 pacjentów leczonych tezepelumabem w dawce 210 mg podawanej podskórnie co 4 tygodnie w okresie leczenia trwającym 52 tygodnie. Neutralizujące działanie przeciwciał stwierdzono u 1 pacjenta z obecnością ADA. Chociaż nie zaobserwowano widocznego wpływu ADA na farmakokinetykę, farmakodynamikę, skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania leku, liczba pacjentów z ADA występującymi podczas leczenia była niewystarczająca do dokonania formalnej oceny w CRSwNP.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka tezepelumabu jest podobna u pacjentów z astmą i CRSwNP.

Farmakokinetyka tezepelumabu była proporcjonalna do dawki po podskórnym podaniu dawek z zakresu od 2,1 mg do 420 mg.

Wchłanianie

Charakterystyka produktu leczniczego – TEZSPIRE™ (tezepelumab)

Po pojedynczym podskórnym podaniu leku maksymalne stężenie w surowicy osiągnęto po około 3 do 10 dni. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej szacunkowa bezwzględna dostępność biologiczna leku wynosiła około 77%. Nie wystąpiły klinicznie istotne różnice w dostępności biologicznej po wstrzyknięciu w różne miejsca (brzuch, udo lub górna część ramienia).

Dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że objętość dystrybucji tezepelumabu w kompartmentcie centralnym i obwodowym wyniosła odpowiednio 3,9 l i 2,2 l dla osoby o masie ciała 70 kg.

Metabolizm

Tezepelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2λ), rozkładanym przez enzymy proteolityczne obecne w całym organizmie i nie jest metabolizowany przez enzymy wątrobowe.

Eliminacja

Jako ludzkie przeciwciało monoklonalne tezepelumab jest wydalany w mechanizmie katabolizmu wewnątrzkomórkowego i nie ma dowodów na to, że klirens jest uzależniony od antygenów docelowych. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej oszacowano, że klirens tezepelumabu wyniósł 0,17 l/dobę u osoby o masie ciała 70 kg. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 26 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć, rasa

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że wiek, płeć i rasa nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę tezepelumabu.

Masa ciała

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że większa masa ciała była związana ze zmniejszoną ekspozycją. Jednak wpływ masy ciała na ekspozycję nie oddziaływał w znaczący sposób na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania i nie ma konieczności dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic związanych z wiekiem w farmakokinetyce tezepelumabu między dorosłymi a młodzieżą w wieku od 12 do 17 lat. Nie badano stosowania tezepelumabu u dzieci w wieku poniżej 12 lat w leczeniu astmy ani u dzieci w wieku poniżej 18 lat w leczeniu CRSwNP (patrz punkt 4.2 ChPL).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że nie było klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce tezepelumabu pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat lub starszymi a młodszymi pacjentami.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na tezepelumab. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że klirens tezepelumabu był podobny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 60 do < 90 ml/min), umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do < 60 ml/min), i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 90 ml/min).

Charakterystyka produktu leczniczego – TEZSPIRE™ (tezepelumab)

Wskazanie	ml/min). Nie badano stosowania tezepelumabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min); jednak tezepelumab nie jest usuwany przez nerki. <i>Zaburzenia czynności wątroby</i> Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na tezepelumab. Przeciwciała monoklonalne IgG nie są głównie usuwane w drodze metabolizmu wątrobowego; nie należy spodziewać się, aby zmiana czynności wątroby wpływała na klirens tezepelumabu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że początkowe wartości biomarkerów czynności wątroby (AlAT, AspAT i bilirubina) nie miały wpływu na klirens tezepelumabu. Astma • Produkt leczniczy Tezspire jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. <u>Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i>, CRSwNP)</u> • Produkt leczniczy Tezspire, wraz z kortykosteroidami donosowymi, jest wskazany jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią CRSwNP, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby. Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu chorób, w których wskazane jest stosowanie produktu leczniczego Tezspire (patrz punkt 4.1 ChPL). Dawkowanie Produkt leczniczy Tezspire jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Decyzję o kontynuacji leczenia należy podejmować co najmniej raz w roku na podstawie stopnia kontroli choroby u pacjenta.
Dawkowanie i sposób podawania	<u>CRSwNP</u> Zalecana dawka u dorosłych pacjentów wynosi 210 mg tezepelumabu we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie. <i>Pominięcie dawki</i> W przypadku pominięcia dawki, dawkę należy podać tak szybko, jak to możliwe. Następnie pacjent może wznowić przyjmowanie leku w zaplanowanym dniu podania. Jeśli akurat wypada pora przyjęcia kolejnej dawki, należy ją podać zgodnie z planem. Nie wolno podawać podwójnej dawki. <u>Szczególne grupy pacjentów</u> <i>Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)</i> Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL).

Charakterystyka produktu leczniczego – TEZSPIRE™ (tezepelumab)

Przeciwwskazania Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<u>Zaburzenia czynności nerek i wątroby</u> Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL). <u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tezspire u dzieci w wieku poniżej 12 lat w leczeniu astmy. Dane nie są dostępne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tezspire u dzieci w wieku poniżej 18 lat w leczeniu CRSwNP. Dane nie są dostępne. Sposób podawania Produkt leczniczy Tezspire podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Pacjent może samodzielnie wykonać wstrzyknięcie lub opiekun pacjenta może podać ten produkt leczniczy po przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych. Należy odpowiednio przeszkolić pacjentów i (lub) ich opiekunów w zakresie przygotowania i podawania produktu leczniczego Tezspire przed jego zastosowaniem, zgodnie z „Instrukcją użycia”. Produkt leczniczy Tezspire należy wstrzykiwać w udo lub w brzuch, z wyjątkiem obszaru położonego w odległości 5 cm od pępka. Jeśli wstrzyknięcie wykonywane jest przez pracownika fachowego personelu medycznego lub opiekuna, można także wykorzystać górną część ramienia. Pacjent nie powinien samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia w ramię. Produktu nie należy podawać we wstrzyknięciu w miejsca, w których skóra jest bolesna, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała. Zaleca się rotacyjną zmianę miejsca wstrzyknięcia przy każdym podaniu. Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania produktu z użyciem ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego przedstawiono w „Instrukcji użycia” w ChPL. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. <u>Identyfikowalność</u> W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. <u>Nagłe zaostrzenia astmy</u> Nie należy stosować produktu leczniczego Tezspire w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy. Podczas leczenia mogą wystąpić objawy astmy lub zaostrzenia choroby. Należy poinstruować pacjentów, aby zgłosili się po pomoc medyczną, jeśli astma nadal nie będzie kontrolowana lub objawy nasiliły się po rozpoczęciu leczenia. <u>Kortykosteroidy</u> Nie zaleca się nagłego przerywania stosowania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów, jeśli właściwe, powinno następować stopniowo i pod nadzorem lekarza. <u>Reakcje nadwrażliwości</u>
--	--

Charakterystyka produktu leczniczego – TEZSPIRE™ (tezepelumab)

Po podaniu tezepelumabu mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja, wysypka) (patrz punkt 4.8 ChPL). Takie reakcje mogą wystąpić w ciągu kilku godzin od podania, ale w niektórych przypadkach ich wystąpienie jest opóźnione (tj. o kilka dni).

Przebyta anafilaksja niezwiązana z tezepelumabem może być czynnikiem ryzyka wystąpienia anafilaksji po podaniu produktu leczniczego Tezspire. Zgodnie z praktyką kliniczną pacjentów należy monitorować przez odpowiedni czas po podaniu produktu leczniczego Tezspire.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (np. anafilaksja), podawanie tezepelumabu należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Ciężkie zakażenia

Zablokowanie limfopoetyny zrębu grasicy (ang. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP) może teoretycznie zwiększać ryzyko ciężkich zakażeń. W badaniach kontrolowanych placebo nie zaobserwowano zwiększenia liczby ciężkich zakażeń po zastosowaniu tezepelumabu.

Pacjenci z rozpoznanymi wcześniej ciężkimi zakażeniami powinni być leczeni przed rozpoczęciem terapii tezepelumabem. Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie podczas leczenia tezepelumabem, leczenie tezepelumabem należy przerwać do czasu ustąpienia ciężkiego zakażenia.

Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe

W długoterminowym badaniu klinicznym zaobserwowano dysproporcję liczbową w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z układem krążenia u pacjentów leczonych tezepelumabem w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Nie wykazano związku przyczynowego między stosowaniem tezepelumabu a częstością występowania tych zdarzeń, ani nie zidentyfikowano populacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ich występowania.

Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych lub podmiotowych objawach wskazujących na zdarzenie ze strony układu krążenia (na przykład ból w klatce piersiowej, duszność, złe samopoczucie, zawroty głowy lub omdlenia) i o konieczności niezwłocznego zwrócenia się o pomoc lekarską, jeśli takie objawy wystąpią. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zdarzenie sercowo-naczyniowe podczas leczenia tezepelumabem, leczenie tezepelumabem należy przerwać do czasu ustabilizowania się nagłego zdarzenia.

Obecnie nie ma danych dotyczących ponownego leczenia pacjentów, u których wystąpiło ciężkie zdarzenie sercowo-naczyniowe lub ciężkie zakażenie.

Zakażenia pasożytnicze (zakażenia pasożytami jelitowymi)

TSLP może brać udział w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi. Pacjenci z rozpoznanymi zakażeniami pasożytami jelitowymi zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Nie wiadomo, czy tezepelumab może wywierać wpływ na odpowiedź pacjentów na zakażenia pasożytami jelitowymi.

Pacjenci z rozpoznanymi wcześniej zakażeniami pasożytami jelitowymi powinni być leczeni przed rozpoczęciem terapii tezepelumabem. Jeśli pacjenci zakażą się podczas leczenia i nie wystąpi u nich odpowiedź na leczenie przeciwpasożytnicze, terapię tezepelumabem należy przerwać do czasu ustąpienia zakażenia.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 210 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 48 mg L-proliny w każdej dawce 210 mg (1,91 ml). L-prolina może być szkodliwa dla pacjentów z hiperprolinemią.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,19 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 210 mg (1,91 ml). Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Charakterystyka produktu leczniczego – TEZSPIRE™ (tezepelumab)

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu schorzeń, w których wskazane jest stosowanie produktu leczniczego Tezspire (patrz punkt 4.1 ChPL).

Produkt leczniczy Tezspire jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Decyzję o kontynuacji leczenia należy podejmować co najmniej raz w roku na podstawie stopnia kontroli choroby u pacjenta.

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy TEZSPIRE™ jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu astmy w ramach programu lekowego „*Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)*” (załącznik B.44 do MZ 17/09/2025).

Tabela 23. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tezepelumabum	Tezspire, roztwór do wstrzykiwań, 210 mg	1 amp.-strzyk. 1,91 ml	05000456076166	1298.0, Tezepelumab	4302,83	4647,06	4925,88	4925,88	B.44.	bezpłatny	0
Tezepelumabum	Tezspire, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 210 mg	1 wstrz. po 1,91 ml	05000456075725	1298.0, Tezepelumab	4302,83	4647,06	4925,88	4925,88	B.44.	bezpłatny	0

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy TEZSPIRE™ nie podlegał ocenie AOTMiT w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego TEZSPIRE™ w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC).*

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania tezepelumabu w leczeniu PZZPzPN odnaleziono na stronach CADTH (*CADTH 2025*), NICE (*NICE 2025*). Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 13.10.2025 r.

Tabela 24. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego TEZSPIRE™ w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)			<u>Wskazanie:</u> w leczeniu ciężkiego PZZPzPN. Ocena w toku.
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)			<u>Wskazanie:</u> jako leczenie dodane (<i>add-on</i>) do terapii podtrzymującej u dorosłych pacjentów z ciężkim PZZPzPN, u których kontrola choroby za pomocą ogólnoustrojowych kortykosteroidów i/lub zabiegu chirurgicznego jest niewystarczająca. Ocena w toku.
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	–	–	–
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)	–	–	–
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	–	–	–
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	–	–	–
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	–	–	–
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	–	–	–
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	–	–	–

Na portal brytyjskiego NICE zamieszczono informację o rozpoczęciu oceny zasadności finansowania tezepelumabu w leczeniu pacjentów z ciężkim, przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (NICE 2025). Podobnie, kanadyjska agencja CADTH rozpoczęła ocenę tezepelumabu stosowanego jako leczenie dodane (*add-on*) do terapii podtrzymującej u dorosłych pacjentów z ciężkim PZZPzPN, u których kontrola choroby za pomocą ogólnoustrojowych kortykosteroidów i/lub zabiegu chirurgicznego jest niewystarczająca (CADTH 2025).

7 Dobór komparatorów

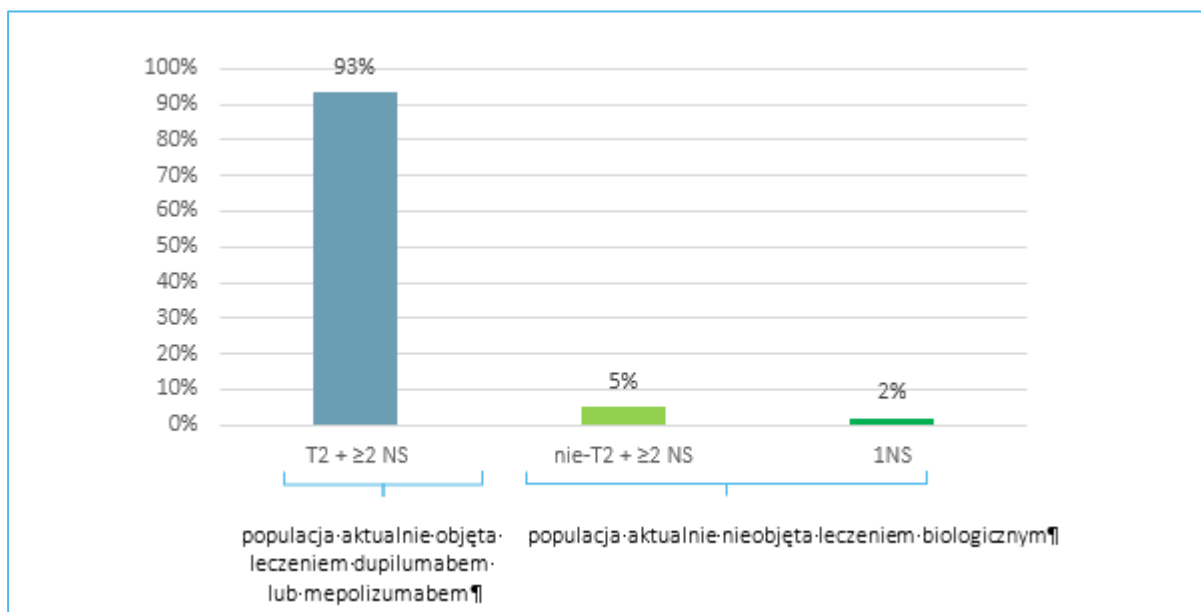
Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Wnioskowany program lekowy zakłada objęcie refundacją tezepelumabu w populacji dorosłych chorych (≥ 18 lat) z ciężkim przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych i polipami nosa oraz brakiem kontroli choroby mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub z przeciwwskazaniami do ich zastosowania, którzy byli poddani co najmniej 1 zabiegowi chirurgicznemu zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej) (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazaniami do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, w tak zdefiniowanej populacji docelowej, rekomenduje się zastosowanie leczenia biologicznego. Szczególnie, postępowanie to zaleca się u pacjentów z obustronnymi polipami nosa o nasileniu co najmniej umiarkowanym, u których mimo przeprowadzenia operacji (lub przy braku możliwości jej wykonania) oraz zastosowania odpowiedniej farmakoterapii obserwuje się znaczne pogorszenie jakości życia (EPOS/EUFOREA/ERS/ARS 2024, EPOS-EUFOREA 2023, POLINA 2023).

Wykres 3. Populacja docelowa dla tezepelumabu w podziale na udziały chorych obecnie leczonych i nieleczonych biologicznie.



Należy jednocześnie podkreślić, że proponowane zmiany nie wpływają znacznie na wielkość populacji chorych leczonych biologicznie, a jedynie na kryteria dostępu do programu lekowego co zobrazowano schematycznie powyżej (udział grup obecnie leczonych dupilumabem lub mepolizumabem oznaczono kolorem niebieskim, a udział populacji dotychczas nieleczonych biologicznie w odcieniach zieleni).

Populacja objęta finansowaniem leków biologicznych, wspólna z refundowanymi dupilumabem i mepolizumabem

W części wnioskowanej populacji docelowej, tj. u pacjentów z ciężkim PZZPzPN, z brakiem kontroli choroby mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub z przeciwwskazaniami do ich zastosowania, z **potwierdzonym zapaleniem typu 2, którzy przeszli co najmniej 2 zabiegi** chirurgiczne zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej) udokumentowane w wywiadzie (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub mają przeciwwskazania do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN (**T2 + ≥ 2 NS**) w ramach programu lekowego B.156 refundowany jest dupilumab (od 1 kwietnia 2024 r.) oraz mepolizumab (od 1 października 2024 r.).

W związku z powyższym, w ramach oceny zasadności refundacji tezepelumabu w zakresie populacji **T2 + ≥ 2 NS** jako komparatory należy uwzględnić przede wszystkim dostępne w Polsce terapie biologiczne, dupilumab i mepolizumab.

Populacja obecnie nieobjęta finansowaniem leków biologicznym

W pozostałej części populacji wnioskowanej, tj. wśród pacjentów obecnie nie kwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego obecnie obowiązującym programem lekowym można wyróżnić podgrupy chorych:

- bez potwierdzonego zapalenia typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po dwóch zabiegach chirurgicznym zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) (nie-T2 + ≥ 2 NS),
- bez względu na potwierdzenie zapalenia typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po tylko jednym zabiegu chirurgicznym zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) (1 NS).

Tezepelumab wyróżnia się spośród innych leków biologicznych unikalnym mechanizmem działania — blokuje TSLP, kluczową cytokinę inicjującą kaskadę zapalną. Dzięki temu działa u podstawy procesu zapalnego, niezależnie od potwierdzenia zapalenia typu 2. Proponowane objęcie leczeniem tej populacji wynika właśnie z tego mechanizmu działania — pozwala on skutecznie kontrolować proces zapalny również u pacjentów, którzy dotychczas nie kwalifikowali się do terapii biologicznej z powodu braku markerów zapalenia typu 2.

Zgodnie z istniejącą w Polsce praktyką kliniczną oraz obowiązującymi wytycznymi klinicznymi w populacjach tych stosuje się terapię standardową obejmującą glikokortykosteroidy donosowe oraz ogólnoustrojowe.

Z tego względu właściwym głównym komparatorem dla tej populacji chorych jest terapia standardowa (SoC, z ang. *standard of care*) tj. glikokortykosteroidy (zarówno ogólnoustrojowe, jak i donosowe).

8 Wybór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Eksperti EPOS i EUFOREA zdefiniowali cel leczenia chorych na PZZPzPN tj. osiągnięcie kontroli choroby zdefiniowane jako oceniany subiektywnie przez pacjenta brak istotnych klinicznie objawów zapalenia zatok przynosowych świadczących o aktywnej chorobie, na co składają się: ogólnie niskie nasilenie objawów, minimalna lub brak niedrożności nosa oraz minimalna lub brak utraty węchu, które są osiąmane z udziałem lub bez leczenia. W zakresie osiągnięcia odpowiedzi na leczenie biologiczne eksperci wskazali na konieczność oceny 5 kryteriów: zmniejszenie wielkości polipów nosa (≥ 1), zmniejszenie konieczności zastosowania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów/ zabiegów chirurgicznych, poprawę jakości życia (wynik SNOT-22 < 40 + $> \text{MCID}$), poprawę węchu, zmniejszenie współchorobowości (zdefiniowane jako osiągnięcie MCID dla testu specyficznego dla danej jednostki chorobowej). Spełnienie 4-5 kryteriów oznacza osiągnięcie dobrej-doskonałej odpowiedzi klinicznej, 2-3 umiarkowanej odpowiedzi klinicznej a 0-1 jej brak (EPOS-EUFOREA 2024).

Według wytycznych FDA w ocenie nowych terapii stosowanych w leczeniu PZZPzPN należy uwzględnić zarówno endoskopową ocenę polipów nosa jak i ocenę nasilenia objawów choroby. Miary te powinna być: zweryfikowane, zwalidowane i „fit-for-purpose” czyli odpowiednie do celu badania. Endoskopowa ocena polipów nosa (NPS, z ang. *nasal polyp score*) uznawana jest za obiektywną miarę stanu zaawansowania polipów nosa ocenianą przez lekarza podczas endoskopii. W badaniach klinicznych powszechnie stosuje się ocenę NPS w skali 0-4 (FDA 2023), którą opisano szczegółowo w rozdziale 2.3. FDA rekomenduje wykorzystanie miary PRO (z ang. *patient reported outcome*) w celu oceny objawów PZZPzPN z perspektywy pacjenta. W szczególności należy mierzyć nasilenie uczucia niedrożności nosa (*nasal congestion*), uznane za najczęstszy i najbardziej dokuczliwy objaw zgłaszany przez pacjentów. W ocenie stosuje się zwłaszcza skalę nasilenia objawu niedrożności nosa (NCS, z ang. *nasal congestion score*). Chociaż w ocenie NCS wykorzystuje się różne skale PRO to powszechnie stosowaną w badaniach klinicznych metodą jest czterostopniowa werbalna skala ocen (VRS, z ang. *verbal rating scale*), często punktowana od 0 do 3, gdzie 0 = brak objawów, a 3 = objawy ciężkie. Jak zaznaczono wykorzystanie dzienniczka elektronicznego może poprawić jakość danych, ponieważ zapisy są opatrzone znacznikiem czasu, można szybko zidentyfikować problemy z przestrzeganiem zaleceń, a także zastosować funkcję przypominania. Okres

odniesienia powinien być odpowiedni dla mierzonego pojęcia, na przykład odzwierciedlać największe nasilenie objawów w ciągu ostatnich 24 godzin (FDA 2023).

Podobnie istotne punkty kliniczne w ocenie chorych na PZZPzPN definiowali polscy eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT. Wskazywali oni, że w ocenie należy uwzględnić zmniejszenie polipów nosa wg NPS, poprawę węchu i smaku, poprawę jakości życia wg kwestionariusza SNOT-22 oraz zmniejszenie zapotrzebowania na ogólnoustrojowe glikokortykosteroidów (AOTMiT AWA 33/2024). Jednocześnie należy podkreślić, że kwestionariusz *Sinonasal Outcome Test-22* (SNOT-22) jest jednym z najczęściej wykorzystywanych narzędzi, zarówno w praktyce klinicznej, jak i badaniach naukowych (kwestionariusz ten opisano w rozdziale 2.7).

Tabela 25. Istotne punkty kliniczne w ocenie chorych na PZZPzPN zdefiniowane przez polskich ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT (AOTMiT AWA 33/2024).

Ekspert kliniczny	
prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk KK w dz. alergologii	• redukcja 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), • poprawa 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)
dr hab. n. med. Marcin Kurowski KW w dz. alergologii	• zmniejszenie dolegliwości nosowych wg kwestionariusza SNOT-22 (minimalna klinicznie istotna różnica to redukcja o 8,9 pkt), • ocena endoskopowa wg skali Lund i Kennedy'ego,
prof. dr hab. n. med. Marek Niedoszytko KW w dz. alergologii	• poprawa jakości życia wg kwestionariusza SNOT (minimalna klinicznie istotna różnica ≥ 9 pkt), • zmniejszenie polipów nosa wg NPS (obniżenie o 1 pkt lub więcej w skali NPS), • zmniejszenie dawek GKS doustnych ($< 50\%$).

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

- **Skala oceny polipów nosa (NPS, *Nasal Polyp Score*)** to suma punktacji określana na podstawie wielkości polipów dla prawego i lewego nozdrza (maksymalnie 8), oceniana w badaniu endoskopowym nosa. Łączna punktacja polipów nosa stanowiła sumę punktacji dla prawego i lewego nozdrza, przy czym punktacja dla każdego nozdrza mieści się w zakresie od 0 (brak polipów nosa) do 4 (duże polipy nosa powodujące całkowitą lub niemal całkowitą niedrożność jamy nosowej). Jest to skala wykorzystywana przy określaniu kryteriów włączenia do programu lekowego (NPS ≥ 5), jak i przy ocenie w nim skuteczności leczenia (oczekiwana redukcja wyniku o ≥ 1 pkt);

- **Skala nasilenia niedrożności nosa (NCS, ang. *Nasal Congestion Score*)** - obok obiektywnej oceny w badaniu endoskopowym pacjent może ocenić nasilenie niedrożności nosa w punktacji (zakres od 0 [brak niedrożności] do 3 [ciężka niedrożność]) oraz utratę węchu w skali od 0 (brak) do 3 – (ciężka);
- **Ocena węchu - test Identyfikacji zapachów Uniwersytetu Pensylwanii (UPSIT)**. Funkcję węchu można szczegółowo badać za pomocą tego ilościowego testu, w którym wykorzystuje się substancje zapachowe (odoranty) zamknięte w mikrokapsułkach. Są one uwalniane poprzez skrobanie nasyconych standaryzowanym zapachem pasków testowych. Do przeprowadzenia testu używa się czterech zestawów, z których każda zawiera po 10 substancji zapachowych. Uczestnicy badania proszeni są o zidentyfikowanie zapachu spośród 4 możliwości, nawet jeśli nie odczuwa żadnego zapachu. Wynik opiera się na liczbie prawidłowo zidentyfikowanych zapachów (zakres punktacji od 0 do 40);
- **Kwestionariusz Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22)** obejmuje 22 zagadnienia oceniając swoją istotą dla schorzeń nosa i zatok jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL). Zawiera on zgłaszane przez pacjenta problemy fizyczne, ograniczenia funkcjonalne oraz konsekwencje emocjonalne wynikające ze schorzeń nosowo-zatokowych. Nasilenie objawów i ich wpływ na funkcjonowanie w ciągu ostatnich 2 tygodni, zgłaszane przez pacjenta, oceniane są za pomocą 6-punktowej skali (od 0 – „żaden problem” do 5 – „problem tak duży, jak to tylko możliwe”). Całkowity wynik jest sumą punktów za poszczególne pozycje i mieści się w zakresie od 0 do 110 (wyższe wyniki wskazują na gorszy stan kliniczny). Dla zmiany wyniku indywidualnego pacjenta ustalono minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) na poziomie 8,90 punktu. Jest to także kwestionariusz wykorzystywany przy określaniu kryteriów włączenia do programu lekowego (≥ 40);, jak i przy ocenie w nim skuteczności leczenia (oczekiwana redukcja wyniku o $\geq 8,9$ pkt);
- **Ocena nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej i punktację w skali Lund–Mackay**, która ocenia zacienienie zatok (zakres od 0 do 24; wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie);
- **Konieczność leczenia operacyjnego polipów nosa**;
- **Konieczność stosowania glikokortykosteroidów systemowych** z powodu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa;
- **Ogólna ocena nasilenia objawów przez pacjenta** za pomocą skali **PGI-S (*Patient Global Impression of Severity*)** i ich zmiany – **PGI-C (*Patient Global Impression of Change*)**, a także **łącna ocena poszczególnych objawów** (zakres od 0 do 24; wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie). Skala PGI-S to narzędzie składające się z jednej pozycji, zaprojektowane w celu oceny przez

uczestnika badania ogólnego nasilenia objawów polipów nosa (NP) w momencie dokonywania oceny. Stosuje się w niej 6-punktową kategoryjną skalę odpowiedzi (od 0 – „Brak objawów” do 5 – „Bardzo ciężkie objawy”).

- **Europejski Kwestionariusz Jakości Życia (EQ-5D-5L, European *Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels*).** Kwestionariusz EQ-5D-5L służy do oceny 5 wymiarów: mobilności, samoopieki, wykonywania codziennych czynności, bólu/dolegliwości oraz lęku/depresji. Każdy wymiar posiada 5 poziomów odpowiedzi (brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy oraz skrajne problemy), które odzwierciedlają rosnący stopień nasilenia trudności. Uczestnik badania jest proszony o określenie swojego aktualnego stanu zdrowia poprzez wybranie najbardziej pasującego poziomu w każdym z pięciu wymiarów. Kwestionariusz zawiera również wizualną skalę analogową (VAS), na której uczestnik ocenia swój ogólny stan zdrowia w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia.
- **Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia SF-36 (*Short-Form 36-item Health Survey*)** – składa się z 36 pozycji samooceny, służący do oceny funkcjonalnego stanu zdrowia i samopoczucia. Odpowiedzi na 35 z 36 pozycji są wykorzystywane do obliczenia profilu wyników w 8 domenach funkcjonalnego stanu zdrowia i samopoczucia. Pozostała pozycja, określana jako „Zmiana stanu zdrowia”, prosi uczestników o ocenę ich aktualnego stanu zdrowia w porównaniu ze stanem sprzed roku i nie jest używana do obliczania wyników w poszczególnych domenach. Profil 8 domen składa się z następujących podskal: Funkcjonowanie fizyczne (PF, *Physical Functioning*); Ograniczenie pełnienia ról z powodu zdrowia fizycznego (RP, *Role Limitations due to Physical Health*); Ból fizyczny (BP, *Bodily Pain*); Ogólna percepcja zdrowia (GH, *General Health Perceptions*); Witalność (VT, *Vitality*); Funkcjonowanie społeczne (SF, *Social Functioning*); Ograniczenie pełnienia ról z powodu problemów emocjonalnych (RE, *Role Limitations due to Emotional Problems*); Zdrowie psychiczne (MH, *Mental Health*). Na podstawie wyników z podskal obliczane są sumaryczne wskaźniki dla składowej fizycznej (PCS) i psychicznej (MCS), które stanowią szerszą miarę fizycznego i psychicznego aspektu jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL).
- **Kwestionariusz Kontroli Astmy (ACQ-6)** – u pacjentów z uczestników z astmą / chorobą dróg oddechowych zaostrzaną przez aspirynę [AERD] / chorobą dróg oddechowych zaostrzaną przez NLPZ [NSAID-ERD]) – ze względu na współwystępowanie PZZPzPN z astmą, a także stosowanie ocenianych leków biologicznych w leczeniu ciężkiej astmy. Kwestionariusz Kontroli Astmy (ACQ-6) służy do oceny objawów astmy, takich jak: przebudzenia w nocy, objawy po przebudzeniu, ograniczenie aktywności, duszność, świszczący oddech oraz stosowanie krótko działających beta-agonistów. Uczestnicy są proszeni o ocenę poziomu kontroli astmy, pytania mają

jednakową wagę i są punktowane w skali od 0 (pełna kontrola) do 6 (całkowity brak kontroli). Końcowy wynik ACQ-6 to średnia arytmetyczna z uzyskanych odpowiedzi. Średni wynik $\leq 0,75$ wskazuje na astmę dobrze kontrolowaną; wynik w przedziale $> 0,75$ i $< 1,5$ wskazuje na astmę częściowo kontrolowaną, a wynik $\geq 1,5$ wskazuje na astmę niedostatecznie kontrolowaną. Indywidualne zmiany wyniku o co najmniej 0,5 punktu są uważane za klinicznie istotne.

- **Ocena czynności płuc w badaniu spirometrycznym** - objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (*prebronchodilator*) – wśród pacjentów z współistniejącą astmą.

Tak określony zestaw punktów końcowych jest spójny z wyznaczonymi przez klinicystów i wytyczne praktyki klinicznej celami leczenia.

W analizie bezpieczeństwa należy ocenić ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia. Ponadto, wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, EMA oraz FDA.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (*Atkins 2004*).

Tabela 26. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Skala oceny polipów nosa (NPS) w badaniu endoskopowym	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	• bezpośredni związek z głównym celem leczenia; • Kryterium rozpoczęcia leczenia i oceny odpowiedzi na leczenie • związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych;
Skala nasilenia niedrożności nosa (NCS) Ocena węchu Łączna ocena ciężkości objawów, ogólna ocena ciężkości objawów i ich zmiany	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	• bezpośredni związek z głównym celem leczenia; • subiektywna ocena nasilenia objawów przez pacjenta • związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Kwestionariusz Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia	Krytyczny	• bezpośredni związek z głównym celem leczenia; • Kryterium rozpoczęcia leczenia i oceny odpowiedzi na leczenie • PZZPzPN jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych
Ocena nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	• bezpośredni związek z głównym celem leczenia; • pomiar obiektywny • związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych;
Konieczność leczenia operacyjnego polipów nosa Konieczność stosowania glikokortykosteroidów systemowych	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	• bezpośredni związek z głównym celem leczenia; • zastosowanie tych procedur świadczy o braku kontroli choroby • związek z jakością życia – konieczność wykonania operacji oznacza pogorszenie objawów chorobowych; • związek z jakością życia – konieczność leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami oznacza pogorszenie objawów chorobowych
Ocena czasu do leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	• bezpośredni związek z głównym celem leczenia; • związek z jakością życia – konieczność leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami oznacza pogorszenie objawów chorobowych;
Kontrola astmy, czynność płuc wśród pacjentów z współistniejącą astmą	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	• bezpośredni związek z głównym celem leczenia wśród chorych z współistniejącą astmą; • związek z jakością życia;
Jakość życia w ocenie ogólnej (EQ-5D; SF-36)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	• PZZPzPN jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych • umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia;
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	• istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego TEZSPIRE™ w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins 2024).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 27. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- wiek ≥ 18 lat; - ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych: a) obustronne polipy nosa (potwierdzone badaniem endoskopowym) – wynik w skali NPS ≥ 5, b) wynik w skali SNOT-22 ≥ 40; - brak kontroli choroby stwierdzonej przez lekarza prowadzącego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub przeciwwskazania do ich zastosowania - co najmniej 1 zabieg (co najmniej 2 zabiegi- dotyczy porównania z mepolizumabem i dupilumabem) chirurgiczny zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym siatowia tylnego (zatoki siatowej tylnej)	- obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL - dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji (odnośnie cech zapalenia T2, wcześniejszego leczenia i nasilenia choroby) poszukując następnie jak najbardziej zbliżonych podgrup refundacyjnych (dotyczy także mepolizumabu i dupilumabu)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	udokumentowane w wywiadzie (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazania do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN potwierdzone zapalenie typu 2: tkankowa eozynofilia $\geq 10/\text{wpw}$ lub eozynofilia we krwi ≥ 150, lub IgE całkowite ≥ 100 (dotyczy porównania z mepolizumabem i dupilumabem)	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	tezepelumab + SoC podawany zgodnie z obowiązującym ChPL, w dawce 210 mg co 4 tyg.	tezepelumab podawany niezgodnie z obowiązującym ChPL
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	- dupilumab + SoC podawany zgodnie z obowiązującym ChPL, w dawce 300 mg co 2 tyg. – komparator w zakresie populacji, w której jest objęty finansowaniem w ramach programu lekowego - mepolizumab + SoC podawany zgodnie z obowiązującym ChPL, w dawce 100 mg raz na 4 tyg. – komparator w zakresie populacji, w której jest objęty finansowaniem w ramach programu lekowego - terapia standardowa (SoC) +/- placebo (PBO): glikokortykosteroidy donosowe i doraźnie ogólnoustrojowe – komparator główny w zakresie populacji nieobjętej obecnie finansowaniem w ramach programu lekowego (brak potwierdzonego zapalenia typu 2 i co najmniej dwa zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych zdefiniowane w programie lekowym lub tylko 1 zabieg chirurgiczny zatok przynosowych bez względu na obecność zapalenia T2)	dawkowanie niezgodnie z obowiązującym ChPL
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- skala oceny polipów nosa (NPS), w tym odpowiedź na leczenie w tej skali; - skala nasilenia niedrożności nosa (NCS); - ocena węchu- test identyfikacji zapachów Uniwersytetu Pensylwanii (UPSIT) - kwestionariusz Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22), w tym odpowiedź na leczenie w tej skali;	- ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• ocena nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej i punktację w skali Lund–Mackay’a; • konieczność leczenia operacyjnego polipów nosa; • konieczność stosowania glikokortykosteroidów systemowych; • ogólna ocena nasilenia objawów przez pacjenta za pomocą skali PGI-S i ich zmiany – PGI-C, a także łączna ocena poszczególnych objawów; • kwestionariusz kontroli astmy (ACQ-6) – przy współwystępującej astmie; • ocena czynności płuc w badaniu spirometrycznym- objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV1) – przy współwystępującej astmie; • jakość życia; • bezpieczeństwo	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	• Tezepelumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo • Porównanie pośrednie z dupilumabem i mepolizumabem: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną umożliwiające wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (SoC), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	• badania wczesnej, I/II fazy • badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne • opisy przypadków, serie przypadków • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego TEZSPIRE™ w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego TEZSPIRE™ w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego

przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego TEZSPIRE™ w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym TEZSPIRE™ jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego TEZSPIRE™ w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji dorosłych chorych na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu TEZSPIRE™. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstotliwości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont

czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 28. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych		
PTOChGSz/PTA 2023 (PTOChGSz-PTA 2023)	—		
American Academy of Otolaryngology-Head (AAOH) i Neck Surgery Foundation (NSF) 2025 (AAOH-NSF 2025, AAOH-NSF 2025a)	Siła sformułowań w zaleceniach wytycznych i wynikające z nich poziomy obowiązek		
	Definicja	Wynikający z niej obowiązek	
	Silna rekomendacja Silna rekomendacja oznacza, że korzyści z zalecanego postępowania wyraźnie przewyższają szkody (lub w przypadku silnej rekomendacji negatywnej – szkody wyraźnie przewyższają korzyści) i że jakość dowodów wspierających jest wysoka (stopień A lub B). W niektórych jasno określonych sytuacjach można formułować silne rekomendacje w oparciu o słabsze dowody, gdy uzyskanie dowodów wysokiej jakości jest niemożliwe, a przewidywane korzyści zdecydowanie przewyższają szkody.	Lekarze powinni stosować się do silnych rekomendacji, chyba że istnieje jasne i przekonujące uzasadnienie dla innego postępowania.	
	Rekomendacja Rekomendacja oznacza, że korzyści przewyższają szkody (lub w przypadku rekomendacji negatywnej – szkody przewyższają korzyści), ale jakość dowodów nie jest tak wysoka (stopień B lub C). W niektórych jasno określonych sytuacjach można formułować rekomendacje w oparciu o słabsze dowody, gdy uzyskanie dowodów wysokiej jakości jest niemożliwe, a przewidywane korzyści przewyższają szkody.	Lekarze powinni zasadniczo stosować się do takich rekomendacji, ale powinni być czujni wobec nowych informacji i wrażliwi na preferencje pacjentów.	
	Opcja Opcja oznacza, że jakość dowodów jest wątpliwa (stopień D) lub że dobrze przeprowadzone badania (stopień A, B lub C) a wykazują niewielką przewagę jednej metody nad drugą.	Lekarze powinni być elastyczni w podejmowaniu decyzji dotyczących odpowiedniej praktyki, choć mogą określać granice dla alternatywnych postępowań; preferencje pacjenta powinny mieć istotny wpływ.	

Organizacja, rok (źródło)

Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

- Stopnie zbiorczej siły dowodów

	Leczenie	Zagrożenia/szkody (<i>harm</i>)	Diagnostyka	Rokowanie
Stopień A – Poziom 1 OCEBM	Przegląd systematyczny ^a randomizowanych badań klinicznych.	Przegląd systematyczny ^a randomizowanych badań klinicznych, badań kliniczno-kontrolnych zagnieżdżonych lub badań obserwacyjnych z wyraźnym efektem.	Przegląd systematyczny ^a badań przekrojowych ze spójnie stosowanym standardem referencyjnym i zaślepieniem.	Przegląd systematyczny ^a badań kohortowych rozpoczynanych w punkcie początkowym choroby (<i>inception cohort studies</i>) ^b
Stopień B – Poziom 2 OCEBM	Randomizowane badania kliniczne lub badania obserwacyjne z wyraźnym efektem albo o wysokiej spójności dowodów.	Randomizowane badania kliniczne lub badania obserwacyjne z wyraźnym efektem albo o wysokiej spójności dowodów.	Badania przekrojowe ze spójnie stosowanym standardem referencyjnym i zaślepieniem.	Badania kohortowe rozpoczynane w punkcie początkowym choroby (<i>inception cohort studies</i>) ^b
Stopień C – Poziom 3–4 OCEBM	Badania nierandomizowane lub historycznie kontrolowane, w tym badania kliniczno-kontrolne i obserwacyjne.	Nierandomizowane badania kohortowe lub badania obserwacyjne (np. nadzór po rejestracji) z wystarczającą liczebnością, aby wykluczyć częste szkody; serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania historycznie kontrolowane.	Badania niekonsekutywne, kliniczno-kontrolne lub badania z niskiej jakości, niesamodzielnie lub niespójnie stosowanymi standardami referencyjnymi.	Badanie kohortowe, grupa kontrolna w badaniu randomizowanym, seria przypadków lub badania kliniczno-kontrolne; niskiej jakości badania kohortowe progностyczne.
Stopień D – Poziom 5 OCEBM		Opisy przypadków, rozumowanie oparte na mechanizmach biologicznych lub na podstawowych zasadach.		
Stopień X – nie dotyczy		Sytuacje wyjątkowe, w których nie można przeprowadzić badań weryfikujących, a istnieje wyraźna przewaga korzyści nad szkodami.		

OCEBM – Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

a) Przegląd systematyczny może zostać obniżony do poziomu B ze względu na ograniczenia badań, heterogeniczność lub brak precyzji.

b) Grupa osób zidentyfikowana do dalszego badania na wczesnym, jednolitym etapie przebiegu określonej choroby lub przed jej wystąpieniem.

Organizacja, rok (źródło)	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
<i>Konsensus ekspertów europejskich OverSEA Delphi Study 2025 (OverSEA 2025)</i>	- Wytyczne opracowane w oparciu o konsensusu Delphi. Komitet Naukowy, składający się z 11 ekspertów – w tym pulmonologów, alergologów) oraz otorynolaryngologów – opracował dwurundową ankietę. Do udziału zaproszono interdyscyplinarny panel 205 ekspertów z ośmiu krajów europejskich: Austrii, Belgii, Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii. Panel tworzyło 156 pulmonologów i 28 alergologów, posiadających duże doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężką astmą oraz współistniejącym przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP). W badaniu uczestniczyło również 21 otorynolaryngologów, którzy wnieśli istotny wkład w aspekty współpracy interdyscyplinarnej z pulmonologami. Dobór uczestników uwzględniał równowagę między specjalistami z poszczególnych krajów oraz między reprezentacją większych i mniejszych państw europejskich. Ekspertom spełniającym kryteria uczestnictwa przesłano drogą mailową zaproszenie zawierające informacje o badaniu oraz jego cele. Uczestnictwo było dobrowolne i anonimowe, a proces zgodny z europejskim rozporządzeniem o ochronie danych osobowych (RODO). Każda runda trwała około pięciu tygodni – pierwsza została przeprowadzona w marcu i kwietniu 2023 roku, a druga w maju i czerwcu 2023 roku. - Aby osiągnąć konsensus w odniesieniu do szeregu stwierdzeń zastosowano podejście iteracyjne, łączące metody jakościowe i ilościowe, zgodnie z wytycznymi ACCORD (<i>Accurate Consensus Reporting Document</i>). Dla tego badania nie zarejestrowano formalnego protokołu. Kwestionariusz obejmował trzy główne obszary: profil panelistów i charakterystyka pacjentów, aktualne strategie leczenia, zalecenia dotyczące oceny, terapii, monitorowania i podejścia multidyscyplinarnego. Ankieta została przeprowadzona online w dwóch rundach; materiały nie były wcześniej testowane w badaniu pilotażowym. W pierwszej rundzie uczestnicy indywidualnie oceniali swoje poparcie dla każdego stwierdzenia na 9-punktowej skali Likerta (1–3 = całkowicie się nie zgadzam; 4–6 = neutralnie; 7–9 = całkowicie się zgadzam). Konsensus zdefiniowano – na podstawie wcześniejszych badań Delphi – jako sytuację, w której co najmniej 70% uczestników całkowicie zgadzało się lub całkowicie nie zgadzało ze stwierdzeniem. Definicja ta została ustalona przez Komitet Naukowy, który sam nie brał udziału w głosowaniu. Anonimowość zapewniono poprzez przypisanie odpowiedziom numerów identyfikacyjnych i niewprowadzanie żadnych danych osobowych. Po pierwszej rundzie stwierdzenia, które nie osiągnęły wymaganej zgody, zostały przez Komitet Naukowy zrewidowane i doprecyzowane. W drugiej rundzie zaprezentowano jedynie zmodyfikowane stwierdzenia, które nie uzyskały konsensusu w pierwszej turze (te, które osiągnęły $\geq 70\%$ zgodności, zostały wykluczone z dalszego głosowania). Celem drugiej rundy było zwiększenie szans na osiągnięcie jednoznacznego konsensusu tam, gdzie wcześniej go nie uzyskano. Odpowiedzi analizowano ilościowo – wykorzystano statystyki opisowe do oceny rozkładu odpowiedzi oraz identyfikacji obszarów zgodności i rozbieżności. W przypadku odpowiedzi otwartych przeprowadzono analizę jakościową, choć nie stosowano sformalizowanych metod. Ostateczny poziom konsensusu dla każdego ze stwierdzeń został przedstawiony w wynikach.
EPOS/EUFOREA/ERS/ARS 2024 (EPOS-EUFOREA-ERS-ARS 2024)	–
EPOS/EUFOREA 2023 (EPOS-EUFOREA 2023)	–
POLINA 2023 (POLINA 2023)	Przy opracowywaniu przeglądu systematycznego z rekomendacjami zastosowano podejście iteracyjne, oparte na dowodach naukowych, z wykorzystaniem standardowej metody oceny jakości, zgodnie z wytycznymi <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i> oraz <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>.

Organizacja, rok (źródło)	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
	- Wytyczne POLINA zostały poddane zewnętrznej ocenie przez ekspertów <i>Institute for Health and Clinical Excellence</i> (INPECS). Celem tej oceny było, po pierwsze, sprawdzenie jakości naukowej dokumentu i jego rekomendacji, a po drugie – analiza struktury, treści i formy przedstawienia wytycznych. - Ocena ta została przeprowadzona za pomocą narzędzia AGREE II (<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>), które służy do oceny rzetelności metodologicznej oraz przejrzystości procesu opracowania dokumentu, a także wiarygodności zaleceń i możliwości ich wdrożenia. Dodatkowo wykorzystano instrument AGREE REX (<i>AGREE Recommendation Excellence</i>), skupiający się na potencjale implementacyjnym rekomendacji.
EUFOREA 2019/2021 (EUFOREA 2019, EUFOREA 2021)	–
ICAR-RS 2021 (ICAR-RS 2021)	Siła rekomendacji: A. rekomendacja oparta na prawidłowo zaprojektowanych badaniach RCT B. rekomendacja oparta na badaniach RCT z niewielkimi ograniczeniami, niepodważalnych spójnych dowodów z badań obserwacyjnych C. rekomendacja oparta na badaniach obserwacyjnych (badania kliniczno-kontrolne i kohortowe) D. rekomendacja oparta na opiniach ekspertów, opisach przypadków, pierwotnych rekomendacjach
EPOS 2020 (EPOS 2020)	Opis kategorii jakości dowodów naukowych - 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.

10.2 Opis komparatorów

10.2.1 Mepolizumab

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Nucala z dnia 27 czerwca 2024 r. (*ChPL Nucala 2024*).

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Tabela 29. Opis komparatora – mepolizumab.

Charakterystyka produktu leczniczego – Nucala (mepolizumab)				
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	GlaxoSmithKline Trading Services Limited 12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irlandia		
	Numerów pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu • EU/1/15/1043/003 1 wstrzykiwacz • EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) wstrzykiwacze (opakowanie zbiorcze) • EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) wstrzykiwaczy (opakowanie zbiorcze)	Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • EU/1/15/1043/005 1 ampułko-strzykawka • EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) ampułko-strzykawki (opakowanie zbiorcze) • EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) ampułko-strzykawek (opakowanie zbiorcze)	Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • EU/1/15/1043/009 1 ampułko-strzykawka • EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) ampułko-strzykawki (opakowanie zbiorcze)
	Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 grudnia 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 sierpnia 2020 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 27 czerwca 2024 r.		
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych		
	Kod ATC	R03DX09		
	Dostępne preparaty	Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce		
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u>		

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Charakterystyka produktu leczniczego – Nucala (mepolizumab)

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.

Właściwości farmakokinetyczne

Po podskórnym podawaniu pacjentom z astmą i CRSwNP, farmakokinetyka mepolizumabu była w przybliżeniu proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 12,5 mg do 250 mg. Ekspozycja ogólnoustrojowa po podskórnym podaniu mepolizumabu w dawce 300 mg była w przybliżeniu trzy razy większa od wartości uzyskanej po podaniu mepolizumabu w dawce 100 mg. Po podaniu pojedynczej podskórnej dawki 100 mg zdrowym ochotnikom, ekspozycja ogólnoustrojowa mepolizumabu była porównywalna pomiędzy formacjami.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu zdrowym ochotnikom lub pacjentom z astmą, mepolizumab był wolno wchłaniany z medianą czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynoszącą od 4 do 8 dni. Po jednokrotnym podaniu podskórnym w brzuch, udo lub ramię zdrowym ochotnikom, całkowita biodostępność mepolizumabu wynosiła odpowiednio 64%, 71% i 75%. U pacjentów z astmą całkowita biodostępność mepolizumabu podawanego podskórnie w ramię wahała się od 74 do 80%. Po podskórnym podaniu powtarzanym co 4 tygodnie, stan stacjonarny był osiągnięty w przybliżeniu z dwukrotną kumulacją.

Dystrybucja

Po jednokrotnym podaniu dożylnym u pacjentów z astmą, średnia objętość dystrybucji mepolizumabu wynosiła od 55 do 85 ml/kg.

Biotransformacja

Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, rozkładanym przez enzymy proteolityczne, które są rozmieszczone w całym organizmie i ich występowanie nie jest ograniczone tylko do tkanki wątrobowej.

Wydalenie

Po jednokrotnym podaniu dożylnym pacjentom z astmą, średni ogólnoustrojowy klirens (CL) wynosił od 1,9 do 3,3 ml/dobę/kg, ze średnim okresem półtrwania wynoszącym około 20 dni. Po podaniu podskórnym mepolizumabu, średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosił od 16 do 22 dni. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej szacowany klirens ogólnoustrojowy mepolizumabu wynosił 3,1 ml/dobę/kg.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat), we wszystkich badaniach klinicznych (N=90). Jednak na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, nie było żadnych oznak wpływu wieku na farmakokinetykę mepolizumabu w przedziale wiekowym od 12 do 82 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Charakterystyka produktu leczniczego – Nucala (mepolizumab)

Wskazanie

Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę mepolizumabu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z klirensem kreatyniny pomiędzy 50- 80 ml/min. Istnieją ograniczone dane u pacjentów z klirensem kreatyniny <50 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę mepolizumabu. Ponieważ mepolizumab jest rozkładany przez rozmieszczone w całym organizmie enzymy proteolityczne, których występowanie nie jest ograniczone tylko do tkanki wątrobowej, jest mało prawdopodobne, aby zmiany w czynności wątroby miały jakikolwiek wpływ na eliminację mepolizumabu.

Ciężka astma eozynofilowa

- Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową (patrz punkt 5.1 ChPL).

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP)

- Produkt leczniczy Nucala, wraz z kortykosteroidami donosowymi, wskazany jest jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim CRSwNP, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*, EGPA)

- Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA).

Zespół hipereozynofilowy (ang. *hypereosinophilic syndrome*, HES)

- Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym bez możliwości do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej (patrz punkt 5.1 ChPL).

Produkt leczniczy Nucala powinien być przepisywany przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej, CRSwNP, EGPA lub HES.

Dawkowanie**CRSwNP – Dorośli**

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.

Specjalne grupy pacjentów**Pacjenci w podeszłym wieku**

Dawkowanie i sposób podawania

Charakterystyka produktu leczniczego – Nucala (mepolizumab)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL). Zaburzenia czynności nerek i wątroby Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL).

CRSwNP u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

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

Sposób podawania**Produkt leczniczy Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu lub w ampułkostrzykawce**

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

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

Dzieciom w wieku od 6 do 11 lat, produkt leczniczy musi być podawany przez fachowy personel medyczny lub przeszkolonego opiekuna.

Do samodzielnego podawania zalecanymi miejscami wstrzyknąć są brzuch lub udo. Opiekun może również wstrzyknąć produkt leczniczy Nucala w górną część ramienia. W przypadku zastosowania dawek wymagających więcej niż jednego wstrzyknięcia zaleca się, aby miejsca wstrzyknięć były oddalone od siebie o co najmniej 5 cm.

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

Produkt leczniczy Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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

Produkt leczniczy Nucala musi być podawany przez fachowy personel medyczny lub przez opiekuna, jeśli lekarz stwierdzi, że jest to właściwe, a opiekun jest przeszkolony w zakresie technik wstrzykiwania.

Zalecanymi miejscami wstrzyknąć są górna część ramienia, brzuch lub udo.

Szczegółowe instrukcje dotyczące podskórnego podawania produktu leczniczego Nucala w ampułkostrzykawce znajdują się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**Zaostrzenia astmy**

Mepolizumabu nie należy stosować w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy. Podczas leczenia mogą wystąpić działania niepożądane związane z astmą lub zaostrzenia astmy. Pacjentów należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Nucala nasilą się objawy astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy zasięgnąć porady lekarskiej.

Charakterystyka produktu leczniczego – Nucala (mepolizumab)

Kortykosteroidy

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia mepolizumabem. Jeśli to konieczne, dawki kortykosteroidów należy zmniejszać stopniowo pod kontrolą lekarza.

Nadwrażliwość i reakcje związane z podawaniem

Po zastosowaniu mepolizumabu występowały ostre i opóźnione, ogólnoustrojowe reakcje, w tym reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja, po-krzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, skurcz oskrzeli, niedociśnienie). Reakcje te zazwyczaj występowały w ciągu kilku godzin od podania, ale w niektórych przypadkach ich wystąpienie było opóźnione (tj. zwykle w ciągu kilku dni). Reakcje te mogą wystąpić po raz pierwszy po długim czasie leczenia (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku reakcji nadwrażliwości należy rozpocząć odpowiednie leczenie wskazane klinicznie.

Zarażenia pasożytnicze

Eozynofilia może być elementem odpowiedzi immunologicznej na niektóre zarażenia pasożytami jelitowymi. U pacjentów z istniejącymi wcześniej zarażeniami pasożytami jelitowymi, przed rozpoczęciem leczenia, należy zastosować leczenie przeciwpasożytnicze. Jeśli pacjenci zarażą się pasożytami jelitowymi w czasie leczenia mepolizumabem i nie odpowiadają na leczenie przeciwpasożytnicze, należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym.

EGPA zagrażająca czynności narządów lub życia

Produkt leczniczy Nucala nie był badany u pacjentów z objawami EGPA zagrażającymi czynności narządów lub życiu (patrz punkt 4.2 ChPL).

HES zagrażający życiu

Produkt leczniczy Nucala nie był badany u pacjentów z zagrażającymi życiu objawami HES (patrz punkt 4.2 ChPL).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 100 mg, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora

Produkt leczniczy Nucala powinien być przepisywany przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej, CRSwNP, EGPA lub HES.

10.2.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Nucala jest finansowany w leczeniu PZZP w programie lekowego „*Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)*” (załącznik B.156 do MZ 17/09/2025).

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Tabela 30. Obecny sposób finansowania komparatora – mepolizumab.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dupilumabum	Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę	05909991341435	1230.0, Dupilumab	4523,08	4884,93	5178,02	5178,02	<1>B.44.; <2>B.124.; <3>B.156.	bezpłatny	0
Dupilumabum	Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	2 wstrzyk. po 2 ml	05909991490614	1230.0, Dupilumab	4523,08	4884,93	5178,02	5178,02	<1>B.44.; <2>B.124.; <3>B.156.	bezpłatny	0
Mepolizumabum	Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 ampułko-strzykawka	05909991407148	1167.0, Mepolizumab	3900,00	4212,00	4464,72	4464,72	<1>B.44.; <2>B.75.; <3>B.156.; <4>B.169.	bezpłatny	0
Mepolizumabum	Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 wstrzykiwacz	05909991407018	1167.0, Mepolizumab	3900,00	4212,00	4464,72	4464,72	<1>B.44.; <2>B.75.; <3>B.156.; <4>B.169.	bezpłatny	0

10.2.2 Dupilumab

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Dupixent z dnia 29 kwietnia 2025 r. (*ChPL Dupixent 2025*).

Tabela 31. Opis komparatora - dupilumab.

Charakterystyka produktu leczniczego – Dupixent (dupilumab)					
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu				
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce	Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu	Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce	Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

TEZSPIRE™ (tezepelumab) | w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Charakterystyka produktu leczniczego – Dupixent (dupilumab)				
Daty Grupa farmakoterapeutyczna Kod ATC Dostępne preparaty Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	• EU/1/17/1229/005, 1 ampułkostrzykawka • EU/1/17/1229/006, 2 ampułkostrzykawki • EU/1/17/1229/008, 6 (3 x 2) ampułko-strzykawek (opakowanie zbiorcze)	• EU/1/17/1229/017, 1 wstrzykiwacz • EU/1/17/1229/018, 2 wstrzykiwacze • EU/1/17/1229/020, 6 wstrzykiwaczy • EU/1/17/1229/026, 1 wstrzykiwacz • EU/1/17/1229/026, 2 wstrzykiwacze • EU/1/17/1229/028, 6 (3 x 2) wstrzykiwaczy (opakowanie zbiorcze)	• EU/1/17/1229/009, 1 ampułkostrzykawka • EU/1/17/1229/010, 2 ampułkostrzykawki • EU/1/17/1229/012, 6 (3 x 2) ampułko-strzykawek (opakowanie zbiorcze)	• EU/1/17/1229/013, 1 wstrzykiwacz • EU/1/17/1229/014, 2 wstrzykiwacze • EU/1/17/1229/016, 6 wstrzykiwaczy • EU/1/17/1229/023, 1 wstrzykiwacz • EU/1/17/1229/024, 2 wstrzykiwacze • EU/1/17/1229/025, 6 (3 x 2) wstrzykiwaczy (opakowanie zbiorcze)
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 26 września 2017 r.			
	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 września 2022 r.			
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 29 kwietnia 2025 r.			
	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyłączeniem kortykosteroidów			
	D11AH05			
	• Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu • Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu			
	Właściwości farmakodynamiczne			
	<u>Mechanizm działania</u>			
	Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4Rα/γc) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2,			

Charakterystyka produktu leczniczego – Dupixent (dupilumab)

takich jak atopowe zapalenie skóry, astma, PZZPzPN, ŚG, EZP i POChP. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u pacjentów zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka dupilumabu jest podobna u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą, PZZPzPN, ŚG, EZP i POChP.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnie (sc.) pojedynczej dawki 75-600 mg dupilumabu osobom dorosłym, mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia leku w surowicy (t_{max}) wynosiła 3–7 dni. Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji oszacowano, że bezwzględna biodostępność dupilumabu po podaniu podskórnym jest podobna u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą, PZZPzPN, EZP i POChP, w zakresie od 61% do 64%. Stężenia w stanie stacjonarnym uzyskano przed upływem 16 tygodni po podawaniu dawki początkowej 600 mg i dawki 300 mg co dwa tygodnie lub dawki 300 mg co dwa tygodnie bez dawki nasycającej. W badaniach klinicznych średnie stężenia minimalne ($\pm$ odchylenie standardowe, SD, ang. *standard deviation*) w stanie stacjonarnym wynosiły od $55,3 \pm 34,3$ mikrograma/ml do $81,5 \pm 43,9$ mikrograma/ml w przypadku stosowania dawki 300 mg podawanej Q2W, od $172 \pm 76,6$ mikrograma/ml do $195 \pm 71,7$ mikrograma/ml w przypadku stosowania dawki 300 mg podawanej QW oraz od $29,2 \pm 18,7$ do $36,5 \pm 22,2$ mikrograma/ml dla dawki 200 mg podawanej Q2W.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dupilumabu wynoszącą około 4,6 l oszacowano na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, co wskazuje na to, że dupilumab ulega dystrybucji przede wszystkim w układzie naczyniowym.

Metabolizm

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących metabolizmu, ponieważ dupilumab jest białkiem. Można spodziewać się, że dupilumab ulega rozkładowi na niewielkie peptydy i poszczególne aminokwasy.

Eliminacja

Eliminacja dupilumabu jest zależna od równoległych szlaków liniowych i nieliniowych. Jeśli dupilumab występuje w większych stężeniach, jego eliminacja następuje przede wszystkim w nieulegającym wysyceniu szlaku proteolitycznym, a w przypadku mniejszych stężeń dominuje eliminacja nieliniowa, powodując wysycenie IL-4R α , zależna od cząsteczki docelowej. Po ostatniej dawce podanej w stanie stacjonarnym wynoszącej 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W lub 200 mg Q4W dupilumabu, mediana czasu do zmniejszenia poniżej dolnej granicy wykrywalności, oszacowana na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, wynosiła 913 tygodni u dorosłych i młodzieży oraz jest około 1,5 razy i 2,5 razy dłuższa odpowiednio u dzieci w wieku od 6 do 11 lat oraz u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Liniowość lub nieliniowość

Z powodu nieliniowego klirensu ekspozycja na dupilumab wyrażona jako pole pod krzywą zmian stężenia w czasie zwiększa się wraz z dawką w sposób więcej niż proporcjonalny po pojedynczych dawkach podskórnych 75–600 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Charakterystyka produktu leczniczego – Dupixent (dupilumab)

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby płeć wywierała istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wśród 1539 pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, w tym pacjentów z atopowym zapaleniem skóry dłoni i stóp, otrzymujących dupilumab w badaniu fazy 2 ustalającym optymalny zakres dawek leku lub w kontrolowanych placebo badaniach fazy 3 łącznie 71 było w wieku 65 lub starszych. Mimo, że nie zaobserwowano różnicy pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności leczenia pomiędzy starszymi i młodszymi dorosłymi pacjentami z atopowym zapaleniem skóry, liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie jest wystarczająca do ustalenia, czy reagują oni na lek inaczej niż młodsze osoby. Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby wiek wywierał istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab. Należy jednak zauważyć, że analiza ta objęła jedynie 61 pacjentów w wieku ponad 65 lat. Spośród 1977 pacjentów z astmą poddanych działaniu dupilumabu, łącznie 240 pacjentów miało 65 lat lub więcej, a 39 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Skuteczność i bezpieczeństwo w tych grupach wiekowych były podobne jak w ogólnej populacji w badaniu. Tylko 79 pacjentów w wieku powyżej 65 lat z PZZPzPN było poddanych działaniu dupilumabu, w tym 11 pacjentów było w wieku 75 lat i starszych. Spośród 152 pacjentów z ŚG poddanych działaniu dupilumabu, łącznie 37 było w wieku 65 lat lub starszych. łącznie 8 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych. Skuteczność i bezpieczeństwo w tych grupach wiekowych były podobne jak w ogólnej populacji w badaniu. Tylko 2 pacjentów w wieku powyżej 65 lat z EZP było poddanych działaniu dupilumabu. Spośród 1872 pacjentów z POChP otrzymujących dupilumab, łącznie 1071 było w wieku 65 lub starszych, w tym 244 pacjentów było w wieku 75 lat i starszych. Skuteczność i bezpieczeństwo w tej grupie wiekowej były podobne do ogólnej populacji w badaniu.

Rasa

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby rasa wywierała istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab.

Zaburzenia czynności wątroby

Jako przeciwciało monoklonalne dupilumab nie powinien ulegać istotnej eliminacji przez wątrobę. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dupilumabu.

Zaburzenia czynności nerek

Jako przeciwciało monoklonalne dupilumab nie powinien ulegać istotnej eliminacji przez nerki. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę dupilumabu. W analizie farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek miały istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab. Są dostępne jedynie bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Masa ciała

Wartości minimalnego stężenia dupilumabu były mniejsze u pacjentów z większą masą ciała, co nie miało istotnego wpływu na skuteczność. W badaniach klinicznych tylko 6 pacjentów z PZZPzPN o masie ciała ≥ 130 kg było poddanych działaniu dupilumabu.

Dzieci i młodzież

- PZZPzPN

Charakterystyka produktu leczniczego – Dupixent (dupilumab)

Wskazanie

PZZPzPN zwykle nie występuje u dzieci. Farmakokinetyka dupilumabu u dzieci (<18 lat) z PZZPzPN nie była badana.

Atopowe zapalenie skóry*Dorośli i młodzież*

- Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat

- Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Astma*Dorośli i młodzież*

- Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), patrz punkt 5.1 ChPL, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów (wGKS) w dużych dawkach oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

- Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), patrz punkt 5.1 ChPL, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów (wGKS) w średnich lub dużych dawkach oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.

Przewlekłe zapalenie błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN)

- Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim PZZPzPN, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.

Świerzbiczka guzkowa (ŚG)

- Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej świerzbiczką guzkową (ŚG), którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Eozynofilowe zapalenie przełyku (EZP)

- Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 1 r.ż. i starszych, o masie ciała co najmniej 15 kg, u których leczenie nie zapewnia kontroli choroby, jest nietolerowane lub chorzy nie kwalifikują się do terapii standardowej (patrz punkt 5.1 ChPL).

Charakterystyka produktu leczniczego – Dupixent (dupilumab)

Dawkowanie i sposób podawania

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

- Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany u dorosłych jako uzupełniające leczenie podtrzymujące niekontrolowanej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) charakteryzującej się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi, w skojarzeniu z kortykosteroidem wziewnym (wGKS), długodziałającym beta2-mimetykiem (LABA) i długodziałającym antagonistą muskarynowym (LAMA) lub w skojarzeniu z LABA i LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni (patrz punkt 5.1 ChPL).

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu stanów, dla których wskazany jest dupilumab (patrz punkt 4.1 ChPL).

Dawkowanie**Przewlekłe zapalenie błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN)**

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 300 mg, a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie.

Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi po 24 tygodniach leczenia PZZPzPN. U niektórych pacjentów początkowa częściowa odpowiedź może ulec poprawie podczas dalszego leczenia trwającego dłużej niż 24 tygodnie.

Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki podawanej raz na tydzień, należy podać dawkę jak najszybciej, rozpoczynając od niej nowy schemat leczenia.

W razie pominięcia dawki podawanej co dwa tygodnie, należy wykonać wstrzyknięcie w ciągu 7 dni od terminu podania pominiętej dawki, a następnie wznowić pierwotny schemat leczenia u pacjenta. Jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy poczekać do terminu podania następnej dawki według pierwotnego schematu leczenia.

W razie pominięcia dawki podawanej co 4 tygodnie, należy wykonać wstrzyknięcie w ciągu 7 dni od terminu podania pominiętej dawki, a następnie wznowić pierwotny schemat leczenia u pacjenta. Jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy podać dawkę, rozpoczynając od niej nowy schemat leczenia.

Szczególne grupy pacjentów***Pacjenci w podeszłym wieku***

Nie jest zalecane dostosowywanie dawek u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL).

Masa ciała

Charakterystyka produktu leczniczego – Dupixent (dupilumab)

	Nie jest zalecane dostosowywanie dawek z uwzględnieniem masy ciała u pacjentów z astmą i EZP w wieku 12 lat i starszych lub u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry, PZZPzPN, ŚG lub POChP (patrz punkt 5.2 ChPL). <i>Dzieci i młodzież</i> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z PZZPzPN w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Sposób podawania Podanie podskórne Dupilumab we wstrzykiwaczu jest przeznaczony do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych. Dupilumab w ampułko-strzykawce jest przeznaczony do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 6 miesięcy i starszych. Dupilumab we wstrzykiwaczu nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci poniżej 2 roku życia. Dupilumab jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch, z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka. Jeżeli lek będzie podawany przez inną osobę, wstrzyknięcie można również wykonywać w ramię. Każda ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. W przypadku wskazań, które wymagają dawki początkowej 600 mg (patrz Dawkowanie w punkcie 4.2 ChPL), należy podawać dwa wstrzyknięcia po 300 mg kolejno w dwa różne miejsca wstrzyknięcia. Zaleca się zmieniać za każdym razem miejsce wstrzyknięcia. Dupilumabu nie należy wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są obecne zasinienia lub blizny. Pacjent może wstrzykiwać sobie dupilumab samodzielnie lub może go wstrzykiwać opiekun pacjenta, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Przed przystąpieniem do stosowania dupilumabu pacjenci i (lub) opiekunowie powinni zostać odpowiednio przeszkoleni w jego przygotowywaniu i podawaniu, zgodnie z punktem „Instrukcja użycia” na końcu ulotki dołączonej do opakowania. U dzieci w wieku 12 lat i starszych zaleca się podawanie dupilumabu przez osobę dorosłą lub pod jej nadzorem. U dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 roku życia dupilumab powinien być podawany przez opiekuna.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Identyfikowalność W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Nagłe zaostrzenia astmy lub POChP
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrych objawów lub nagłych zaostrzeń astmy lub POChP. Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego. Kortykosteroidy Nie należy nagle przerywać przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, miejscowych ani wziewnych po rozpoczęciu leczenia dupilumabem. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów, jeśli konieczne, powinno zostać przeprowadzone stopniowo i pod bezpośrednim nadzorem lekarza. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów może być związane z ogólnoustrojowymi objawami odstawienia i (lub) maskować stany uprzednio tłumione

Charakterystyka produktu leczniczego – Dupixent (dupilumab)

przez leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych może prowadzić do obniżenia wyników oznaczeń biomarkerów zapalenia typu 2. Należy to wziąć pod uwagę przy ustalaniu statusu zapalenia typu 2 u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy doustne (patrz punkt 5.1 ChPL).

Reakcje nadwrażliwości

Jeżeli wystąpi ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości (natychmiastowa lub opóźniona), podawanie dupilumabu należy natychmiast przerwać i rozpocząć właściwe leczenie. Opisywano przypadki reakcji anafilaktycznej, obrzęku naczynioruchowego i choroby posurowiczej/reakcji podobnych do choroby posurowiczej. Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy występowały od kilku minut do siedmiu dni po wstrzyknięciu dupilumabu (patrz punkt 4.8 ChPL).

Choroby eozynofilowe P

odczas stosowania dupilumabu u dorosłych pacjentów, którzy uczestniczyli w programie rozwoju astmy, zgłaszano przypadki eozynofilowego zapalenia płuc i przypadki zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem wielonaczyniowym (EGPA, ang. *Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis*). Podczas stosowania dupilumabu i placebo u dorosłych pacjentów z współistniejącą astmą, którzy uczestniczyli w programie rozwoju PZZPzPN, zgłaszano przypadki zapalenia naczyń odpowiadającemu EGPA. Lekarze powinni być wyczuleni na wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię u swoich pacjentów z eozynofilią. Pacjenci leczeni z powodu astmy mogą wykazywać ciężką eozynofilię układową, niekiedy z cechami klinicznymi eozynofilowego zapalenia płuc lub zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem wielonaczyniowym, które często są leczone kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Przypadki te zwykle, ale nie zawsze, mogą być związane ze zmniejszeniem dawki kortykosteroidów podawanych doustnie.

Zakażenie robakami pasożytniczymi

Pacjentów ze stwierdzonymi zakażeniami robakami pasożytniczymi wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Dupilumab może wpływać na odpowiedź immunologiczną na zakażenia robakami pasożytniczymi poprzez hamowanie przekazywania sygnałów za pośrednictwem IL-4/IL-13. Pacjentów z istniejącymi wcześniej zakażeniami robakami pasożytniczymi należy poddać leczeniu przed rozpoczęciem stosowania dupilumabu. Jeżeli zakażenie pojawi się u pacjentów w trakcie leczenia dupilumabem i nie zareagują na leczenie przeciwczerwaczne, stosowanie dupilumabu należy przerwać do chwili ustąpienia zakażenia. Zgłaszano przypadki owsicy u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które uczestniczyły w programie rozwoju astmy dziecięcej (patrz punkt 4.8 ChPL).

Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki

Podczas stosowania dupilumabu zgłaszano zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki, przede wszystkim u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Niektórzy pacjenci zgłaszali zaburzenia widzenia (np. niewyraźne widzenie) związane z zapaleniem spojówek lub zapaleniem rogówki (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy zalecić pacjentom, aby zgłaszali swojemu lekarzowi przypadki wystąpienia zaburzeń lub pogorszenia widzenia. U pacjentów leczonych dupilumabem, u których rozwinie się zapalenie spojówek nieustępujące po standardowym leczeniu lub wystąpią objawy wskazujące na zapalenie rogówki, należy wykonać odpowiednie badanie okulistyczne (patrz punkt 4.8 ChPL).

Pacjenci ze współistniejącą astmą

Pacjenci stosujący dupilumab ze współistniejącą astmą, nie powinni korygować ani zaprzestawać leczenia przeciwastmatycznego bez skonsultowania się z lekarzem. Pacjenci ze współistniejącą astmą powinni być poddani ścisłej obserwacji po odstawieniu dupilumabu.

Charakterystyka produktu leczniczego – Dupixent (dupilumab)

Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora	Szczepienia
	Należy unikać jednoczesnego podawania żywych i żywych atenuowanych szczepionek z dupilumabem, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności takiego postępowania. Zaleca się, aby pacjenci zostali poddani wszystkim szczepieniom z użyciem szczepionek żywych i żywych atenuowanych, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi szczepień przed leczeniem dupilumabem. Nie są dostępne dane kliniczne, które mogłyby stanowić podstawę bardziej szczegółowych wytycznych dotyczących podawania żywych lub żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych dupilumabem. Oceniono odpowiedź immunologiczną na szczepionkę TdaP i polisacharydową szczepionkę przeciw meningokokom (patrz punkt 4.5 ChPL).
	Zawartość sodu
	Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej dawce 300 mg, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.
	Polisorbat 80 (E433)
	Ten lek zawiera 4 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 300 mg (2 ml). Polisorbat może powodować reakcje alergiczne.
	Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu stanów, dla których wskazany jest dupilumab (patrz punkt 4.1 ChPL).

10.2.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Dupixent jest finansowany w leczeniu PZZP w programu lekowego „*Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)*” (załącznik B.156 do MZ 17/09/2025).

Tabela 32. Obecny sposób finansowania komparatora – dupilumab.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dupilumabum	Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę	05909991341435	1230.0, Dupilumab	4523,08	4884,93	5178,02	5178,02	<1>B.44.; <2>B.124.; <3>B.156.	bezpłatny	0
Dupilumabum	Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	2 wstrzyk. po 2 ml	05909991490614	1230.0, Dupilumab	4523,08	4884,93	5178,02	5178,02	<1>B.44.; <2>B.124.; <3>B.156.	bezpłatny	0

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

10.2.3 SoC

10.2.3.1 Glikokortykosteroidy donosowe

10.2.3.1.1 Flutykazon

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Flixonase z dnia 27 stycznia 2025 r. (*ChPL Flixonase 2025*).

Tabela 33. Opis komparatora – flutykazon.

Charakterystyka produktu leczniczego – Flixonase (flutykazon)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	GlaxoSmithKline Trading Services Limited 12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 D24 YK11 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	R/2948
	Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 13 stycznia 1994 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03 sierpnia 2012 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 27 stycznia 2025 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w chorobach nosa, kortykosteroidy.
	Kod ATC	R01AD08
	Dostępne preparaty	Flixonase, 50 µg/dawkę, aerozol do nosa, zawiesina

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Charakterystyka produktu leczniczego – Flixonase (flutykazon)

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Flutykazonu propionian jest glikokortykosteroidem wykazującym silne miejscowe działanie przeciwzapalne po podaniu na błonę śluzową nosa. Podawany donosowo flutykazonu propionian powoduje niewielkie zahamowanie lub nie hamuje osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Po miejscowym zastosowaniu flutykazonu propionianu (200 µg/dobę) na błonę śluzową nosa nie stwierdzono w porównaniu do placebo znamiennych zmian stężenia kortyzolu w osoczu w ciągu 24 godzin, wyrażonego wielkością pola powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia kortyzolu w osoczu od czasu (proporcja 1,01; 90%CI 0,9-1,14). Właściwości farmakokinetyczne Wchłanianie: Po podaniu do nosa flutykazonu propionianu (200 µg/dobę) maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym nie było wykrywalne (<0,01ng/ml) u większości badanych osób. Zaobserwowane największe c_{max} (stężenie maksymalne) w osoczu wynosiło 0,017 ng/ml. Bezpośrednie wchłanianie przez błonę śluzową nosa jest pomijalne z powodu słabej rozpuszczalności w wodzie, a większość leku jest ostatecznie połykana. W przypadku podania doustnego ogólnoustrojowa ekspozycja jest mniejsza niż 1% z powodu wchłaniania w niewielkim stopniu i metabolizmu pierwszego przejścia. Dlatego też całkowite wchłanianie do krążenia ogólnego, na które składa się wchłanianie przez błonę śluzową nosa i wchłanianie z przewodu pokarmowego połkniętej części dawki, jest pomijalne. Dystrybucja: Flutykazonu propionian ma dużą objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (około 318 l). Lek wiąże się z białkami osocza w umiarkowanie dużym stopniu (91%). Metabolizm: Flutykazonu propionian jest szybko usuwany z krwiobiegu, głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego do nieaktywnej pochodnej karboksylowej. Reakcja ta jest katalizowana przez izoenzym CYP3A4. Połknięta część dawki flutykazonu propionianu ulega w dużym stopniu metabolizmowi pierwszego przejścia. Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol i rytonawir), ze względu na możliwość zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazonu propionian. Eliminacja: Eliminacja flutykazonu propionianu po podaniu dożylnym jest liniowa w zakresie dawek 250-1000 µg i charakteryzuje się dużym klirensiem osoczym (Cl = 1,1 l/min). Maksymalne stężenie w osoczu zmniejsza się o około 98% w ciągu 3-4 godzin. Po okresie półtrwania wynoszącym 7,8 godzin obserwowano już tylko małe stężenie leku w osoczu. Klirens nerkowy flutykazonu propionianu jest pomijalny (<0,2%), mniej niż 5% dawki wydalone jest w postaci pochodnej karboksylowej. Główną drogą eliminacji jest wydalanie flutykazonu propionianu z żółcią.
Wskazanie	• Zapobieganie i leczenie alergicznego, sezonowego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym kataru siennego) oraz całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa. • Objawowe leczenie polipów nosa.
Dawkowanie i sposób podawania	Produkt leczniczy Flixonase, aerozol do nosa jest przeznaczony wyłącznie do stosowania do nosa. Podstawowym warunkiem skuteczności leku jest jego regularne stosowanie. Należy poinformować pacjenta o braku natychmiastowego działania leczniczego. Pełne działanie lecznicze występuje po 3-4 dniach regularnego stosowania w przypadku leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub po kilku tygodniach w przypadku leczenia polipów nosa. Należy unikać kontaktu leku z oczami.

Charakterystyka produktu leczniczego – Flixonase (flutykazon)

Dawkowanie**Objawowe leczenie polipów nosa:***Dorośli*

Leczenie początkowe: Dwie dawki aerozolu do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę (rano i wieczorem) przez jeden do dwóch miesięcy. Konieczność leczenia zalecaną dawką leku w drugim miesiącu należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia. Nie należy podawać więcej niż cztery dawki do każdego otworu nosowego na dobę.

Leczenie podtrzymujące: Dwie dawki aerozolu do każdego otworu nosowego raz na dobę. Nie należy podawać więcej niż dwie dawki do każdego otworu nosowego na dobę. Konieczność leczenia przez okres dłuższy niż trzy miesiące należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta.

Dzieci i młodzież

Stosowanie flutykazonu propionianu w leczeniu polipów nosa u dzieci i młodzieży nie jest zalecane z powodu braku wystarczających danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawkowanie jak u dorosłych.

Sposób podawania

Instrukcja stosowania produktu leczniczego Flixonase, aerozol do nosa, patrz punkt 6.6 ChPL.

- Nadwrażliwość na flutykazonu propionian lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

Zakażenie miejscowe: Zakażenie górnych dróg oddechowych należy odpowiednio leczyć, jednak nie stanowi ono szczególnego przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego Flixonase, aerozol do nosa.

Podczas zmiany leczenia glikokortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym na leczenie miejscowe produktem leczniczym Flixonase, aerozol do nosa konieczna jest ostrożność, szczególnie w razie podejrzenia niewydolności kory nadnerczy.

W okresie po wprowadzeniu do obrotu, donoszono o występowaniu klinicznie istotnych interakcji u pacjentów otrzymujących flutykazonu propionian i rytonawir, co prowadziło do wystąpienia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania flutykazonu propionianu z rytonawirem, chyba że potencjalna korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów. Podczas jednoczesnego stosowania flutykazonu propionianu z innymi silnymi inhibitorami CYP3A również istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.5 ChPL).

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania kortykosteroidów donosowych, szczególnie jeśli stosowane są duże dawki przez długi okres. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego stosowania kortykosteroidów. Działania te mogą być różne u poszczególnych pacjentów oraz mogą się różnić w zależności od preparatu kortykosteroidu. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży i rzadziej,

Przeciwwskazania**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Charakterystyka produktu leczniczego – Flixonase (flutykazon)

szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci).

Długotrwałe stosowanie donosowo kortykosteroidów w dawkach większych niż zalecane może spowodować istotne klinicznie zahamowanie czynności kory nadnerczy. W przypadku stwierdzenia stosowania dawek większych niż zalecane należy rozważyć dodatkowe podanie kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo w okresie narażenia na stres lub przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

Pełne działanie lecznicze produktu leczniczego Flixonase, aerozol do nosa może wystąpić dopiero po kilku dniach stosowania w przypadku leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub po kilku tygodniach w przypadku leczenia polipów nosa.

Flixonase, aerozol do nosa jest skuteczny w większości przypadków sezonowego, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, jednak po ekspozycji na bardzo duże stężenie alergenu może być konieczne zastosowanie dodatkowo innych leków.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza, którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Donoszono o przypadkach zahamowania wzrostu u dzieci otrzymujących donosowo kortykosteroidy w dawkach zarejestrowanych. Zaleca się, aby w czasie długotrwałego leczenia donosowym kortykosteroidem regularnie kontrolować wzrost u dzieci. Jeżeli stwierdza się spowolnienie wzrostu, należy zweryfikować leczenie i zmniejszyć dawkę kortykosteroidu stosowanego donosowo do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów choroby. Należy również rozważyć konsultację lekarza specjalisty.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 0,02 mg chlorku benzalkoniowego w każdej dawce. Chlorek benzalkoniowy może powodować podrażnienie lub obrzęk wewnątrz nosa, zwłaszcza jeżeli jest stosowany przez długi czas. Chlorek benzalkoniowy może także powodować sapanie lub zaburzenia oddechowe (skurcz oskrzeli), zwłaszcza u pacjentów z astmą.

Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora

10.2.3.1.2 Mometazon

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Nasometin z dnia 28 stycznia 2020 r. (*ChPL Nasometin 2020*).

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Tabela 34. Opis komparatora – mometazon.

Charakterystyka produktu leczniczego – Nasometin (mometazon)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Austria
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 20794
	Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 12.12.2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.07.2018 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 28.01.2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki zmniejszające przekrwienie i inne preparaty donosowe stosowane miejscowo, kortykosteroidy
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Kod ATC	R01AD09
	Dostępne preparaty	Nasometin, 50 mikrogramów/dawkę odmierzoną, aerozol do nosa, zawiesina
	Właściwości farmakodynamiczne	<u>Mechanizm działania</u> Mometazonu furoinian jest glikokortykosteroidem do stosowania miejscowego, wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne po podaniu w dawkach, które nie mają działania ogólnoustrojowego. Istnieje prawdopodobieństwo, że główny mechanizm działania przeciwalergicznego i przeciwzapalnego mometazonu furoinianu polega na jego zdolności do hamowania uwalniania mediatorów reakcji alergicznych. U pacjentów z alergią mometazonu furoinian znacząco hamuje uwalnianie leukotrienów z leukocytów. Wykazano, że w kulturach komórkowych mometazonu furoinian silnie hamuje syntezę i uwalnianie IL-1, IL-5, IL-6 i TNF-alfa. Jest również silnym inhibitorem wytwarzania leukotrienów. Ponadto jest bardzo silnym inhibitorem wytwarzania cytokin Th2, IL-4, IL-5 przez ludzkie komórki T CD4+.
	Wskazanie	<u>Właściwości farmakokinetyczne</u> <u>Wchłanianie</u> Biodostępność ogólnoustrojową mometazonu furoinianu w osoczu podawanego do nosa w postaci wodnego aerozolu określono na <1% z zastosowaniem czułej metody oznaczania z dolną granicą detekcji 0,25 pg/ml. Dystrybucja Nie dotyczy, gdyż mometazon podany do nosa jest słabo wchłaniany. Metabolizm Niewielka ilość, która może zostać połknięta i wchłonięta, podlega znacznemu metabolizmowi pierwszego przejścia przez wątrobę. Wydalanie Wchłonięty mometazonu furoinian podlega znacznemu metabolizmowi, a metabolity są wydalane w moczu i żółci. Aerozol do nosa Nasometin wskazany jest w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych.

Charakterystyka produktu leczniczego – Nasometin (mometazon)	
Dawkowanie i sposób podawania	Aerozol do nosa Nasometin jest wskazany w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat. Po wstępnym sprawdzeniu pompki w butelce z produktem Nasometin, każde rozpylenie dostarcza około 100 mg zawiesiny mometazonu furoinianu jednowodnego, co odpowiada 50 mikrogramom mometazonu furoinianu Dawkowanie <u>Polipy nosa</u> Zwykle zalecaną początkową dawką są dwa rozpylenia (50 mikrogramów na rozpylenie) do każdego otworu nosowego raz na dobę (całkowita dawka 200 mikrogramów). Jeśli po 5 do 6 tygodni leczenia objawy nie zmniejszą się wystarczająco, dawkę dobową można zwiększyć do dwóch rozpyleń do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę (całkowita dawka 400 mikrogramów). Po uzyskaniu skutecznej kontroli objawów dawkę należy zmniejszyć do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej. Jeśli po upływie 5-6 tygodni stosowania produktu dwa razy na dobę nie obserwuje się poprawy, należy ponownie ocenić stan pacjenta i zweryfikować strategię leczenia. Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mometazonu furoinianu w leczeniu polipów nosa trwały cztery miesiące. Dzieci i młodzież <u>Polipy nosa</u> Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Nasometin w aerozolu do nosa u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Sposób podawania Przed podaniem pierwszej dawki należy dokładnie wstrząsnąć butelką i 10-krotnie rozpylić produkt (aż do uzyskania jednorodnego aerozolu) w celu wstępnego sprawdzenia pompki. Jeśli pompka nie była używana przez co najmniej 14 dni, przed kolejnym użyciem należy ją najpierw sprawdzić przez dwukrotne rozpylenie produktu, do uzyskania jednorodnego aerozolu. Przed każdym użyciem należy wstrząsnąć butelką. Butelkę należy wyrzucić po wykorzystaniu wszystkich dawek lub w ciągu 2 miesięcy od pierwszego użycia.
	- Nadwrażliwość na substancję czynną (mometazonu furoinian) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. - Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z nieleczonym miejscowym zakażeniem błony śluzowej nosa, takim jak opryszczka. - Donosowych kortykosteroidów nie należy stosować u pacjentów po niedawno przebytym zabiegu chirurgicznym nosa lub urazie nosa (do czasu pełnego wyleczenia) ze względu na hamujące gojenie się ran działanie kortykosteroidów.
	Zahamowanie układu odpornościowego Produkt Nasometin należy stosować ostrożnie (jeśli w ogóle) u pacjentów z czynną gruźlicą lub nieaktywnymi gruźliczymi zakażeniami dróg oddechowych, z nieleczonymi zakażeniami grzybiczymi, bakteryjnymi lub ogólnymi zakażeniami wirusowymi. Pacjentów otrzymujących kortykosteroidy, u których możliwe jest zahamowanie układu odpornościowego, należy poinformować o ryzyku narażenia na niektóre zakażenia (tj. ospa wietrzna, odra) i o konieczności zasięgnięcia porady lekarza w razie kontaktu z nimi.
	Miejscowe działanie na nos
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	

Charakterystyka produktu leczniczego – Nasometin (mometazon)

W badaniu, w którym pacjentom z całorocznym zapaleniem błony śluzowej nosa podawano mometazonu furoinian, po 12 miesiącach leczenia nie obserwowano zaniku błony śluzowej nosa i stwierdzono tendencję do przywracania przez mometazonu furoinian obrazu błony śluzowej nosa do prawidłowego fenotypu histologicznego. Mimo to u pacjentów stosujących Nasometin w aerozolu do nosa przez co najmniej kilka miesięcy należy okresowo badać w celu wykrycia możliwych zmian w błonie śluzowej nosa. W razie rozwoju miejscowego grzybiczego zakażenia błony śluzowej nosa lub gardła, może być konieczne przerwanie leczenia produktem Nasometin lub wdrożenie odpowiedniego leczenia. Utrzymujące się podrażnienie błony śluzowej nosogardzieli może być wskazaniem do zaprzestania stosowania produktu Nasometin w aerozolu do nosa. Nie zaleca się stosowania produktu Nasometin u pacjentów z perforacją przegrody nosowej (patrz punkt 4.8 ChPL). W badaniach klinicznych krwawienie z nosa (na ogół ustępujące samoistnie i o niewielkim nasileniu) występowało częściej niż po zastosowaniu placebo (patrz punkt 4.8 ChPL).

Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów

Kortykosteroidy podawane do nosa, zwłaszcza stosowane w dużych dawkach przez dłuższy czas, mogą powodować działania ogólnoustrojowe. Wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż po zastosowaniu kortykosteroidów doustnych. Działania te mogą być różne u poszczególnych pacjentów i po podaniu różnych produktów leczniczych zawierających kortykosteroidy. Do możliwych działań ogólnoustrojowych należy zespół Cushinga, wystąpienie cech cushingoidalnych, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienie wzrastania u dzieci i młodzieży, zaćma, jaskra oraz znacznie rzadziej zaburzenia psychiczne lub behawioralne, w tym nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (zwłaszcza u dzieci). Po donosowym stosowaniu kortykosteroidów notowano przypadki zwiększenia ciśnienia śródgałkowego (patrz punkt 4.8 ChPL). Szczególnej uwagi wymagają pacjenci, u których zmieniono długotrwale stosowane kortykosteroidy o działaniu ogólnym na Nasometin. Odstawienie kortykosteroidów o działaniu ogólnym u takich pacjentów może spowodować niewydolność kory nadnerczy trwającą kilka miesięcy, aż do przywrócenia czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (oś HPA). Jeśli u tych pacjentów mimo złagodzenia objawów ze strony nosa wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności nadnerczy lub objawy odstawienia (np. bóle stawów i (lub) mięśni, zmęczenie, a w początkowym okresie depresja), należy wznowić podawanie kortykosteroidów o działaniu ogólnym i zastosować inne sposoby leczenia oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. Zmiana leczenia może również ujawnić istniejące wcześniej choroby alergiczne, takie jak alergiczne zapalenie spojówek i wyprysk, uprzednio maskowane przez leczenie ogólnie działającymi kortykosteroidami. Stosowanie większych niż zalecane dawek może spowodować istotne klinicznie zahamowanie czynności nadnerczy. Jeśli pewne jest, że pacjent stosuje dawki większe od zaleconych, należy rozważyć zastosowanie dodatkowych kortykosteroidów o działaniu ogólnym w okresie stresu lub w razie planowej operacji.

Polipy nosa

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności mometazonu furoinianu w aerozolu do nosa w leczeniu jednostronnych polipów nosa, polipów związanych z mukowiscydozą lub polipów całkowicie zamykających jamę nosową. Jednostronne polipy o dziwnym lub nieregularnym kształcie, zwłaszcza owrzodzone lub krwawiące, należy poddać dalszemu badaniu.

Wpływ na wzrastanie dzieci i młodzieży

Zaleca się regularną kontrolę wzrostu u dzieci leczonych długotrwale kortykosteroidami podawanymi do nosa. Jeśli wzrastanie jest spowolnione, należy ponownie ocenić leczenie w celu zmniejszenia (jeśli to możliwe) dawki stosowanego kortykosteroidu do najmniejszej dawki skutecznie łagodzącej objawy. Należy również rozważyć skierowanie pacjenta do pediatry.

Objawy niedotyczące nosa

Charakterystyka produktu leczniczego – Nasometin (mometazon)

Wprawdzie u większości pacjentów aerozol do nosa Nasometin pozwoli na kontrolowanie objawów dotyczących nosa, ale jednoczesne stosowanie odpowiedniej dodatkowej terapii może także spowodować złagodzenie innych objawów, zwłaszcza ocznych.

Zaburzenia widzenia

Podczas miejscowego lub ogólnego stosowania kortykosteroidów mogą występować zaburzenia widzenia. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu oceny możliwych przyczyn, takich jak zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, np. retinopatia surowicza środkowa (ang. *central serous chorioretinopathy*, CSCR), które zgłaszano po ogólnym lub miejscowym zastosowaniu kortykosteroidów. Nasometin zawiera benzalkoniowy chlorek. Ten produkt leczniczy zawiera 20 mikrogramów chlorku benzalkoniowego na dawkę. Długotrwałe stosowanie chlorku benzalkoniowego może spowodować obrzęk błony śluzowej nosa.

Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora

-

10.2.3.1.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Sposób finansowania glikokortykosteroidów donosowych stosowanych w leczeniu PZZP omówiono w rozdziale 2.8.3 oraz załączniku 10.3.

10.2.3.2 Glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe

10.2.3.2.1 Deksametazon

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Dexamethasone Krka z dnia 25 kwietnia 2022 r. (*ChPL Dexamethasone Krka 2022*).

Tabela 35. Opis komparatora – deksametazon.

Charakterystyka produktu leczniczego – Dexamethasone Krka (deksametazon)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu Daty Grupa farmakoterapeutyczna Kod ATC Dostępne preparaty
	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia Dexamethasone Krka, 4 mg: 23488 Dexamethasone Krka, 8 mg: 23489 Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 13.10.2016 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.10.2021 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 25 kwietnia 2022 r. Kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, glikokortykosteroidy H02AB02 - Dexamethasone Krka, 4 mg, tabletki - Dexamethasone Krka, 8 mg, tabletki Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u> Deksametazon jest bardzo silnym glikokortykosteroidem o długim okresie działania i pomijalnym efekcie zatrzymywania sodu w organizmie, w związku z czym jest szczególnie użyteczny u pacjentów z niewydolnością serca i nadciśnieniem. Jego działanie przeciwzapalne jest 7 razy silniejsze niż prednizolonu, a ponadto, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, deksametazon wykazuje działanie antyalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	

Charakterystyka produktu leczniczego – Dexamethasone Krka (deksametazon)

Deksametazon charakteryzuje się biologicznym okresem półtrwania wynoszącym 36-54 godzin i dlatego nadaje się do stosowania w leczeniu chorób, w przypadku których wymagane jest ciągłe działanie glikokortykosteroidu.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Deksametazon jest dobrze wchłaniany w formie doustnej; najwyższe stężenie w osoczu następuje między pierwszą a drugą godziną po spożyciu i charakteryzuje się wysoką zmiennością między pacjentami. Średni okres półtrwania w osoczu wynosi $3,6 \pm 0,9$ godziny. Deksametazon wiąże się (w około 77%) z białkami osocza, głównie albuminami. Proporcja wiązania deksametazonu z białkami, inaczej niż w przypadku kortyzolu, praktycznie nie ulega zmianom w miarę wzrostu stężenia steroidów. Kortykosteroidy są szybko rozprowadzane do wszystkich tkanek ciała. Przedostają się przez łożysko i mogą w niewielkich ilościach przenikać do mleka matki.

Metabolizm

Deksametazon jest metabolizowany głównie w wątrobie, ale również w nerkach.

Eliminacja

Deksametazon i produkty przemiany są wydalone z moczem.

Wskazanie

- Choroby neurologiczne: Obrzęk mózgu (wyłącznie z objawami zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego potwierdzonego badaniem przy użyciu tomografii komputerowej) wywołany guzem mózgu, interwencją neurochirurgiczną, ropniem mózgu.
- Choroby płuc i dróg oddechowych: Zaostrzenie objawów astmy w przypadkach, w których właściwe jest użycie kortykosteroidów doustnych (OCS – ang. oral corticosteroids), krup.
- Choroby dermatologiczne: Początkowy etap leczenia rozległych, poważnych, ostrych chorób skóry wrażliwych na działanie glikokortykosteroidów, np. erytrodermia (złuszczające zapalenie skóry), pęcherzyca zwykła.
- Zaburzenia autoimmunologiczne i choroby reumatyczne
 - Początkowy etap leczenia chorób autoimmunologicznych, takich jak układowy toczень rumieniowaty.
 - Fazy aktywne układowych zapaleń naczyń, takich jak guzkowe zapalenie tętnic (czas trwania terapii powinien być ograniczony do dwóch tygodni w przypadkach współtowarzyszącego pozytywnego wyniku badania serologicznego wirusowego zapalenia wątroby typu B).
 - Poważny, postępujący przebieg aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów, np. szybko postępujące destrukcyjne formy choroby i (lub) objawy pozastawowe.
 - Poważny układowy przebieg młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (choroba Still).
- Choroby hematologiczne: Idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych.
- Choroby zakaźne: Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wyłącznie w połączeniu z terapią przeciwniekcyjną.

Dexamethasone Krka, 4 mg, tabletki

Charakterystyka produktu leczniczego – Dexamethasone Krka (deksametazon)

- Produkt leczniczy Dexamethasone Krka jest wskazany w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg), wymagających tlenoterapii.
- Choroby onkologiczne:
 - Opieka paliatywna w chorobach nowotworowych.
 - Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciw-wymiotnymi.
 - Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami.
- Inne choroby: Profilaktyka i leczenie wymiotów pooperacyjnych, w ramach terapii przeciwwymiotnej.

Dawkowanie

Deksametazon jest zwykle podawany w dawkach od 0,5 mg do 10 mg na dobę, w zależności od leczonej choroby. W poważniejszych stanach chorobowych konieczne może być stosowanie dawek powyżej 10 mg na dobę. Dawka powinna być ustalana w zależności od reakcji indywidualnych pacjentów oraz nasilenia choroby. W celu zminimalizowania skutków ubocznych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, wskazane jest stosowanie następujących dawek:

Wymienione poniżej zalecenia dotyczące dawkowania mają wyłącznie charakter informacyjny. Początkowe i dobowe dawki należy zawsze określić w oparciu o reakcję indywidualną pacjentów oraz nasilenie choroby.

Ostra astma: dorośli: 16 mg na dobę przez dwa dni; dzieci: 0,6 mg na kilogram masy ciała przez jeden do dwóch dni.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci poddawani regularnym hemodializom mogą wykazywać zwiększony klirens leku w procesie dializy i wobec tego wymagają odpowiedniego dostosowania dawki steroidu.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z poważną chorobą wątroby konieczne może być odpowiednie dostosowanie dawki. U pacjentów z poważną niewydolnością wątroby biologiczne działanie deksametazonu może być spotęgowane przez wolniejszy metabolizm (wydłużony okres półtrwania w osoczu) oraz hipoalbuminemię (zwiększone stężenie niezwiązanego leku w osoczu), co może także prowadzić do nasilenia skutków ubocznych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie osób w podeszłym wieku, zwłaszcza długotrwałe, powinno być planowane z uwzględnieniem poważniejszych konsekwencji powszechnie spotykanych skutków ubocznych działania kortykosteroidów u osób w podeszłym wieku (osteoporoza, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, osłabienie odporności, zmiany psychologiczne). U tego typu pacjentów stężenie deksametazonu w osoczu może być wyższe, a jego wydalanie wolniejsze niż u osób młodszych, w związku z czym należy odpowiednio obniżyć dawkę.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie i sposób podawania

Charakterystyka produktu leczniczego – Dexamethasone Krka (deksametazon)

Wydalanie deksametazonu jest równoważne u dzieci i dorosłych, jeżeli dawka jest dostosowana do powierzchni ich ciała. Dawkę należy planować, mając na uwadze potencjalny wpływ na wzrost i rozwój dziecka oraz zwracając uwagę na oznaki zahamowania czynności kory nadnerczy.

Leczenie długotrwałe

W przypadku długotrwałego leczenia kilku chorób, po terapii początkowej należy dokonać zmiany glikokortykosteroidu z deksametazonu na prednizon lub prednizolon, w celu ograniczenia hamującego wpływu na korę nadnerczy.

Wstrzymanie leczenia

W przypadku nagłego zakończenia długotrwałej terapii z użyciem dużych dawek glikokortykosteroidów może dojść do ostrej niedoczynności kory nadnerczy. Wobec tego dawkę glikokortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać ku końcowi terapii, a leczenia nie należy przerywać gwałtownie, lecz – w razie konieczności – również stopniowo (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Dexamethasone Krka należy przyjmować z posiłkiem lub po posiłku w celu zminimalizowania podrażnienia przewodu pokarmowego. Należy unikać spożycia napojów zawierających alkohol lub kofeinę.

Dexamethasone Krka występuje w postaci tabletek 4 mg, 8 mg, 20 mg i 40 mg. Tabletki można podzielić na połowy, co zapewnia dodatkową moc 2 mg i 10 mg oraz pozwala pacjentowi łatwiej połknąć tabletkę.

Gdy schemat leczenia co drugi dzień nie jest możliwy, całą dawkę dobową glikokortykosteroidu zazwyczaj można podać rano jako dawkę pojedynczą; Jednakże, niektórzy pacjenci wymagają podzielenia dobowej dawki glikokortykosteroidów.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Zakażenie układowe, chyba że zostanie zastosowana specyficzna terapia przeciwinfekcyjna.
- Owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy.
- Wykonywanie szczepień z użyciem szczepionek żywych jest przeciwwskazane w trakcie leczenia dużymi terapeutycznymi dawkami deksametazonu (i innych kortykosteroidów) ze względu na możliwość wystąpienia infekcji wirusowej (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL).

Niedoczynność kory nadnerczy

Niedoczynność kory nadnerczy, która jest spowodowana leczeniem glikokortykosteroidem, może – w zależności od dawki i czasu trwania leczenia – utrzymywać się przez wiele miesięcy, a w niektórych przypadkach nawet ponad rok od zakończenia leczenia. Podczas leczenia deksametazonem z powodu szczególnych warunków stresu fizycznego (uraz, zabieg, poród itp.) konieczne może być tymczasowe zwiększenie dawki. Ze względu na potencjalne ryzyko w warunkach związanych ze stresem należy oznaczyć poziom kortyzolu we krwi pacjentów poddawanych długotrwałej terapii. Nawet w przypadkach wydłużonej niedoczynności kory nadnerczy po zakończeniu leczenia podawanie glikokortykosteroidów może być konieczne w sytuacjach związanych ze stresem fizycznym. Ostra postać niedoczynności kory nadnerczy wywołanej terapią może zostać zminimalizowana dzięki łagodnemu zmniejszaniu dawki do momentu planowanego zakończenia leczenia.

Leczenie deksametazonem powinno być wdrażane wyłącznie w przypadku najpoważniejszych wskazań i – jeżeli to konieczne – z dodatkowym celowanym leczeniem przeciwinfekcyjnym w następujących chorobach:

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Charakterystyka produktu leczniczego – Dexamethasone Krka (deksametazon)

- ostre infekcje wirusowe (*Herpes zoster*, *Herpes simplex*, *Varicella*, opryszczkowe zapalenie rogówki);
 - przewlekłe aktywne zapalenie wątroby z obecnością antygenu HbsAG;
 - od około 8 tygodni przed do 2 tygodni po szczepieniu z użyciem żywej szczepionki (patrz punkty 4.3 i 4.5 ChPL);
 - układowe mykozy i pasożyty (np. zakażenie mątwikiem);
 - choroba Heinego-Medina (polio);
 - zapalenie węzłów chłonnych po szczepieniu BCG;
 - ostre i przewlekłe zakażenia bakteryjne;
 - w przypadku przebytej gruźlicy (ryzyko reaktywacji) stosować tylko pod osłoną leków przeciwgruźliczych;
 - zdiagnozowana lub podejrzewana węgorka (zakażenie nicieniami); leczenie glikokortykosteroidami może prowadzić do masywnej infekcji węgorzkiem, jego rozprzestrzenienia się w organizmie i rozległej migracji larw.
- Ponadto leczenie deksametazonem powinno być wdrażane wyłącznie z poważnych wskazań i – jeżeli to konieczne – należy stosować dodatkowe specyficzne sposoby leczenia w przypadku:
- wrzodów żołądka lub jelit;
 - poważnej osteoporozy (ponieważ kortykosteroidy mają negatywny wpływ na bilans wapniowy);
 - nieuregulowanego nadciśnienia tętniczego;
 - nieuregulowanej cukrzycy;
 - zaburzeń psychiatrycznych (w tym w wywiadzie);
 - jaskry zamkniętego kąta i jaskry otwartego kąta;
 - owrzodzenia rogówki i urazów rogówki;
 - ciężkiej niewydolności serca.
- Reakcja anafilaktyczna**
- Może dojść do poważnych reakcji anafilaktycznych.
- Zapalenie ścięgna**
- Ryzyko wystąpienia zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna zwiększa się u pacjentów leczonych jednocześnie glikokortykosteroidami i fluorochinolonami.
- Miastenia gravis**
- Miastenia gravis* obecna przed rozpoczęciem leczenia deksametazonem może w początkowej fazie kuracji ulec zaostrzeniu.
- Zaburzenia widzenia**

Charakterystyka produktu leczniczego – Dexamethasone Krka (deksametazon)

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może wywołać zaćmę podtorebkową tylną, jaskrę z możliwością uszkodzenia nerwu wzrokowego i może zwiększyć ryzyko wtórnych zakażeń oka spowodowanych przez grzyby lub wirusy.

Kortykosteroidy powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów z opryszczką oka ze względu na możliwość perforacji rogówki.

Perforacja jelita

Ze względu na ryzyko perforacji jelita deksametazon musi być stosowany wyłącznie z nagłych wskazań i pod odpowiednią kontrolą w przypadku:

- poważnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego;
- zapalenia uchyłków;
- zespolenia jelitowo-jelitowego (bezpośrednio po zabiegu).

Oznaki podrażnienia otrzewnej po perforacji żołądkowo-jelitowej mogą nie wystąpić u pacjentów otrzymujących wysokie dawki glikokortykosteroidów.

Cukrzyca

Podczas podawania deksametazonu osobom chorym na cukrzycę należy wziąć pod uwagę większe zapotrzebowanie na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe.

Choroby układu krążenia

Podczas leczenia deksametazonem konieczna jest regularna kontrola ciśnienia krwi, zwłaszcza podczas podawania większych dawek produktu oraz u pacjentów z nieuregulowanym nadciśnieniem. Ze względu na ryzyko zaostrzenia objawów choroby pacjenci z ciężką niewydolnością serca powinni pozostawać pod uważną obserwacją.

U pacjentów leczonych wysokimi dawkami deksametazonu może wystąpić bradykardia.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu kortykosteroidów u pacjentów, którzy niedawno przebyli zawał serca, ze względu na doniesienia o przypadkach pęknięcia serca.

Zakażenia

Leczenie deksametazonem może maskować objawy istniejącej lub rozwijającej się infekcji, utrudniając przez to diagnozę. Długie stosowanie nawet małych ilości deksametazonu prowadzi do zwiększonego ryzyka zakażenia, również przez mikroorganizmy, które w innych okolicznościach rzadko wywołują infekcje (tak zwane infekcje oportunistyczne).

Charakterystyka produktu leczniczego – Dexamethasone Krka (deksametazon)

Podczas leczenia zakażenia COVID-19 nie należy przerywać podawania ogólnoustrojowych kortykosteroidów u pacjentów, którzy są już leczeni ogólnoustrojowymi (doustnymi) kortykosteroidami z innych powodów (np. pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)), ale nie wymagają suplementacji tlenem.

Szczepienia

Szczepienia szczepionkami nieaktywnymi można wykonywać w każdym momencie. Jednakże należy pamiętać, że reakcja odpornościowa, i w konsekwencji skuteczność szczepionki, może być osłabiona w przypadku większych dawek kortykoidów.

Podczas długotrwałej kuracji deksametazonem zalecane są regularne kontrolne wizyty lekarskie (obejmujące badania wzroku raz na trzy miesiące).

Zaburzenia metaboliczne

Podczas podawania dużych dawek należy kontrolować przyjmowanie właściwej ilości wapnia, ograniczenie spożycia sodu, a także stężenie potasu w surowicy. W zależności od czasu trwania terapii oraz przyjmowanej dawki można oczekiwać negatywnego wpływu na metabolizm wapnia, co oznacza potrzebę wprowadzenia profilaktyki osteoporozy. Dotyczy to przede wszystkim pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka, takimi jak predyspozycje genetyczne, podeszły wiek, po menopauzie, niedobór białek i wapnia w diecie, nałogowe palenie papierosów, nadmierne spożycie alkoholu, a także zbyt mała aktywność fizyczna. Profilaktyka obejmuje spożywanie właściwej ilości wapnia i witaminy D oraz aktywność fizyczną. Należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia w przypadku zdiagnozowanej wcześniej osteoporozy.

Kortykosteroidy trzeba stosować ostrożnie u pacjentów z migreną, ponieważ mogą one powodować zatrzymanie płynów.

Zmiany psychologiczne

Zmiany psychologiczne przyjmują różne formy, a najczęstszą z nich jest euforia. Mogą także wystąpić depresja, reakcje psychotyczne i skłonności samobójcze.

Powyższe zaburzenia mogą być poważne. Zwykle pojawiają się w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia przyjmowania leku. Częściej występują po większych dawkach produktu. Większość z tych problemów znika po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu terapii. Jednakże, jeżeli tego typu problemy się pojawiają, mogą wymagać leczenia. W kilku przypadkach problemy ze zdrowiem psychicznym wystąpiły po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu przyjmowania produktu.

Obrzęk mózgu lub zwiększone ciśnienie śródczaszkowe

Kortykosteroidów nie należy stosować w przypadku urazów głowy, gdyż nie będą raczej w takich przypadkach skuteczne, a mogą być nawet szkodliwe.

Zespołu rozpadu guza

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza, dotyczyło to pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego, leczonych deksametazonem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności i ściśle kontrolować pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zespołu rozpadu guza, do której należą pacjenci z wysokim indeksem proliferacyjnym, dużym rozmiarem guza oraz o dużej wrażliwości na leki cytotoksyczne.

Wstrzymanie leczenia

Dawkę glikokortykosteroidów należy zmniejszać stopniowo.

Charakterystyka produktu leczniczego – Dexamethasone Krka (deksametazon)

Należy rozważyć następujące zagrożenia związane z przerwaniem lub zaprzestaniem długotrwałego podawania produktu:

- zaostrzenie lub nawrót choroby podstawowej, ostra niewydolność nadnerczy, zespół odstawienia kortykosteroidów („zespół odstawienia” może obejmować gorączkę, ból mięśni i stawów, zapalenie błony śluzowej nosa (nieżyt błony śluzowej nosa), utratę masy ciała, świąd skóry i stan zapalny oka (zapalenie spojówek));
- niektóre choroby wirusowe (ospa wietrzna, odra) u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami mogą mieć bardzo poważny przebieg;
- szczególnie narażone są dzieci oraz osoby z upośledzonym układem odpornościowym, które nie przechodziły jeszcze ospy wietrznej lub odry; jeżeli w trakcie leczenia deksametazonem osoby te będą miały kontakt z osobami chorymi na odrę lub ospę wietrzną, należy – w razie konieczności – zastosować działania profilaktyczne.

Przełom guza chromochłonnego

Po podaniu kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym zgłaszano przełom w przebiegu guza chromochłonnego, niekiedy zakończony zgonem. Kortykosteroidy należy stosować tylko po odpowiedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka w przypadku pacjentów, u których podejrzewa się lub stwierdzono występowanie guza chromochłonnego.

Dzieci i młodzież

Kortykosteroidy powodują, zależne od dawki, zahamowanie wzrostu u niemowląt, dzieci oraz nastolatków, ponieważ mogą wywoływać wcześniejsze zamykanie nasad kości, które może być nieodwracalne. Wobec tego, podczas długotrwałej kuracji deksametazonem, wskazania do stosowania produktu u dzieci muszą być bardzo poważne, a tempo wzrostu dzieci należy regularnie sprawdzać.

Dostępne dane wskazują na występowanie długotrwałych zdarzeń niepożądanych, wpływających na rozwój neurologiczny wcześniaków z przewlekłą chorobą płuc po rozpoczęciu wczesnego leczenia (<96 godzin) w dawce początkowej 0,25 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Skutki uboczne układowego stosowania kortykosteroidów mogą mieć poważne konsekwencje, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, z osteoporozą, nadciśnieniem tętniczym, hipokaliemią, cukrzycą, podatnych na infekcje oraz atrofię skóry. W celu uniknięcia reakcji zagrażających życiu wymagana jest ścisła obserwacja kliniczna.

Wpływ na badania diagnostyczne

Glikokortykosteroidy mogą hamować reakcję skóry na testy alergiczne. Mogą także wpływać na wynik testu redukcji błękitu nitrotetrazoliowego do wykrywania zakażeń bakteryjnych, dając wyniki fałszywie ujemne.

Uwagi na temat dopingu

Wykonywanie testów dopingowych w trakcie przyjmowania deksametazonu może skutkować wynikiem pozytywnym.

Produkt leczniczy Dexamethasone Krka zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Charakterystyka produktu leczniczego – Dexamethasone Krka (deksametazon)	
Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora	-

10.2.3.2.2 Hydrokortyzon

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF z dnia 26 września 2025 r. (*ChPL Hydrocortisonum-SF 2025*).

Tabela 36. Opis komparatora – hydrokortyzon.

Charakterystyka produktu leczniczego – Hydrocortisonum-SF (hydrokortyzon)	
Zagadnienia restrykcyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	SUN-FARM Sp. z o.o. ul. Dolna 21 05-092 Łomianki
	Numerы pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	Pozwolenie nr 22402
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 23 kwietnia 2015 r.
	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 grudnia 2019 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 26 września 2025 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	
Glikokortykosteroidy	
Kod ATC	
H02AB09	
Dostępne preparaty	
Hydrocortisonum-SF, 10 mg, tabletki	
Właściwości farmakodynamiczne	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	Hydrokortyzon należy do grupy glikokortykosteroidów. Glikokortykosteroidy są hormonami kory nadnerczy, które występują naturalnie w organizmie lub mogą być pochodzenia syntetycznego. Glikokortykosteroidy łatwo wchłaniają się z przewodu pokarmowego. Hydrokortyzon jest podstawowym kortykosteroidem wydzielanym przez korę nadnerczy. Glikokortykosteroidy naturalnie występujące w organizmie (hydrokortyzon i kortyzon) i posiadające właściwości retencji soli są stosowane w leczeniu substytucyjnym w stanach niewydolności kory nadnerczy.

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Charakterystyka produktu leczniczego – Hydrocortisonum-SF (hydrokortyzon)

Wskazanie Dawkowanie i sposób podawania Przeciwwskazania Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Ze względu na ich silne działanie przeciwzapalne są one także stosowane w zaburzeniach czynności wielu narządów. Glikokortykosteroidy mają znaczny i różnicowany wpływ na metabolizm. Dodatkowo zmieniają odpowiedź immunologiczną organizmu na różne czynniki. Właściwości farmakokinetyczne <u>Wchłanianie</u> Hydrokortyzon jest łatwo wchłaniany z przewodu pokarmowego i w ponad 90% jest odwracalnie wiązany z białkami. <u>Dystrybucja</u> Hydrokortyzon wiąże się zarówno z glikoproteinami (globuliną wiążącą kortykosteroidy), jak i z albuminami. <u>Metabolizm</u> Hydrokortyzon jest metabolizowany w wątrobie i w większości tkanek do tetrahydrokortyzonu i tetrahydrokortyzolu. <u>Eliminacja</u> Metabolity hydrokortyzonu są wydalone z moczem, głównie w postaci sprzężonej z glukuronianami wraz z bardzo małą ilością hydrokortyzonu w niezmienionej formie. • Do stosowania w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy. • Przed operacjami i podczas poważnych urazów lub chorób u pacjentów z rozpoznaną niewydolnością kory nadnerczy lub niepewną rezerwą hormonów kory nadnerczy. Nie przedstawiono dawkowania na PZZP. • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. • Układowe zakażenia grzybicze. W celu zmniejszenia ryzyka związanego ze stosowaniem glikokortykosteroidów pacjenci powinni otrzymać specjalną kartę zawierającą zalecenia lekarza, nazwę stosowanego produktu oraz informacje o sposobie jego stosowania i okresie leczenia. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę kortykosteroidów, a gdy możliwe jest zmniejszenie dawki, należy przeprowadzać je stopniowo. Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy uprzedzić o możliwości wystąpienia ciężkich psychiatrycznych działań niepożądanych podczas stosowania ogólnoustrojowych steroidów (patrz punkt 4.8). Objawy występują zwykle w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Ryzyko może być większe po dużych dawkach oraz ogólnoustrojowej ekspozycji (patrz punkt 4.5), jednak wielkość dawki nie pozwala przewidzieć rozpoczęcia, ciężkości i czasu trwania reakcji. Większość objawów ustępuje po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku, jednak może być konieczne zastosowanie specyficznego leczenia. Należy zachęcić pacjentów i (lub) opiekunów do skorzystania z porady lekarskiej, gdy wystąpią niepokojące objawy psychologiczne, szczególnie w przypadku obniżenia nastroju lub myśli samobójczych. Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy także poinformować o możliwości wystąpienia zaburzeń psychicznych w trakcie lub zaraz po odstawieniu ogólnoustrojowych steroidów, mimo iż takie reakcje opisywane są niezbyt często.
--	--

Charakterystyka produktu leczniczego – Hydrocortisonum-SF (hydrokortyzon)

Należy wziąć pod uwagę szczególne środki ostrożności, rozważając zastosowanie kortykosteroidów u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami afektywnymi występującymi obecnie lub w przeszłości u tych pacjentów lub ich krewnych pierwszego stopnia. Należy uwzględnić depresję, zaburzenia afektywne dwubiegunowe i wcześniejsze psychozy posteroïdowe.

U osób z obniżoną odpornością ospa wietrzna może mieć znacznie poważniejszy przebieg, a nawet doprowadzić do zgonu. Pacjenci (lub opiekunowie dzieci otrzymujących tabletki zawierające hydrokortyzon), którzy nie przebyli wcześniej ospy wietrznej, powinni unikać bezpośredniego kontaktu z osobami chorymi na ospę wietrzną lub półpasiec. Jeśli zostali narażeni na te choroby powinni pilnie skorzystać z porady lekarskiej. Pacjentom stosującym glikokortykosteroidy w chwili narażenia lub pacjentom, którzy stosowali je w czasie ostatnich 3 miesięcy, w ciągu 10 dni od narażenia na ospę wietrzną, należy profilaktycznie podać immunoglobulinę *varicella zoster* (VZIG). Jeśli dojdzie do rozwoju ospy wietrznej, pacjent wymaga odpowiedniej specjalistycznej opieki i leczenia. Nie należy przerywać stosowania kortykosteroidów, ale może zaistnieć konieczność zwiększenia stosowanej dotychczas dawki.

Kortykosteroidy mogą zaostrzyć przebieg układowych zakażeń grzybiczych i dlatego nie należy ich stosować w przypadku występowania takich zakażeń, chyba że jest to konieczne w celu kontrolowania zagrażających życiu reakcji na amfoterycynę. Ponadto opisywano przypadki, w których jednoczesne stosowanie amfoterycyny i hydrokortyzonu doprowadziło do przerostu serca i zastoinowej niewydolności serca.

Doniesienia literaturowe sugerują występowanie związku pomiędzy stosowaniem kortykosteroidów i pęknięciem ściany lewej komory po niedawno przeżytym zawale serca. Dlatego podczas stosowania kortykosteroidów w tej grupie pacjentów należy zachować szczególną ostrożność.

Średnie i duże dawki hydrokortyzonu oraz kortyzonu mogą powodować zwiększenie ciśnienia krwi, retencję sodu i wody w organizmie i zwiększenie wydalania potasu. Prawdopodobieństwo takich działań jest mniejsze podczas stosowania syntetycznych pochodnych, chyba że są one stosowane w dużych dawkach. Konieczne mogą być ograniczenie ilości sodu w diecie oraz suplementacja potasu. Wszystkie kortykosteroidy zwiększają wydalanie wapnia.

Istnieje doniesienie, że stosowanie kortykosteroidów w powikłaniach mózgowych w przebiegu malarii jest związane z wydłużeniem śpiączki i zwiększeniem częstości występowania zapalenia płuc oraz krwawień z przewodu pokarmowego.

Jeśli kortykosteroidy są stosowane u pacjentów z utajoną gruźlicą lub dodatnią próbą tuberkulinową, konieczne jest uważne obserwowanie pacjenta ze względu na możliwość nawrotu choroby. Podczas długotrwałego leczenia kortykosteroidami zaleca się wdrożenie profilaktycznego leczenia chemioterapeutykami.

Stosowanie tabletek zawierających hydrokortyzon w trakcie czynnej gruźlicy powinno być ograniczone do przypadków piorunującej lub rozsianej gruźlicy.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania kortykosteroidów w przypadku niewydolności nerek, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy lub występowania cukrzycy u członków rodziny pacjenta, zastoinowej niewydolności serca, zakrzepowego zapalenia żył, osutki, przewlekłego zapalenia nerek, ostrego kłębuszkowego zapalenia nerek, nowotworów z przerzutami, osteoporozy (szczególnie u kobiet w okresie pomenopauzalnym), ciężkich zaburzeń afektywnych (szczególnie jeśli występowała wcześniej psychoza posteroïdowa), padaczki, wcześniejszej miopatii posteroïdowej, jaskry (lub występowania jaskry u członków rodziny pacjenta), miastonii, nieswoistego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zapalenia uchyłków, świeżych zespoleń jelitowych, czynnych lub utajonych wrzodów trawiennych. U pacjentów otrzymujących duże dawki kortykosteroidów mogą nie występować objawy podrażnienia otrzewnej po perforacji przewodu pokarmowego lub mogą być one nieznaczne.

Charakterystyka produktu leczniczego – Hydrocortisonum-SF (hydrokortyzon)

Zatory tłuszczowe opisywano jako potencjalne powikłanie zwiększonego stężenia hormonów kory nadnerczy.

Działanie kortykosteroidów jest zwiększone u pacjentów z niedoczynnością tarczycy lub marskością wątroby.

Długotrwałe leczenie z zastosowaniem kortykosteroidów zwiększa podatność na zakażenia oraz ich nasilenie. Ponadto kliniczne objawy zakażenia mogą być nietypowe.

Kortykosteroidy mogą maskować objawy zakażeń, a niektóre zakażenia, takie jak posocznica i gruźlica, mogą osiągnąć poważny stopień zaawansowania zanim zostaną rozpoznane. U pacjentów stosujących kortykosteroidy mogą występować trudności z lokalizacją zakażeń. Kortykosteroidy mogą powodować fałszywie ujemne wyniki testu z błękitem nitrotetrazolowym w zakażeniach bakteryjnych.

Kortykosteroidy mogą spowodować aktywację utajonej pętlakowicy lub węgorkowicy, lub zaostrzać ich przebieg. Dlatego zaleca się wykluczenie utajonej lub czynnej pętlakowicy i węgorkowicy przed rozpoczęciem stosowania kortykosteroidów u pacjentów z grupy ryzyka lub z objawami sugerującymi którąkolwiek z tych chorób.

Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może wywołać zaćmę podtorebkową tylną, jaskrę z możliwością uszkodzenia nerwów wzrokowych oraz może przyczyniać się do wtórnych zakażeń oczu wywołanych przez grzyby i wirusy.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania kortykosteroidów u pacjentów z zakażeniem w obrębie oka wywołanym przez wirusa opryszczki zwykłej ze względu na możliwość perforacji rogówki.

Kortykosteroidy mogą zwiększać lub zmniejszać ruchliwość i liczbę plemników.

Cukrzyca może ulec nasileniu wymagającemu stosowania większych dawek insuliny. Może ujawnić się utajona cukrzyca.

Pacjentki należy poinformować o możliwości wystąpienia nieregularnych miesiączek.

Rzadko odnotowywano przypadki reakcji anafilaktoidalnych u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy. Występowały one szczególnie u pacjentów z reakcjami alergicznymi w wywiadzie.

U pacjentów z hipoprotrombinemią należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego i kortykosteroidów.

Odstawienie

Wtórna niewydolność kory nadnerczy wywołana stosowaniem leków może wynikać ze zbyt szybkiego odstawienia kortykosteroidów, a jej ryzyko może być zmniejszone poprzez stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego. Ten rodzaj względnej niewydolności może utrzymywać się przez kilka miesięcy po zakończeniu leczenia, dlatego w przypadku sytuacji stresowych występujących w tym okresie należy powtórnie rozpocząć stosowanie kortykosteroidów. Jeśli pacjent otrzymuje nadal steroidy, dawka może wymagać zwiększenia. Ze względu na możliwość zmniejszenia wydzielania mineralokortykoidów, należy jednocześnie podawać sole i (lub) mineralokortykoidy (patrz punkt 4.5).

Przerwanie stosowania kortykosteroidów po długotrwałej terapii może wywołać tzw. objawy z odstawienia, w tym gorączkę, bóle mięśni i stawów oraz ogólne złe samopoczucie. U pacjentów, którzy otrzymywali ogólnoustrojowe kortykosteroidy w dawce większej niż fizjologiczna (około 30 mg hydrokortyzonu) przez okres dłuższy niż 3 tygodnie, nie należy nagle odstawiać produktu leczniczego. Sposób zmniejszenia dawki kortykosteroidów należy w dużej mierze uzależnić od prawdopodobieństwa nawrotu choroby w trakcie zmniejszania dawki ogólnoustrojowych kortykosteroidów. W trakcie odstawienia konieczna jest ocena stanu klinicznego pacjenta i nasilenia objawów choroby. Jeśli prawdopodobieństwo nawrotu choroby w trakcie odstawiania kortykosteroidów jest małe, ale istnieją wątpliwości dotyczące zahamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, stosowana

Charakterystyka produktu leczniczego – Hydrocortisonum-SF (hydrokortyzon)

dawka ogólnoustrojowego kortykosteroidu może być od razu zmniejszona do dawki fizjologicznej, dalsze zmniejszanie dawki powinno przebiegać wolniej.

Nagłe przerwanie leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, które trwało do 3 tygodni, jest właściwe, jeśli uważa się, że nawrót choroby jest mało prawdopodobny. Nagłe przerwanie leczenia w przypadku stosowania hydrokortyzonu w dawce nie większej niż 160 mg przez 3 tygodnie u większości pacjentów prawdopodobnie nie doprowadzi do klinicznie istotnego zahamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. W przypadku niżej wymienionych grup pacjentów należy rozważyć stopniowe odstawienie ogólnoustrojowych kortykosteroidów, nawet jeśli leczenie trwało krócej niż 3 tygodnie:

Pacjenci, którzy wcześniej stosowali ogólnoustrojowe kortykosteroidy, szczególnie jeśli leczenie trwało dłużej niż 3 tygodnie.

Pacjenci, którym przepisano krótkotrwałe leczenie w ciągu roku od zakończenia długotrwałego leczenia (miesiące lub lata).

Pacjenci, u których występują czynniki ryzyka niewydolności kory nadnerczy, inne niż terapia kortykosteroidami.

Pacjenci otrzymujący dawki ogólnoustrojowych kortykosteroidów odpowiadające dawkom większym niż 160 mg hydrokortyzonu.

Pacjenci wielokrotnie przyjmujący dawki produktu leczniczego wieczorem.

Dzieci i młodzież

Kortykosteroidy mogą powodować zahamowanie wzrostu u niemowląt, dzieci i młodzieży. Leczenie powinno być ograniczone do stosowania najmniejszej dawki w celu zminimalizowania zahamowania osi przysadka-podwzgórze-nadnercza i zahamowania wzrostu. Podczas długotrwałego stosowania kortykosteroidów u niemowląt i dzieci należy uważnie monitorować ich wzrost i rozwój.

Po podaniu hydrokortyzonu wcześniakom notowano przypadki kardiomiopatii przerostowej, dlatego należy przeprowadzić odpowiednią ocenę diagnostyczną oraz kontrolować czynność serca i obraz mięśnia sercowego.

Zaburzenie widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Przełom w przebiegu guza chromochłonnego

Po podaniu glikokortykosteroidów zgłaszano przypadki wystąpienia przełomu w przebiegu guza chromochłonnego nadnerczy (*Pheochromocytoma crisis*), który może prowadzić do śmierci. W przypadku pacjentów z podejrzeniem lub diagnozą guza chromochłonnego nadnerczy glikokortykosteroidy należy podawać wyłącznie po odpowiedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Okresowe porażenie tyreotoksyczne

Charakterystyka produktu leczniczego – Hydrocortisonum-SF (hydrokortyzon)	
Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora	U pacjentów z nadczynnością tarczycy i hipokaliemią wywołaną stosowaniem hydrokortyzonu może wystąpić okresowe porażenie tyreotoksyczne (TPP, ang. <i>thyrotoxic periodic paralysis</i>). Wystąpienie TPP należy brać pod uwagę u pacjentów leczonych hydrokortyzonem, u których występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe osłabienia mięśni, szczególnie u pacjentów z nadczynnością tarczycy.
	Jeśli podejrzewa się TPP, należy bezzwłocznie rozpocząć kontrolowanie stężenia potasu we krwi i wdrożyć odpowiednie leczenie, aby zapewnić przywrócenie prawidłowego stężenia potasu we krwi.
	Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych
	Laktoza Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Sód Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

10.2.3.2.3 Metyloprednizolon

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Metypred z dnia 18 marca 2025 r. (*ChPL Metypred 2025*).

Tabela 37. Opis komparatora – metyloprednizolon.

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metyloprednizolon)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Orion Corporation Orionintie 1 02200 Espoo Finlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	4 mg: R/3165 16 mg: R/3166
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 03 grudnia 1999 r.
	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 stycznia 2014 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 18 marca 2025 r.

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metyloprednizolon)	
Grupa farmakoterapeutyczna	Kortykosteroidy stosowane ogólnie, Glikokortykosteroidy
Kod ATC	H02AB04
Dostępne preparaty	• Metypred, 4 mg, tabletki • Metypred, 16 mg, tabletki
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Metyloprednizolon jest steroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Charakteryzuje się silniejszym działaniem przeciwzapalnym niż prednizolon oraz powoduje zatrzymanie sodu i wody w organizmie w mniejszym stopniu niż prednizolon. Stosunek siły działania metyloprednizolonu do hydrokortyzonu wynosi co najmniej jak cztery do jednego. Glikokortykosteroidy przenikają przez błony komórkowe i tworzą kompleksy z odpowiednimi receptorami cytoplazmatycznymi. Kompleksy te następnie wnikają do jądra komórkowego i wiążą się z DNA (chromatyną), stymulując transkrypcję mRNA, a następnie syntezę białek enzymów, które są prawdopodobnie odpowiedzialne za liczne efekty działania glikokortykosteroidów. Oprócz istotnego wpływu na procesy zapalne i immunologiczne glikokortykosteroidy oddziałują również na metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów. Działają również na układ sercowo-naczyniowy, mięśnie szkieletowe i ośrodkowy układ nerwowy. Wpływ na procesy zapalne i immunologiczne. Większość wskazań terapeutycznych opiera się na przeciwzapalnych, immunosupresyjnych i przeciwalergicznym właściwościach glikokortykosteroidów, które odpowiadają za następujące działania: - lokalne zmniejszenie ilości komórek zapalnych; - zmniejszenie światła naczyń krwionośnych; - stabilizacja błon lizosomalnych; - zahamowanie fagocytozy; - zmniejszenie produkcji prostaglandyn oraz ich pochodnych. Dawka 4 mg metyloprednizolonu ma takie samo działanie przeciwzapalne jak 20 mg hydrokortyzonu. Metyloprednizolon wykazuje jedynie minimalne działanie mineralokortykoidowe (200 mg metyloprednizolonu jest równoważne 1 mg dezokykortykosteronu). Oddziaływanie na metabolizm węglowodanów i białek: Glikokortykosteroidy powodują katabolizm białek. Uwolnione aminokwasy są przekształcane w procesie glukoneogenezy w wątrobie w glukozę i glikogen. Na skutek zmniejszenia wchłaniania glukozy w tkankach obwodowych może dojść do hiperglikemii i glikozurii, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do cukrzycy. Oddziaływanie na metabolizm tłuszczów:

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metyloprednizolon)

Glikokortykosteroidy powodują lipolizę. Aktywność lipolityczna dotyczy głównie kończyn.

Glikokortykosteroidy wywierają także efekt lipogeny, najwyraźniej widoczny w obrębie klatki piersiowej, szyi i głowy. Procesy te prowadzą do redystrybucji odłożonej tkanki tłuszczowej.

Maksymalna aktywność farmakologiczna kortykosteroidów występuje później niż maksymalne stężenie we krwi, co sugeruje, że większość efektów działania kortykosteroidów wynika raczej z modyfikacji aktywności enzymów niż z bezpośredniego działania.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka metyloprednizolonu jest liniowa, niezależnie od drogi podania.

Wchłanianie

Metyloprednizolon jest szybko wchłaniany, zaś maksymalne stężenie metyloprednizolonu w osoczu jest osiągane po około 1,5 do 2,3 godzin dla wszystkich dawek po podaniu doustnym u zdrowych osób dorosłych. Bezwzględna dostępność biologiczna metyloprednizolonu u osób zdrowych po doustnym podaniu jest wysoka (82% do 89%).

Dystrybucja

Metyloprednizolon ulega znacznej dystrybucji w tkankach, przenika przez barierę krew-mózg oraz do mleka kobiet karmiących piersią. Objętość dystrybucji metyloprednizolonu wynosi około 1,4 L/kg. W przybliżeniu 77% metyloprednizolonu wiąże się z białkami osocza człowieka.

Metabolizm

U człowieka metyloprednizolon jest metabolizowany w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Głównymi metabolitami są 20 α -hydroksymetyloprednizolon i 20 β -hydroksymetyloprednizolon. Metabolizm w wątrobie zachodzi głównie z udziałem enzymu CYP3A4. (Wykaz interakcji związanych z metabolizmem, w którym bierze udział CYP3A4, podano w punkcie 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.)

Podobnie jak wiele substratów izoenzymu CYP3A4, metyloprednizolon może również być substratem dla glikoproteiny P należącej do białek transportowych ABC zawierających domenę wiążącą ATP (ang. *ATP-binding cassette*, ABC), co wpływa na jego dystrybucję w tkankach i interakcje z innymi lekami.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji całkowitego metyloprednizolonu jest w zakresie 1,8 do 5,2 godzin. Całkowity klirens wynosi około 5–6 mL/minutę/kg.

- Glikokortykosteroidy należy stosować tylko objawowo, z wyjątkiem przypadków zaburzeń endokrynologicznych, kiedy są stosowane w leczeniu substytucyjnym.
- Metypred jest wskazany do stosowania w następujących stanach:

Zaburzenia inne niż endokrynologiczne

- *Choroby reumatyczne*: leczenie wspomagające do krótkotrwałego stosowania (w czasie epizodu zaostrzenia lub pogorszenia stanu zdrowia) w przebiegu: łuszczykowego zapalenia stawów; reumatoidalnego zapalenia stawów, w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów (w niektórych przypadkach może być wymagane podawanie małych dawek jako leczenie podtrzymujące); zesztywniającego

Wskazanie

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metyloprednizolon)

zapalenia stawów kręgosłupa; ostrego i podostrego zapalenia kaletki maziowej; ostrego nieswoistego zapalenia pochewki ścięgna; ostrego dnawego zapalenia stawów; pourazowej choroby zwyrodnieniowej stawów; zapalenia błony maziowej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów; zapalenia nadkłykcia.

- *Układowe choroby tkanki łącznej*: w okresie zaostrzenia lub jako leczenie podtrzymujące w przebiegu: tocznia rumieniowatego układuowego (i zapalenia nerek w przebiegu tocznia); zapalenia wielomięśniowego i zapalenia skórno-mięśniowego; ostrego reumatycznego zapalenia mięśnia sercowego; polimialgii reumatycznej; olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic.
- *Choroby dermatologiczne*: pęcherzyca; pęcherzowe opryszczkowe zapalenie skóry; ciężka odmiana rumienia wielopostaciowego (zespół Stevensa-Johnsona); złuszczone zapalenie skóry; ziarniniak grzybiasty; ciężka postać łuszczycy; ciężka postać łojotokowego zapalenia skóry.
- *Choroby alergiczne*: leczenie ciężkich chorób alergicznych, w przypadku, kiedy inne metody leczenia są nieskuteczne: sezonowe lub całoroczne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa; choroba posurowicza; astma oskrzelowa; reakcje nadwrażliwości na leki; wyprysk kontaktowy (kontaktowe zapalenie skóry); atopowe zapalenie skóry.
- *Choroby oczu*: ciężkie, ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne obejmujące oko i jego przydatki, takie jak: alergiczne brzożne owrzodzenia rogówki; półpasiec oczny; zapalenie w obrębie odcinka przedniego oka; rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka i zapalenie naczyńówki; współczulne zapalenie błony naczyniowej; alergiczne zapalenie spojówek; zapalenie rogówki; zapalenie naczyńówki i siatkówki; zapalenie nerwu wzrokowego; zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego.
- *Choroby układu oddechowego*: objawowa sarkoidoza; zespół Loefflera niepoddający się leczeniu innymi lekami; beryloza; piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc, jednocześnie z odpowiednim leczeniem chemioterapeutykiem przeciwgruźliczym; zachłystowe zapalenie płuc.
- *Choroby krwi*: samoistna plamica małopłytkowa u osób dorosłych; wtórna małopłytkowość u osób dorosłych; nabyta (autoimmunologiczna) niedokrwistość hemolityczna; niedobór erytroblastów w szpiku; wrodzona niedokrwistość hipoplastyczna.
- *Choroby nowotworowe*: leczenie paliatywne: białaczki i chłoniaków u osób dorosłych; ostrej białaczki u dzieci.
- *Obrzęki*: w celu wywołania diurezy albo remisji proteinurii w zespole nerczycowym, bez mocznicy, idiopatycznym lub w przebiegu tocznia rumieniowatego.
- *Choroby przewodu pokarmowego*: zaostrzeniu przebiegu: wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; choroby Leśniowskiego-Crohna.
- *Choroby układu nerwowego*: zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego; obrzęk mózgu związany z obecnością guza mózgu.
- *Inne*: przeszczepianie narządów.

Zaburzenia endokrynologiczne

- pierwotna lub wtórna niedoczynność kory nadnerczy (hydrokortyzon lub kortyzon są lekami z wyboru. W razie konieczności syntetyczne analogi mogą być stosowane jednocześnie z mineralokortykosteroidami. U niemowląt i dzieci suplementacja mineralokortykosteroidów jest szczególnie istotna); wrodzony przerost nadnerczy; nieropne zapalenia tarczycy; hiperkalcemia w przebiegu choroby nowotworowej.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawka początkowa może wynosić od 4 mg do 48 mg metyloprednizolonu na dobę, w zależności od jednostki chorobowej. W przypadku chorób o lżejszym przebiegu stosowane są na ogół mniejsze dawki, jednak u niektórych pacjentów konieczne może być podawanie większych dawek.

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metyloprednizolon)

Leczenie dużymi dawkami stosuje się w przypadku: stwardnienia rozsianego (200 mg na dobę), obrzęku mózgu (200-1000 mg na dobę) oraz przeszczepiania narządów (do 7 mg/kg mc. na dobę). W przypadku braku poprawy stanu klinicznego należy przerwać leczenie metyloprednizolonem i zastosować inne leczenie.

W przypadku konieczności przerwania długoterminowego leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

W przypadku uzyskania poprawy stanu klinicznego należy ustalić dawkę podtrzymującą poprzez stopniowe zmniejszanie dawki początkowej w odpowiednich odstępach czasu, aż do uzyskania najmniejszej dawki zapewniającej utrzymanie uzyskanego korzystnego efektu klinicznego. Należy pamiętać o ciągłym monitorowaniu dawki produktu leczniczego.

W wymienionych poniżej sytuacjach może być konieczne dostosowanie dawki:

- w przypadku remisji lub zaostrzenia procesu chorobowego
- indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie
- u pacjentów narażonych na stres niezwiązany bezpośrednio z leczoną chorobą.

W trakcie leczenia może być konieczne zwiększenie dawki na jakiś czas w zależności od stanu pacjenta. Wielkość dawki jest zmienna i musi być ustalana indywidualnie w zależności od rodzaju choroby oraz osobniczej reakcji pacjenta.

Schemat leczenia przerywanego

W schemacie leczenia przerywanego stosuje się podwójną dawkę dobową co drugi dzień rano. Celem takiego schematu leczenia jest zapewnienie korzystnego wpływu kortykosteroidów i minimalizacja niektórych działań niepożądanych, takich jak: zahamowanie osi przysadkowo-nadnerczowej, zespół Cushinga, zahamowanie wzrostu u dzieci oraz objawy nagłego przerwania leczenia kortykosteroidami.

- Metyloprednizolon jest przeciwwskazany w przypadku:
 - Nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
 - Układowych zakażeń grzybiczych.
- U pacjentów przyjmujących immunosupresyjne dawki kortykosteroidów przeciwwskazane jest podawanie szczepionek żywych lub szczepionek żywych atenuowanych.

Działanie immunosupresyjne/Zwiększona wrażliwość na zakażenia

Kortykosteroidy mogą zwiększać podatność na zakażenia oraz mogą maskować niektóre objawy zakażenia. Ponadto podczas ich stosowania mogą wystąpić nowe zakażenia. W trakcie stosowania kortykosteroidów, może wystąpić zmniejszenie odporności organizmu i niezdolność do ograniczenia miejscowego zakażeń. Ze stosowaniem kortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi wywierającymi wpływ na odporność komórkową, humoralną lub czynność granulocytów obojętnochłonnych mogą wiązać się zakażenia dowolnym czynnikiem chorobotwórczym, w tym zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze, pierwotniakowe lub choroby pasożytnicze, w dowolnej okolicy organizmu. Zakażenia te mogą być łagodne, a także ciężkie, czasami śmiertelne. Częstość występowania powikłań zakaźnych wzrasta w miarę zwiększania dawek kortykosteroidów.

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metylprednizolon)

Pacjenci stosujący produkty lecznicze hamujące działanie układu immunologicznego są bardziej podatni na zakażenia niż osoby zdrowe, np. ospa wietrzna i odra mogą mieć cięższy przebieg lub nawet mogą okazać się śmiertelne u dzieci lub u osób dorosłych z brakiem odporności, otrzymujących kortykosteroidy.

U pacjentów przyjmujących immunosupresyjne dawki kortykosteroidów, przeciwwskazane jest stosowanie szczepionek na bazie żywych, osłabionych wirusów. Pacjentom tym można podać szczepionki inaktywowane lub wytworzone w technologii biogenetycznej. Jednak odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona lub mogą się one okazać nieskuteczne. Można wykonywać wskazane zabiegi immunizacji u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w dawkach, które nie powodują immunosupresji.

Stosowanie metyprednizolonu, u osób z czynną gruźlicą, należy ograniczyć do przypadków o przebiegu piorunującym lub rozsianym. Kortykosteroidy stosuje się wtedy w leczeniu choroby w skojarzeniu z odpowiednimi lekami przeciwgruźliczymi. Gdy podanie glikokortykosteroidów jest wskazane u pacjentów z gruźlicą utajoną lub z dodatnim wynikiem próby tuberkulinowej, konieczna jest ścisła obserwacja pacjentów, gdyż może dojść do reaktywacji choroby. U tych pacjentów w trakcie długotrwałej kortykosteroidoterapii należy stosować chemioprophylaktykę.

U pacjentów otrzymujących kortykosteroidy, stwierdzano występowanie mięsaka Kaposiego.

Przerwanie stosowania leków z tej grupy może doprowadzić do remisji klinicznej.

Rola kortykosteroidów w leczeniu wstrząsu septycznego jest kontrowersyjna, przy czym we wczesnych badaniach opisano zarówno ich korzystne, jak i szkodliwe działania. Niedawno zasugerowano, że uzupełniające podawanie kortykosteroidów wywiera korzystny wpływ u pacjentów rozwiniętym wstrząsem septycznym, u których stwierdzono niewydolność kory nadnerczy. Nie zaleca się jednak ich rutynowego stosowania w leczeniu wstrząsu septycznego. W przeglądzie systematycznym przedstawiono wniosek, że krótkoterminowe stosowanie dużych dawek kortykosteroidów nie jest uzasadnione. Jednak metaanaliza i badania przeglądowe wskazują, że dłuższe stosowanie (przez 5–11 dni) małych dawek kortykosteroidów może zmniejszyć umieralność, zwłaszcza wśród pacjentów ze wstrząsem septycznym, u których niezbędne jest stosowanie leków presyjnych w celu utrzymania odpowiedniego ciśnienia krwi.

Wpływ na układ immunologiczny

W trakcie stosowania kortykosteroidów mogą wystąpić reakcje alergiczne (np. obrzęk naczynioruchowy).

U pacjentów poddawanych leczeniu kortykosteroidami, w rzadkich przypadkach dochodziło do wystąpienia reakcji skórnych i anafilaktycznych i (lub) anafilaktoidalnych, dlatego przed podaniem produktu leczniczego należy podjąć odpowiednie środki ostrożności, szczególnie jeśli w przeszłości u pacjentów występowały reakcje alergiczne na jakikolwiek lek.

Zaburzenia endokrynologiczne

Jeżeli u pacjentów poddawanych leczeniu kortykosteroidami wystąpi silny stres, wskazane jest zwiększenie dawki szybko działających kortykosteroidów przed, w okresie trwania i po zakończeniu sytuacji stresowej.

Długotrwałe podawanie dawek terapeutycznych kortykosteroidów, może prowadzić do zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (czyli do wtórnej niewydolności kory nadnerczy).

Stopień i czas trwania niewydolności kory nadnerczy jest zmienny wśród pacjentów i zależy od dawki, częstości, godzin podawania oraz czasu trwania leczenia glikokortykosteroidami. Można ją zmniejszyć poprzez podawanie produktu leczniczego w schemacie leczenia przerywanego (patrz punkt 4.2).

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metyloprednizolon)

Nagłe odstawienie glikokortykosteroidów może wywołać ostrą niewydolność nadnerczy, prowadzącą do zgonu.

Niewydolność nadnerczy spowodowana podawaniem kortykosteroidów, może być minimalizowana poprzez stopniowe zmniejszanie dawki. Ten typ względnej niewydolności może utrzymywać się jeszcze przez kilka miesięcy po przerwaniu leczenia. Z tego względu w przypadku wystąpienia sytuacji powodującej stres, należy rozważyć wdrożenie terapii hormonalnej.

Po nagłym przerwaniu leczenia glikokortykosteroidami, może również wystąpić „zespół odstawienia” steroidów, pozornie niezwiązany z niewydolnością kory nadnerczy. Zespół ten obejmuje objawy, takie jak: brak łaknienia, nudności, wymioty, letarg, ból głowy, gorączka, ból stawów, łuszczenie się skóry, ból mięśni, zmniejszenie masy ciała i (lub) niedociśnienie tętnicze. Uważa się, że działania te wynikają raczej z nagłej zmiany stężenia glikokortykosteroidów niż z ich małego stężenia.

Glikokortykosteroidy mogą powodować lub nasilać zespół Cushinga, dlatego nie należy podawać ich pacjentom z chorobą Cushinga.

U pacjentów z niedoczynnością tarczycy stwierdza się nasilone działanie kortykosteroidów.

Tyreotoksyczne porażenie okresowe (ang. *Thyrotoxic Periodic Paralysis*, TPP) może występować u pacjentów z nadczynnością tarczycy oraz z hipokaliemią wywołaną przez metyloprednizolon. Należy podejrzewać TPP u leczonych metyloprednizolonem pacjentów, u których występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy osłabienia mięśni, zwłaszcza u pacjentów z nadczynnością tarczycy. Jeśli podejrzewa się TPP, należy natychmiast rozpocząć monitorowanie stężenia potasu we krwi i wdrożyć odpowiednie postępowanie w celu przywrócenia jego prawidłowych wartości.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Kortykosteroidy, w tym metyloprednizolon, mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi, nasilać wcześniej istniejącą cukrzycę i predysponować pacjentów długotrwale stosujących kortykosteroidy do wystąpienia cukrzycy.

Zaburzenia psychiczne

W trakcie stosowania glikokortykosteroidów mogą wystąpić zaburzenia psychiczne- od euforii, bezsensowności, wahań nastroju, zmian osobowości i ciężkiej depresji po jawne objawy psychotyczne.

Po zastosowaniu steroidów o działaniu ogólnoustrojowym mogą wystąpić potencjalnie ciężkie psychiczne działania niepożądane (patrz punkt 4.8). Te działania niepożądane występują na ogół w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Większość z nich ustępuje po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu metyloprednizolonu, chociaż może być konieczne też swoiste leczenie.

Zgłaszano występowanie zaburzeń psychicznych po odstawieniu kortykosteroidów; ich częstość nie jest jednak znana. Pacjentów i (lub) opiekunów należy zachęcać, aby zasięgnęli porady lekarza w przypadku rozwinięcia się u pacjenta objawów psychicznych, szczególnie w przypadku podejrzenia nastroju depresyjnego lub myśli samobójczych. Należy ich poinformować o konieczności zwracania szczególnej uwagi na zaburzenia psychiczne, które mogą wystąpić w trakcie lub bezpośrednio po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu steroidów o działaniu ogólnoustrojowym.

Wpływ na układ nerwowy

Kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami przebiegającymi z drgawkami.

Kortykosteroidy powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności u pacjentów z miastenią.

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metyloprednizolon)

Chociaż kontrolowane badania kliniczne wykazały, że kortykosteroidy są skuteczne w przyspieszaniu ustępowania ciężkich zaostrzeń stwardnienia rozsianego, nie potwierdzono wpływu kortykosteroidów na ostateczny rezultat naturalnego przebiegu choroby. Badania wykazują, że do uzyskania istotnego efektu konieczne są stosunkowo wysokie dawki kortykosteroidów (patrz punkt 2).

Odnotowano przypadki tłuszczakowatości nadtwardówkowej, u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy, zwykle w przypadku długotrwałego stosowania dużych dawek.

Wpływ na oczy

Kortykosteroidy powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności u pacjentów z opryszczką oczną lub pólpaścem ocznym z objawami ze strony gałki ocznej ze względu na ryzyko perforacji rogówki.

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Centralna chorioretinopatia surowicza może prowadzić do odwarstwienia siatkówki.

Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może prowadzić do rozwoju zaćmy tylnej podtorebkowej i zaćmy jądrowej (szczególnie u dzieci), wytrzeszczu lub zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego, które może spowodować jaskrę z potencjalnym uszkodzeniem nerwów wzrokowych. U pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy mogą się również częściej rozwijać wtórne zakażenia grzybicze i wirusowe gałki ocznej.

Wpływ na serce

Ze względu na niekorzystny wpływ glikokortykosteroidów na układ sercowo-naczyniowy, obejmujący dyslipidemię i nadciśnienie tętnicze, pacjenci z istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego mogą być narażeni na dodatkowy wpływ na układ sercowo-naczyniowy, i w przypadku stosowania dużych dawek i długotrwałego leczenia. W związku z tym, takim pacjentom kortykosteroidy należy podawać z zachowaniem ostrożności i uwzględniając zmniejszenie ryzyka, i w razie potrzeby dodatkowo monitorując układ sercowo-naczyniowy. Stosowanie kortykosteroidów w małej dawce i w schemacie co drugi dzień może zmniejszyć częstość występowania powikłań leczenia kortykosteroidami.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym należy stosować ostrożnie i jedynie w przypadkach, gdy jest to konieczne.

Wpływ na układ naczyniowy

Podczas stosowania kortykosteroidów zgłaszano występowanie zakrzepicy, w tym żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W związku z tym kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występują zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub którzy mogą być skłonni do ich wystąpienia.

Kortykosteroidy powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wpływ na żołądek i jelita

Duże dawki kortykosteroidów mogą wywoływać ostre zapalenie trzustki.

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metylprednizolon)

Nie ma jednoznacznej opinii dotyczącej wpływu kortykosteroidów na powstawanie choroby wrzodowej. Jednak glikokortykosteroidy mogą maskować objawy choroby wrzodowej, dlatego perforacje lub krwotoki mogą występować bez towarzyszącego, wyraźnego bólu. Leczenie glikokortykosteroidami może maskować zapalenie otrzewnej lub inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe, związane z wystąpieniem zaburzeń żołądka i jelit, takie jak: perforacja, zaparcie lub zapalenie trzustki. W połączeniu z NLPZ wzrasta ryzyko rozwoju choroby wrzodowej żołądka i jelit.

Glikokortykosteroidy należy stosować ostrożnie w leczeniu nieswoistego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jeśli istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia: zagrożenia perforacją, wystąpieniem ropnia lub innej postaci zakażenia ropnego, zapalenia uchyłków, świeżego zespolenia jelitowego, czynnej lub utajonej choroby wrzodowej.

Wpływ na wątrobę i drogi żółciowe

U pacjentów z marskością wątroby działanie kortykosteroidów jest zwiększone.

Zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych, z których większość ustępowała po przerwaniu leczenia. Z tego względu konieczna jest odpowiednia obserwacja.

Wpływ na układ mięśniowo-szkieletowy

Opisywano występowanie ostrej miopatii, w trakcie stosowania dużych dawek kortykosteroidów, najczęściej u pacjentów z zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (np. w miastenii) lub u pacjentów poddawanych jednocześnie leczeniu produktami blokującymi to przewodnictwo (np. pankuronium). Ostra miopatia jest uogólniona, może obejmować mięśnie oczu i mięśnie oddechowe, i może też prowadzić do niedowładu czterokończynowego. Mogą także występować zwiększone stężenia kinazy kreatynowej. Poprawa kliniczna lub powrót do zdrowia po zakończeniu stosowania kortykosteroidów może nastąpić po tygodniach lub latach.

Osteoporoza jest częstym, jednak rzadko rozpoznawanym działaniem niepożądanym, związanym z długotrwałym stosowaniem dużych dawek glikokortykosteroidów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Twardzinowy przełom nerkowy

U pacjentów z twardziną układową wymagane jest zachowanie ostrożności ze względu na zwiększoną częstość występowania twardzinowego przełomu nerkowego (o możliwym śmiertelnym przebiegu) z nadciśnieniem tętniczym i zmniejszeniem wytwarzania moczu obserwowanym po podaniu prednizolonu w dawce wynoszącej co najmniej 15 mg na dobę. Dlatego należy rutynowo sprawdzać ciśnienie krwi i czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy). Jeśli podejrzewa się wystąpienie przełomu nerkowego, należy starannie kontrolować ciśnienie krwi.

Kortykosteroidy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z niewydolnością nerek.

Badania diagnostyczne

Hydrokortyzon lub kortyzon w średnich i dużych dawkach mogą zwiększać ciśnienie krwi, powodować retencję sodu i wody oraz utratę potasu. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań jest mniejsze, w przypadku pochodnych syntetycznych, chyba że są one stosowane w dużych dawkach. Konieczne może się okazać ograniczenie soli (chlorku sodu) w diecie oraz uzupełnianie potasu. Wszystkie glikokortykosteroidy zwiększają wydalanie wapnia.

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metylprednizolon)

Stosowanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym nie jest zalecane do leczenia urazowego uszkodzenia mózgu, i dlatego nie należy ich stosować w leczeniu urazowego uszkodzenia mózgu.

Wyniki badania wieloośrodkowego wykazały zwiększoną śmiertelność po 2 tygodniach i 6 miesiącach od wystąpienia urazu u pacjentów leczonych solą sodową bursztynianu metyloprednizolonu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Związek przyczynowy związany z leczeniem solą sodową bursztynianu metyloprednizolonu nie został ustalony.

Inne

Powikłania terapii glikokortykosteroidami zależą od wielkości dawki i od czasu leczenia. Decyzję dotyczącą dawki, czasu trwania leczenia, stosowania produktu leczniczego codziennie lub z przerwami, należy podjąć indywidualnie w każdym przypadku, zależnie od oceny stosunku ryzyka do korzyści z leczenia.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, konieczną do osiągnięcia kontroli objawów, i kiedy możliwe jest zmniejszenie dawki powinno ono przebiegać stopniowo.

Kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego stosowania kortykosteroidów.

Po podaniu kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym zgłaszano przełom w przebiegu guza chromochłonnego, niekiedy zakończony zgonem. Kortykosteroidy należy stosować tylko po odpowiedniej ocenie ryzyka do korzyści w przypadku pacjentów, u których podejrzewa się lub stwierdzono występowanie guza chromochłonnego.

W doświadczeniach po wprowadzeniu do obrotu, zgłaszano występowanie zespołu rozpadu guza (ang. *Tumor Lysis Syndrome*, TLS) u pacjentów z nowotworami złośliwymi, w tym z nowotworami hematologicznymi i guzami litymi, po zastosowaniu kortykosteroidów ogólnoustrojowych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza, takich jak pacjenci z nowotworami o wysokim wskaźniku proliferacji, dużą masą nowotworu i dużą wrażliwością na cytotoksyczne produkty lecznicze, należy ściśle monitorować i zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Stosowanie u dzieci

Należy dokładnie obserwować wzrost i rozwój niemowląt i dzieci poddawanych długotrwałemu leczeniu kortykosteroidami.

U dzieci poddawanych długotrwałemu leczeniu glikokortykosteroidami w dobowych dawkach podzielonych może dochodzić do zahamowania wzrostu. Stosowanie tego typu schematu dawkowania powinno być ograniczone do najcięższych wskazań. Działań niepożądanych można uniknąć lub je minimalizować stosując schemat leczenia przerywanego (patrz punkt 4.2).

Niemowlęta i dzieci poddawane długotrwałemu leczeniu kortykosteroidami są szczególnie narażone na wystąpienie zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego.

Duże dawki kortykosteroidów mogą wywoływać u dzieci zapalenie trzustki.

Po podaniu metyloprednizolonu u wcześniaków może rozwinąć się kardiomiopatia przerostowa, dlatego należy przeprowadzić odpowiednią diagnostykę oraz monitorować czynność i strukturę serca.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Laktoza

Charakterystyka produktu leczniczego – Metypred (metyloprednizolon)	
Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora	Metypred, tabletki 4 mg i 16 mg, zawierają laktozę (w postaci jednowodnej). Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

10.2.3.2.4 Prednizolon

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Predasol z dnia 17 stycznia 2025 r. (*ChPL Predasol 2025*).

Tabela 38. Opis komparatora – prednizolon.

Charakterystyka produktu leczniczego – Predasol (prednizolon)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	SUN-FARM Sp. z o.o. ul. Dolna 21 05-092 Łomianki
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	- Pozwolenie nr 24450 - Predasol, 5 mg, tabletki - Pozwolenie nr 24451 - Predasol, 10 mg, tabletki - Pozwolenie nr 24452 - Predasol, 20 mg, tabletki
	Daty
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 13.12.2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.11.2023 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 17 stycznia 2025 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna
	Glikokortykosteroidy do stosowania układowego
	Kod ATC
	H02AB06
	Dostępne preparaty
	- Predasol, 5 mg, tabletki - Predasol, 10 mg, tabletki - Predasol, 20 mg, tabletki

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Charakterystyka produktu leczniczego – Predasol (prednizolon)

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Właściwości farmakodynamiczne

Prednizolon jest niefluorowanym glikokortykosteroidem do leczenia układowego. Prednizolon, w zależności od dawki, wpływa na metabolizm prawie wszystkich tkanek. W zakresie fizjologicznym działanie to jest niezbędne do utrzymania homeostazy organizmu zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku oraz regulowaniu czynności układu immunologicznego.

W przypadku braku czynności lub niewydolności kory nadnerczy prednizolon może zastąpić endogenne hydrokortyzon. Wpływa on wówczas w stanie równowagi metabolicznej na przemianę węglowodanów, białek i tłuszczów. Pod względem zależności działania od dawki, 5 mg prednizolonu odpowiada 20 mg hydrokortyzonu. Ze względu jednak na bardzo niewielkie działanie mineralokortykosteroidowe prednizolonu, w trakcie leczenia substytucyjnego u pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy należy

dotatkowo stosować mineralokortykosteroid.

W zespole nadnerczowo-płciowym prednizolon zastępuje kortyzol, którego brak wynika z defektu enzymatycznego i hamuje nadmierne wytwarzanie kortykotropiny w przysadce oraz androgenów w korze nadnerczy. Jeśli wspomniany defekt enzymatyczny dotyczy także syntezy mineralokortykosteroidów, należy dodatkowo stosować mineralokortykoid.

Prednizolon w dawkach większych niż wymagane do leczenia substytucyjnego wykazuje szybkie działanie przeciwzapalne (przeciwwysiękowe i antyproliferacyjne) oraz opóźnione działanie immunosupresyjne. Hamuje przy tym chemotaksję i aktywność komórek układu immunologicznego oraz uwalnianie i działanie mediatorów reakcji zapalnych oraz odpowiedzi immunologicznej, np. enzymów lizosomalnych, prostaglandyn i leukotrienów. W obturacji oskrzeli zwiększa działanie beta-adrenomimetyków rozszerzających oskrzela (tzw. efekt permissywny).

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami prednizolonu prowadzi do zaniku układu odpornościowego i kory nadnerczy.

Efekt mineralotropowy, wyraźnie obecny przy hydrokortyzonie i wciąż wykrywalny przy prednizolonie, może wymagać kontrolowania stężenia elektrolitów w surowicy.

Działanie prednizolonu w obturacji dróg oddechowych polega zasadniczo na hamowaniu procesów zapalnych, zmniejszaniu lub zapobieganiu obrzękowi błony śluzowej, hamowaniu skurczu oskrzeli, hamowaniu względnie ograniczaniu wytwarzania śluzu oraz zmniejszaniu lepkości śluzu.

Działania te wynikają z następujących mechanizmów: uszczelnienie naczyń i stabilizacja błon, normalizacja wrażliwości mięśni oskrzeli na beta-2-adrenomimetyki, obniżonej wskutek długotrwałego stosowania, osłabienie reakcji typu I począwszy od drugiego tygodnia terapii.

Właściwości farmakokinetyczne

Prednizolon po podaniu doustnym jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany, największe stężenie leku w surowicy występuje w ciągu 1-2 godzin. Prednizolon wiąże się odwracalnie z transkortyną oraz z albuminami osocza.

Prednizolon jest głównie metabolizowany w wątrobie, poprzez glukuronidację (około 70%) i sulfatację (około 30%). Częściowo ulega również przekształceniu do 11 β , 17 β -dihydroksyandrosta-1,4-dien-3-onu i 1,4- pregnadien-20-olu. Metabolity nie wykazują aktywności hormonalnej i usuwane są głównie przez nerki. Tylko bardzo niewielka ilość prednizolonu pojawia się w postaci niezmienionej w moczu. Okres półtrwania prednizolonu w osoczu wynosi około 3 godzin. Jest on wydłużony u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Czas biologicznej aktywności prednizolonu jest dłuższy od czasu obecności leku w surowicy, np. 18 do 36 godzin w zakresie średnich dawek.

Charakterystyka produktu leczniczego – Predasol (prednizolon)

Wskazanie

Predasol jest wskazany do leczenia chorób, które wymagają ogólnoustrojowego podawania glikokortykosteroidów. Predasol stosowany jest u dorosłych, dzieci w każdej grupie wiekowej oraz młodzieży.

- Leczenie substytucyjne: niewydolność kory nadnerczy o dowolnej przyczynie (np. choroba Addisona, zespół nadnerczowopłciowy, stan po usunięciu operacyjnym nadnerczy, niedobór ACTH) po zakończeniu wzrostu (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon), stany stresowe po długotrwałym leczeniu kortykosteroidami.
- Reumatologia: aktywna faza układowego zapalenia naczyń: guzkowe zapalenie, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, polimialgia reumatyczna, zapalenie tętnicy skroniowej, ziarniniakowatość Wegenera: leczenie początkowe w skojarzeniu z metotreksatem (łagodne postaci nieobejmujące nerek) lub według schematu Fauci (ciężkie postaci obejmujące nerki i (lub) płuca), podtrzymywanie remisji: w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, zespół Churga i Strauss: leczenie początkowe z manifestacją narządową i ciężkie postaci w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, podtrzymywanie remisji, aktywne fazy układowych chorób reumatycznych: toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie wielomięśniowe, przewlekłe zanikowe zapalenie wielochrzęstkowe, mieszana choroba tkanki łącznej, aktywne reumatoidalne zapalenie stawów w ciężkiej, postępującej postaci, np. z szybkim niszczeniem stawów i (lub) z objawami pozastawowymi, inne postaci reumatoidalnego zapalenia stawów, które ze względu na nasilenie objawów wymagają podawania glikokortykosteroidów, a niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) nie mogą być stosowane: zapalenie stawów kręgosłupa, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa z zajęciem stawów obwodowych, łuszczykowe zapalenie stawów, enteropatyczne zapalenie stawów ze znaczną aktywnością procesu zapalnego, reaktywne postaci zapalenia stawów, zapalenie stawów w przebiegu sarkoidozy, zapalenie serca w przebiegu gorączki reumatycznej, ponad 2-3 miesiące w ciężkich przypadkach, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w ciężkiej postaci układowej (choroba Still'a) lub z zapaleniem tęczówki i ciała rzęskowego, które nie ustępuje po leczeniu miejscowym.
- Pulmonologia: astma oskrzelowa, jednocześnie zaleca się podawanie leków rozszerzających oskrzela, zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) – zalecany czas leczenia: do 10 dni, śródmiąższowe choroby płuc, takie jak ostre zapalenie pęcherzyków płucnych, zwłóknienie płuc, zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc (BOOP), w razie potrzeby w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, przewlekłe eozynofilowe zapalenie płuc, długotrwałe leczenie przewlekłych postaci sarkoidozy w stadium II i III (z dusznością, kaszlem i pogorszeniem parametrów czynnościowych płuc), profilaktyka zespołu zaburzeń oddychania u wcześniaków.
- Choroby górnych dróg oddechowych: ciężkie postaci pyłkowicy i alergicznego nieżytu nosa po niepowodzeniu leczenia glikokortykosteroidami podawanymi donosowo, nagłe zwężenie krtani i dróg oddechowych: obrzęk naczynioruchowy, podgłośniowe zapalenie krtani (pseudokrup).
- Dermatologia: choroby skóry i błon śluzowych, które ze względu na stopień nasilenia i (lub) zajmowaną powierzchnię albo zajęcie narządów wewnętrznych nie mogą być odpowiednio leczone glikokortykosteroidami stosowanymi miejscowo (lub nie odpowiadają na takie leczenie). Należą do nich: choroby alergiczne, pseudoalergiczne i choroby alergiczne związane z zakażeniami: np. ostra pokrzywka, reakcje anafilaktoidalne, wysypka polekowa, wielopostaciowy rumień wysiękowy, toksyczna rozplywna martwica naskórka (zespół Lyella), ostra uogólniona osutka krostkowa, rumień guzowaty, ciężka gorączkowa dermataza neutrofilowa (zespół Sweeta), alergiczny wyprysk kontaktowy, wyprysk: np. wyprysk atopowy, wyprysk kontaktowy, wyprysk bakteryjny (pieniążkowaty), choroby ziarniniakowe: np. sarkoidoza, ziarniniakowe zapalenie warg (skąpoobjawowa postać zespołu Melkerssona-Rosenthala), dermatozy pęcherzowe: np. pęcherzyca zwykła, pemfigoid pęcherzowy, łagodny pemfigoid błon śluzowych, linijna IgA dermataza, zapalenia naczyń: np. alergiczne zapalenie naczyń,

Charakterystyka produktu leczniczego – Predasol (prednizolon)

guzkowe zapalenie tętnic, choroby autoimmunologiczne: np. zapalenie skórno-mięśniowe, twardzina układowa (faza stwardnieniowa), przewlekły toczeń rumieniowaty krążkowy i podostra postać skórna toczenia rumieniowatego, dermatozy ciężowe: np. opryszczka ciężowa, liszajec opryszczkowaty, dermatozy rumieniowo-złuszczające: np. łuszczyca krostkowa, łupież czerwony mieszkowy, grupa przyłuszczyć (SD: c do a), erytrodermia, w tym przypadki zespołu Sézary'ego, inne choroby: np. reakcja Jarischa-Herxheimera na penicylinę zastosowaną w leczeniu kiły, naczyniak krwionośny jamisty z szybko postępującym wytrzeszczem, choroba Behçeta, piodermia zgorzelinowa, eozynofilowe zapalenie powięzi, liszaj czerwony rumieniowaty, dziedziczne pęcherzowe oddzielanie się naskórka.

- Hematologia/onkologia: autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna (SD: c do a), samoistna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa), ostra małopłytkowość przemijająca, ostra białaczka limfoblastyczna, ziarnica złośliwa, chłoniak nieziarniczy, przewlekła białaczka limfatyczna, makroglobulinemia Waldenströma, szpiczak mnogi, hiperkalcemia w przebiegu podstawowej choroby nowotworowej, profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych cytostatykami, stosowanie w ramach leczenia przeciwwymiotnego, terapia paliatywna chorób nowotworowych.

Uwaga: prednizolon może być stosowany w celu łagodzenia objawów, np. w przypadku braku apetytu, jadłowstrętu i ogólnego osłabienia w przebiegu zaawansowanych chorób nowotworowych po wyczerpaniu możliwości specyficznych terapii. Szczegółowe informacje można znaleźć w aktualnej literaturze specjalistycznej.

- Neurologia: miastenia (lekiem pierwszego wyboru jest azatiopryna), przewlekły zespół Guillaina-Barrégo, zespół Tolosa-Hunta, polineuropatia w przebiegu gammapatii monoklonalnej, stwardnienie rozsiane (przy doustnym stopniowym zmniejszaniu dawek po wcześniejszym pozajelitowym podawaniu dużych dawek glikokortykosteroidów w przebiegu ostrego rzutu choroby), napady zgięciowe (zespół Westa).
- Choroby zakaźne: stany toksyczne w przebiegu ciężkich chorób zakaźnych (w skojarzeniu z antybiotykami lub chemioterapeutykami), np. gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ciężkie postacie gruźlicy płuc.
- Choroby oczu: w chorobach układowych obejmujących oczy i w procesach immunologicznych w obrębie oczodołu i oka: neuropatia nerwu wzrokowego (np. olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, przednia niedokrwienność neuropatia nerwu wzrokowego (AION), urazowa neuropatia nerwu wzrokowego), choroba Behçeta, sarkoidoza, orbitopatia tarczycowa, rzekomy guz oczodołu, odrzucenie przeszczepu i w niektórych zapaleniach błony naczyniowej, takich jak zespół Harady i współczulne zapalenie naczyniówki. W następujących chorobach ogólnoustrojowe podawanie glikokortykosteroidów wskazane jest tylko w przypadku nieskutecznej terapii lekami stosowanymi miejscowo: zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki, zapalenie rogówki, przewlekłe zapalenie ciała rzęskowego, zapalenie błony naczyniowej, alergiczne zapalenie spojówek, oparzenia związkami zasadowymi, w skojarzeniu z leczeniem przeciwbakteryjnym w przypadku autoimmunologicznego lub związanego z kiłą śródmiąższowego zapalenia rogówki, w zapaleniu zrębu rogówki wywołanym wirusem opryszczki pospolitej, tylko jeśli nabłonek rogówki jest nieuszkodzony i zapewniona jest regularna kontrola okulistyczna.
- Gastroenterologia/Hepatologia: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, oparzenia przełyku substancjami żrącymi.
- Nefrologia: submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek, rozplamowe zewnątrzwołniczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek (gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek) (SD: leczenie dużymi dawkami w pulsach, na ogół w skojarzeniu z cytostatykami),

Charakterystyka produktu leczniczego – Predasol (prednizolon)

Dawkowanie i sposób podawania	zmniejszanie dawki i zakończenie leczenia w zespole Goodpasture'a, we wszystkich innych postaciach długotrwałe leczenie, - idiopatyczne zwłóknienie pozaotrzewnowe. Nie przedstawiono dawkowania na PZZP.
Przeciwwskazania	• W przypadku nadwrażliwości na prednizolon lub którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6 ChPL) nie stosować produktu Predasol. • W przypadku krótkotrwałego leczenia stanów zagrożenia życia nie ma przeciwwskazań. Ze względu na działanie immunosupresyjne leczenie produktem Predasol może prowadzić do zwiększonego ryzyka zakażeń bakteryjnych, wirusowych, pasożytniczych, oportunistycznych oraz grzybiczych. Objawy występującego lub rozwijającego się zakażenia mogą być maskowane, przez co postawienie diagnozy może być utrudnione. Może też dojść do aktywowania utajonego zakażenia, np. gruźlicy lub wirusowego zapalenia wątroby typu B. Leczenie produktem Predasol powinno być prowadzone tylko w przypadku bezwzględnych wskazań medycznych i, jeśli konieczne, z zastosowaniem dodatkowego celowanego leczenia przeciwdrobnoustrojowego w przypadku następujących chorób: - ostre zakażenia wirusowe (wirusowe zapalenie wątroby typu B, półpasiec, opryszczka, oспа wietrzna, opryszczkowe zapalenie rogówki), - przewlekłe czynne wirusowe zapalenie wątroby z dodatnim wynikiem testu na obecność HBsAg, - w okresie od około 8 tygodni przed do 2 tygodni po szczepieniach ochronnych z użyciem żywych szczepionek, - układowe grzybice i zakażenia pasożytnicze (np. wywołane przez nicienie),
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	- u pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzeniem strongyloidozy (zakażenie węgorkiem jelitowym) glikokortykosteroidy mogą prowadzić do maszynowego namnażania się pasożytów, - choroba Heinego-Medina - zapalenie węzłów chłonnych po szczepieniu przeciw gruźlicy, - ostre i przewlekłe zakażenia bakteryjne, - w przypadku gruźlicy w wywiadzie stosować tylko z profilaktyką przeciwgruźliczą. Ponadto leczenie produktem Predasol powinno być prowadzone tylko w przypadku bezwzględnych wskazań medycznych i, jeśli konieczne, z zastosowaniem dodatkowego swoistego leczenia w przypadku: - wrzodów żołądka i jelit, - osteoporozy, - trudnego do wyrównania nadciśnienia tętniczego, - trudnej do wyrównania cukrzycy,

Charakterystyka produktu leczniczego – Predasol (prednizolon)

- chorób psychicznych (również w wywiadzie), w tym myśli samobójcze – zalecany jest nadzór neurologiczny lub psychiatryczny,
- jaskry z wąskim i szerokim kątem przesączania – zalecany jest nadzór okulistyczny i leczenie towarzyszące,
- owrzodzeń i uszkodzeń rogówki – zalecany jest nadzór okulistyczny i leczenie towarzyszące.

Ze względu na ryzyko perforacji jelita Predasol można stosować tylko w przypadku bezwzględnych wskazań medycznych i pod odpowiednim nadzorem w przypadku:

- ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z ryzykiem perforacji (nawet bez objawów podrażnienia otrzewnej,
- zapalenia uchyłków jelita,
- zespołów jelitowych (bezpośrednio w okresie pooperacyjnym)

U pacjentów, którzy otrzymują duże dawki glikokortykosteroidów, mogą nie występować objawy zapalenia otrzewnej po perforacji przewodu pokarmowego.

Ryzyko zaburzeń w obrębie ścięgien, zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest zwiększone w przypadku jednoczesnego podawania fluorochinolonów i glikokortykosteroidów.

Podczas stosowania produktu Predasol u chorych na cukrzycę należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększenia zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe.

Podczas leczenia produktem Predasol wymagane są regularne kontrole ciśnienia tętniczego, szczególnie podczas stosowania dużych dawek oraz u pacjentów z trudnym do wyrównania nadciśnieniem tętniczym.

Pacjentów z ciężką niewydolnością serca należy uważnie monitorować, ponieważ istnieje ryzyko pogorszenia stanu klinicznego.

Podczas leczenia miastonii może na początku dojść do nasilenia objawów. Dlatego kortykosteroid należy początkowo podawać w szpitalu. W szczególności w razie wystąpienia ciężkich zaburzeń w obrębie twarzy i gardła albo zmniejszenia objętości oddechowej należy stopniowo wprowadzać Predasol.

Długotrwałe stosowanie nawet małych dawek prednizolonu prowadzi do zwiększonego ryzyka zakażeń takimi drobnoustrojami, które na ogół rzadko powodują zakażenia (tzw. zakażenia oportunistyczne). Zasadniczo możliwe jest szczepienie z użyciem szczepionek inaktywowanych. Należy jednak pamiętać o tym, że przy podawaniu większych dawek kortykosteroidu może dojść do zmniejszenia odpowiedzi immunologicznej, a przez to – skuteczności szczepienia.

Bradykardia

Podczas stosowania dużych dawek prednizolonu może wystąpić bradykardia. Wystąpienie bradykardii nie musi być związane z czasem trwania leczenia. Podczas długotrwałego podawania produktu Predasol konieczne są regularne kontrole lekarskie (w tym kontrola okulistyczna co 3 miesiące). Podczas długotrwałego leczenia względnie dużymi dawkami produktu Predasol, należy zwrócić uwagę na wystarczające przyjmowanie potasu i ograniczenie spożycia sodu. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi.

Charakterystyka produktu leczniczego – Predasol (prednizolon)

W przypadku gdy podczas leczenia produktem Predsol dojdzie do szczególnego obciążenia fizycznego (choroba przebiegająca z gorączką, wypadek, operacja, poród itp.), konieczne może być przejściowe zwiększenie dawki. Ze względu na potencjalne zagrożenie w sytuacjach szczególnego obciążenia, pacjenci w trakcie długotrwałego leczenia powinni otrzymać kartę informacyjną w razie nagłych wypadków.

Mogą wystąpić ciężkie reakcje anafilaktyczne.

W zależności od czasu trwania leczenia i stosowanych dawek należy liczyć się z negatywnym wpływem produktu na metabolizm wapnia. Dlatego zaleca się profilaktykę osteoporozy. Dotyczy to przede wszystkim osób z istniejącymi równocześnie czynnikami ryzyka, takimi jak predyspozycje rodzinne, podeszły wiek, okres pomenopauzalny, niedostateczna podaż białka i wapnia, palenie dużej liczby papierosów, nadmierne spożycie alkoholu oraz brak aktywności fizycznej. Profilaktyka polega na dostatecznej podaży wapnia i witaminy D oraz na aktywności fizycznej. W przypadku już istniejącej osteoporozy, należy rozważyć dodatkowe leczenie farmakologiczne. W trakcie odstawiania lub po ewentualnym przerwaniu długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami należy rozważyć ryzyko: zaostrzenia lub nawrotu choroby podstawowej, ostrej niewydolności kory nadnerczy (szczególnie w sytuacjach stresu, np. podczas zakażenia, po urazach, przy zwiększonym obciążeniu organizmu), zespołu odstawienia kortyzonu. U pacjentów leczonych glikokortykosteroidami niektóre choroby wirusowe (ospa wietrzna, odra) mogą mieć szczególnie ciężki przebieg. Najbardziej zagrożeni są pacjenci o osłabionej odporności (poddani immunosupresji), którzy dotychczas nie chorowali na odrę lub ospę wietrzną. W przypadku kontaktu tych pacjentów z osobami chorymi na odrę lub ospę wietrzną, podczas leczenia produktem Predasol, w razie konieczności, należy zastosować leczenie profilaktyczne.

Przełom w przebiegu guza chromochłonnego

Po podaniu glikokortykosteroidów zgłaszano przypadki wystąpienia przełomu w przebiegu guza chromochłonnego nadnerczy (*Pheochromocytoma crisis*), który może prowadzić do śmierci. W przypadku pacjentów z podejrzeniem lub zdiagnozowanym guzem chromochłonnym nadnerczy glikokortykosteroidy należy podawać wyłącznie po odpowiedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Twardzinowy przełom nerkowy

U pacjentów z twardziną układową wymagane jest zachowanie ostrożności ze względu na zwiększoną częstość występowania twardzinowego przełomu nerkowego (o możliwym śmiertelnym przebiegu) z nadciśnieniem i zmniejszeniem wytwarzania moczu obserwowanym po podaniu prednizolonu w dawce wynoszącej co najmniej 15 mg na dobę. Dlatego należy rutynowo sprawdzać ciśnienie krwi i czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy). Jeśli podejrzewa się wystąpienie przełomu nerkowego, należy starannie kontrolować ciśnienie krwi.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Dzieci i młodzież

W okresie wzrostu dzieci powinno się dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związanego z leczeniem produktem Predasol. Ponieważ prednizolon może powodować zahamowanie wzrostu, w trakcie długotrwałego leczenia należy regularnie kontrolować wzrost dziecka. Leczenie powinno być ograniczone czasowo, a w przypadku długotrwałego leczenia powinno być prowadzone w schemacie naprzemiennym.

Charakterystyka produktu leczniczego – Predasol (prednizolon)	
Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora	Osoby w podeszłym wieku Ponieważ pacjenci w podeszłym wieku narażeni są na większe ryzyko osteoporozy, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związanego z leczeniem produktem Predasol. Stosowanie produktu Predasol może prowadzić do dodatnich wyników w kontrolach antydopingowych. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu” .

10.2.3.2.5 Prednizon

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Medoxa z dnia 12 czerwca 2024 r. (ChPL Medoxa 2024).

Tabela 39. Opis komparatora – prednizon.

Charakterystyka produktu leczniczego – Medoxa (prednizon)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański • Medoxa, 1 mg, tabletki Pozwolenie nr 28197 • Medoxa, 2,5 mg, tabletki Pozwolenie nr 28198 • Medoxa, 5 mg, tabletki Pozwolenie nr 28196 • Medoxa, 10 mg, tabletki Pozwolenie nr 28199 • Medoxa, 20 mg, tabletki Pozwolenie nr 28200 • Medoxa, 25 mg, tabletki Pozwolenie nr 28201 • Medoxa, 30 mg, tabletki Pozwolenie nr 28202 • Medoxa, 50 mg, tabletki Pozwolenie nr 28203

Charakterystyka produktu leczniczego – Medoxa (prednizon)	
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 12 czerwca 2024 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 czerwca 2024 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 12 czerwca 2024 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Glikokortykosteroidy
Kod ATC	H02AB07
Dostępne preparaty	• Medoxa, 1 mg, tabletki • Medoxa, 2,5 mg, tabletki • Medoxa, 5 mg, tabletki • Medoxa, 10 mg, tabletki • Medoxa, 20 mg, tabletki • Medoxa, 25 mg, tabletki • Medoxa, 30 mg, tabletki • Medoxa, 50 mg, tabletki
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Prednizon jest niefluorowanym glikokortykosteroidem do leczenia układowego. Prednizon ma zależny od dawki wpływ na metabolizm prawie wszystkich tkanek. W zakresie fizjologicznym działania te są niezbędne dla utrzymania homeostazy organizmu w spoczynku i po obciążeniu oraz regulowaniu aktywności układu immunologicznego. W przypadku braku czynności lub niewydolności kory nadnerczy, prednizon może zastąpić endogenne hydrokortyzon. Prednizon wpływa na równowagę metaboliczną węglowodanów, białek i metabolizm tłuszczów. Pod względem siły działania około 5 mg prednizonu odpowiada działaniu 20 mg hydrokortyzonu. Ze względu na ograniczone działanie mineralokortykosteroidowe prednizonu, w przypadku niewydolności kory nadnerczy konieczne jest zastosowanie dodatkowego mineralokortykosteroidu w leczeniu substytucyjnym. W zespole nadnerczowo-płciowym prednizon zastępuje kortyzol, którego brak wynika z wady enzymatycznej oraz hamuje nadmierne wytwarzanie kortykotropiny w przysadce mózgowej i androgenów w korze nadnerczy. Jeżeli defekt enzymatyczny obejmuje także syntezę mineralokortykosteroidu, musi on być dodatkowo podawany. W dawkach większych niż wymagane do substytucji, prednizon działa szybko, przeciwzapalnie (przeciwwysiękowo i antyproliferacyjnie) oraz opóźnia działanie immunosupresyjne. Hamuje chemotaksję i aktywność komórek układu odpornościowego oraz uwalnianie i działanie mediatorów stanu zapalnego i reakcji immunologicznych, m.in. enzymów lizosomalnych, prostaglandyn i leukotrienów. Przy zwężeniu oskrzeli zwiększa działanie beta-adrenomimetyków rozszerzających oskrzela (tzw. efekt permissywny). Długotrwałe leczenie dużymi dawkami prowadzi do zaniku układu immunologicznego i kory nadnerczy.

Charakterystyka produktu leczniczego – Medoxa (prednizon)

Wskazanie

Efekt mineralotropowy, wyraźnie obecny w hydrokortyzonie i nadal występujący w przypadku prednizonu, może wymagać monitorowania poziomu elektrolitów w surowicy.

Działanie prednizonu w zwężeniu dróg oddechowych polega zasadniczo na hamowaniu procesów zapalnych, hamowaniu lub zapobieganiu obrzękowi błony śluzowej, hamowaniu niedrożności oskrzeli, hamowaniu lub ograniczaniu wytwarzania śluzu, jak również zmniejszaniu lepkości śluzu. Działania te wynikają z następujących mechanizmów: uszczelnienie naczyń i stabilizacja błony, normalizacja odpowiedzi mięśnia oskrzeli na leki β_2 -sympatykomimetyczne, która została osłabiona w wyniku długotrwałego stosowania, osłabienie reakcji typu I od drugiego tygodnia leczenia.

Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym prednizon jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany, maksymalne stężenie w surowicy osiągane jest w ciągu 1 do 2 godzin. Podczas pierwotnego pasażu przez wątrobę 80 do 100% prednizonu jest metabolizowane do prednizolonu. Wiąże się odwracalnie z transkortyną i albuminą osocza.

Prednizon jest metabolizowany głównie w wątrobie do około 70% poprzez glukuronidację i do około 30% poprzez siarczanowanie. Następuje częściowa konwersja do 11 β ,17 β -dihydroksyandrosta-1,4-dien-3-onu i 1,4-pregnadien-20-olu. Metabolity są nieaktywne hormonalnie i są wydalane głównie przez nerki. Tylko minimalna ilość prednizonu/prednizolonu pojawia się w moczu w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi około 3 godzin. Wydłuża się w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. Czas działania prednizonu jest dłuższy od okresu przebywania w surowicy, wynosi od 18 do 36 godzin po zastosowaniu średnich dawek.

Produkt leczniczy Medoxa, tabletki jest wskazany w leczeniu chorób wymagających ogólnoustrojowego podawania glikokortykosteroidów. Produkt leczniczy Medoxa stosuje się u osób dorosłych, dzieci w każdym wieku oraz młodzieży.

- Leczenie substytucyjne: niewydolność kory nadnerczy o dowolnej przyczynie (np. choroba Addisona, zespół nadnerczowopłciowy, stan po usunięciu operacyjnym nadnerczy, niedobór ACTH) po zakończeniu wzrostu (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon), stany stresowe po długotrwałym leczeniu kortykosteroidami.
- Reumatologia: aktywna faza układowego zapalenia naczyń: guzkowe zapalenie, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, polimialgia reumatyczna, zapalenie tętnicy skroniowej, ziarniniakowatość Wegenera: leczenie początkowe w skojarzeniu z metotreksatem (łagodne postaci nieobejmujące nerek) lub według schematu Fauci (ciężkie postaci obejmujące nerki i (lub) płuca), podtrzymywanie remisji: w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, zespół Churga i Strauss: leczenie początkowe z manifestacją narządową i ciężkie postaci w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, podtrzymywanie remisji, aktywne fazy układowych chorób reumatycznych: toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie wielomięśniowe, przewlekłe zanikowe zapalenie wielochrzęstkowe, mieszana choroba tkanki łącznej, aktywne reumatoidalne zapalenie stawów w ciężkiej, postępującej postaci, np. z szybkim niszczeniem stawów i (lub) z objawami pozastawowymi, inne postaci reumatoidalnego zapalenia stawów, które ze względu na nasilenie objawów wymagają podawania glikokortykosteroidów, a niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) nie mogą być stosowane: zapalenie stawów kręgosłupa, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa z zajęciem stawów obwodowych, łuszczycowe zapalenie stawów, enteropatyczne zapalenie stawów ze znaczną aktywnością procesu zapalnego, reaktywne postaci zapalenia stawów, zapalenie stawów w przebiegu sarkoidozy, zapalenie serca w przebiegu gorączki reumatycznej, ponad 2-3 miesiące w ciężkich przypadkach, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w ciężkiej postaci układowej (choroba Stilla) lub z zapaleniem tęczówki i ciała rzęskowego, które nie ustępuje po leczeniu miejscowym.

Charakterystyka produktu leczniczego – Medoxa (prednizon)

- Pulmonologia: astma oskrzelowa, jednocześnie zaleca się podawanie leków rozszerzających oskrzela, zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) – zalecany czas leczenia: do 10 dni, śródmiąższowe choroby płuc, takie jak ostre zapalenie pęcherzyków płucnych, zwłóknienie płuc, zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc (BOOP), w razie potrzeby w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, przewlekłe eozynofilowe zapalenie płuc, długotrwałe leczenie przewlekłych postaci sarkoidozy w stadium II i III (z dusznością, kaszlem i pogorszeniem parametrów czynnościowych płuc), profilaktyka zespołu zaburzeń oddychania u wcześniaków.
- Choroby górnych dróg oddechowych: ciężkie postacię pyłkowicy i alergicznego nieżytu nosa po niepowodzeniu leczenia glikokortykosteroidami podawanymi donosowo, nagłe zwężenie krtani i dróg oddechowych: obrzęk naczynioruchowy, podgłośniaowe zapalenie krtani (pseudokrup).
- Dermatologia: choroby skóry i błon śluzowych, które ze względu na stopień nasilenia i (lub) zajmowaną powierzchnię albo zajęcie narządów wewnętrznych nie mogą być odpowiednio leczone glikokortykosteroidami stosowanymi miejscowo (lub nie odpowiadają na takie leczenie). Należą do nich: choroby alergiczne, pseudoalergiczne i choroby alergiczne związane z zakażeniami: np. ostra pokrzywka, reakcje anafilaktoidalne, wysypka polekowa, wielopostaciowy rumień wysiękowy, toksyczna rozplywna martwica naskórka (zespół Lyella), ostra uogólniona osutka krostkowa, rumień guzowaty, ciężka gorączkowa dermataza neutrofilowa (zespół Sweeta), alergiczny wyprysk kontaktowy, wyprysk: np. wyprysk atopowy, wyprysk kontaktowy, wyprysk bakteryjny (pieniążkowaty), choroby ziarniniakowe: np. sarkoidoza, ziarniniakowe zapalenie warg (skąpoobjawowa postać zespołu Melkerssona-Rosenthala), dermatozy pęcherzowe: np. pęcherzyca zwykła, pemfigoid pęcherzowy, łagodny pemfigoid błon śluzowych, liniowa IgA dermataza, zapalenia naczyń: np. alergiczne zapalenie naczyń, guzowe zapalenie tętnic, choroby autoimmunologiczne: np. zapalenie skórno-mięśniowe, twardzina układowa (faza stwardnieniowa), przewlekły toczeń rumieniowaty krążkowy i podostra postać skórna tocznia rumieniowatego, dermatozy ciążowe: np. opryszczka ciążowa, liszajec opryszczkowaty, dermatozy rumieniowo-złuszczające: np. łuszczyca krostkowa, łupież czerwony mieszkowy, grupa przyłuszczyc (SD: c do a), erytrodermia, w tym przypadki zespołu Sézary'ego, inne choroby: np. reakcja Jarischa-Herxheimera na penicylinę zastosowaną w leczeniu kiły, naczyniak krwionośny jamisty z szybko postępującym wytrzeszczem, choroba Behçeta, piodermia zgorzelinowa, eozynofilowe zapalenie powięzi, liszaj czerwony rumieniowaty, dziedziczne pęcherzowe oddzielanie się naskórka.
- Hematologia/onkologia: autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna (SD: c do a), samoistna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa), ostra małopłytkowość przemijająca, ostra białaczka limfoblastyczna, ziarnica złośliwa, chłoniak nieziarniczny, przewlekła białaczka limfatyczna, makroglobulinemia Waldenströma, szpiczak mnogi, hiperkalcemia w przebiegu podstawowej choroby nowotworowej, profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych cytostatykami, stosowanie w ramach leczenia przeciwwymiotnego, terapia paliatywna chorób nowotworowych.

Uwaga: prednizon można stosować w celu złagodzenia objawów, np. w przypadkach braku apetytu, anoreksji i ogólnego osłabienia w zaawansowanych chorobach nowotworowych po wyczerpaniu określonych możliwości terapeutycznych. W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z aktualną literaturą specjalistyczną.

- Neurologia: miastenia (lekiem pierwszego wyboru jest azatiopryna), przewlekły zespół Guillaina-Barrégo, zespół Tolosa-Hunta, polineuropatia w przebiegu gammapatii monoklonalnej, stwardnienie rozsiane (przy doustnym stopniowym zmniejszaniu dawek po wcześniejszym pozajelitowym podawaniu dużych dawek glikokortykosteroidów w przebiegu ostrego rzutu choroby), napady zgięciowe (zespół Westa).

Charakterystyka produktu leczniczego – Medoxa (prednizon)

	• Choroby zakaźne: stany toksyczne w przebiegu ciężkich chorób zakaźnych (w skojarzeniu z antybiotykami lub chemioterapeutykami), np. gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ciężkie postacie gruźlicy płuc. • Choroby oka: w chorobach układowych obejmujących oczy i w procesach immunologicznych w obrębie oczodołu i oka: neuropatia nerwu wzrokowego (np. olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (AION), urazowa neuropatia nerwu wzrokowego), choroba Behçeta, sarkoidoza, orbitopatia tarczycowa, rzekomy guz oczodołu, odrzucenie przeszczepu i w niektórych zapaleniach błony naczyniowej, takich jak zespół Harady i współczulne zapalenie naczyń. W następujących chorobach ogólnoustrojowe podawanie glikokortykosteroidów wskazane jest tylko w przypadku nieskutecznej terapii lekami stosowanymi miejscowo: zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki, zapalenie rogówki, przewlekłe zapalenie ciała rzęskowego, zapalenie błony naczyniowej, alergiczne zapalenie spojówek, oparzenia związkami zasadowymi, w skojarzeniu z leczeniem przeciwbakteryjnym w przypadku autoimmunologicznego lub związanego z kiłą śródmiąższowego zapalenia rogówki, w zapaleniu zrębu rogówki wywołanym wirusem opryszczki pospolitej, tylko jeśli nabłonek rogówki jest nieuszkodzony i zapewniona jest regularna kontrola okulistyczna. • Gastroenterologia/Hepatologia: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, oparzenia przełyku substancjami żrącymi. • Nefrologia: submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek, rozplamowe zewnątrzłośniczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek (gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek) (SD: leczenie dużymi dawkami w pulsach, na ogół w skojarzeniu z cytostatykami), zmniejszanie dawki i zakończenie leczenia w zespole Goodpasture'a, we wszystkich innych postaciach długotrwałe leczenie, - idiopatyczne zwłóknienie pozaotrzewnowe.
Dawkowanie i sposób podawania	Nie przedstawiono dawkowania na PZZP.
Przeciwwskazania	• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. • Nie ma innych przeciwwskazań do krótkotrwałego stosowania w stanach zagrożenia życia.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Immunosupresja będąca wynikiem leczenia produktem leczniczym Medoxa może zwiększać ryzyko zakażeń bakteryjnych, wirusowych, pasożytniczych, oportunistycznych i grzybiczych. Objawy istniejącej lub rozwijającej się infekcji mogą być maskowane, co utrudnia postawienie diagnozy. Utajone infekcje, takie jak gruźlica lub wirusowe zapalenie wątroby typu B, mogą ulec reaktywacji. Leczenie produktem leczniczym Medoxa należy stosować wyłącznie w bardzo ograniczonych wskazaniach i, jeśli to konieczne, jednocześnie z odpowiednim leczeniem przeciwinfekcyjnym w przypadku wystąpienia następujących stanów: - ostre zakażenia wirusowe (wirusowe zapalenie wątroby typu B, półpasiec, opryszczka zwykła, ospa wietrzna, opryszczkowe zapalenie rogówki) - przewlekłe czynne zapalenie wątroby z dodatnim wynikiem testu na obecność HBsAg - około 8 tygodni przed i do 2 tygodni po szczepieniach ochronnych z zastosowaniem żywych szczepionek; - ogólnoustrojowe zakażenia grzybicze i zarażenia pasożytnicze (np. robakami obłymi) - u pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną węgornicą (inwazją nicieni) glikokortykosteroidy mogą prowadzić do aktywacji i hiperinfekcji tych pasożytów

Charakterystyka produktu leczniczego – Medoxa (prednizon)

- zapalenie istoty szarej rdzenia (poliomyelitis)
 - zapalenie węzłów chłonnych po szczepieniu BCG
 - ostre i przewlekłe zakażenia bakteryjne
 - gruźlica w wywiadzie: produkt leczniczy wolno stosować jedynie równocześnie ze środkami przeciw gruźlicy.
- Dodatkowo, leczenie produktem leczniczym Medoxa można stosować w przebiegu poniższych schorzeń jedynie pod kontrolą lekarza i w razie potrzeby z odpowiednim leczeniem:
- choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy
 - osteoporoza
 - nadciśnienie tętnicze, które jest trudno wyrównać
 - trudna do kontrolowania cukrzyca
 - zaburzenia psychiczne (także w wywiadzie), w tym myśli samobójcze: zaleca się obserwację neurologiczną lub psychiatryczną
 - jaskra z zamkniętym lub otwartym kątem przesączania; zaleca się monitorowanie okulistyczne i leczenie wspomagające
 - owrzodzenia i uszkodzenia rogówki; zaleca się monitorowanie okulistyczne i leczenie wspomagające.
- Przełom w przebiegu guza chromochłonnego**
- Po podaniu ogólnoustrojowych kortykosteroidów zgłaszano przypadki przełomu w przebiegu guza chromochłonnego, który może zakończyć się zgonem. Kortykosteroidy należy podawać pacjentom z podejrzeniem lub rozpoznaniem guza chromochłonnego wyłącznie po dokonaniu odpowiedniej oceny stosunku korzyści do ryzyka.
- Zaburzenia widzenia**
- Zaburzenia widzenia mogą być zgłaszane podczas ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy, takie jak niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu oceny możliwych przyczyn, które mogą obejmować zaćmę, jaskrę lub rzadkie choroby, takie jak centralna surowicza chorioretinopatia (ang. *central serous chorioretinopathy* - CSCR), które zostały zgłaszane po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.
- Twardzinowy przełom nerkowy**
- U pacjentów z twardziną układową wymagane jest zachowanie ostrożności ze względu na zwiększoną częstość występowania twardzinowego przełomu nerkowego (o możliwym śmiertelnym przebiegu) z nadciśnieniem tętniczym i zmniejszeniem wytwarzania moczu obserwowanym po podaniu prednizonu w dawce wynoszącej co najmniej 15 mg na dobę. Dlatego należy rutynowo sprawdzać ciśnienie krwi i czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy). Jeśli podejrzewa się wystąpienie przełomu nerkowego, należy starannie kontrolować ciśnienie krwi.
- Ze względu na ryzyko perforacji jelit produkt leczniczy Medoxa wolno stosować jedynie przy bezwzględnych wskazaniach i pod odpowiednią kontrolą w przebiegu następujących schorzeń:
- ciężkie wrzodziejące zapalenie jelita grubego z ryzykiem perforacji, prawdopodobnie bez podrażnienia otrzewnej

Charakterystyka produktu leczniczego – Medoxa (prednizon)

- zapalenie uchyłków jelita

- po określonych operacjach jelit (anastomozy jelit) – bezpośrednio po operacji.

W razie perforacji w obrębie przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych dużymi dawkami prednizonu, mogą nie wystąpić objawy zapalenia otrzewnej.

Ryzyko dyskomfortu w obrębie ścięgien, zapalenia ścięgien i zerwania ścięgna zwiększa się w przypadku jednoczesnego podawania fluorochinolonów i glikokortykosteroidów.

Podczas stosowania produktu leczniczego Medoxa należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększonego zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe u pacjentów z cukrzycą.

Podczas leczenia produktem leczniczym Medoxa konieczne jest regularne kontrolowanie ciśnienia krwi u pacjentów z trudnym do kontrolowania nadciśnieniem tętniczym.

Pacjenci z ciężką niewydolnością serca wymagają ścisłej obserwacji ze względu na ryzyko pogorszenia stanu.

Podczas leczenia produktem leczniczym Medoxa pacjentów z *myasthenia gravis* objawy mogą początkowo ulec nasileniu, dlatego wstępna modyfikacja dawki kortykosteroidów powinna być przeprowadzona w warunkach szpitalnych. Szczególnie w przypadku nasilonych objawów twarzowo-gardłowych i zmniejszonej objętości oddechowej leczenie produktem leczniczym Medoxa należy rozpoczynać, stopniowo zwiększając dawkę.

Długotrwałe stosowanie nawet małych dawek prednizonu prowadzi do zwiększonego ryzyka zakażenia takimi drobnoustrojami, które na ogół rzadko powodują zakażenia (tzw. zakażenia oportunistyczne).

Zasadniczo możliwe jest szczepienie z użyciem szczepionek zawierających zabite drobnoustroje chorobotwórcze. Należy jednak pamiętać o tym, że po podawaniu większych dawek kortykosteroidu może dojść do zmniejszenia reakcji odpornościowej, a przez to – skuteczności szczepienia.

Bradykardia

Podczas stosowania dużych dawek prednizonu może wystąpić bradykardia. Występowanie bradykardii może nie korelować z czasem trwania leczenia.

Podczas długotrwałego podawania produktu leczniczego Medoxa konieczne są regularne kontrole lekarskie (w tym kontrola okulistyczna co 3 miesiące). W szczególności, podczas długotrwałego leczenia względnie dużymi dawkami produktu leczniczego Medoxa, należy zwrócić uwagę na wystarczające przyjmowanie potasu i ograniczenie spożycia sodu. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi.

W przypadku gdy podczas stosowania produktu leczniczego Medoxa dojdzie do szczególnego obciążenia organizmu (np. choroby przebiegające z gorączką, wypadek, operacja, poród itd.), może być konieczne przejściowe zwiększenie dawki leku. Ze względu na potencjalne ryzyko w sytuacjach ze szczególnym obciążeniem organizmu, pacjentom długotrwałe leczonym należy wydać „Kartę leczenia sterydowego”.

Mogą wystąpić ciężkie reakcje anafilaktyczne.

W zależności od czasu trwania leczenia i dawki należy liczyć się z negatywnym wpływem produktu leczniczego na metabolizm wapnia. Dlatego zaleca się zapobieganie osteoporozie. Dotyczy to przede wszystkim osób z istniejącymi równocześnie czynnikami ryzyka, takimi jak obciążenie rodzinne, starszy wiek, okres pomenopauzalny, niewystarczające spożycie białka i wapnia, palenie dużej liczby papierosów, nadmierne spożycie

Charakterystyka produktu leczniczego – Medoxa (prednizon)

alkoholu lub brak aktywności fizycznej. Zapobieganie polega na wystarczającym spożyciu wapnia i witaminy D oraz aktywności fizycznej. W przypadku już istniejącej osteoporozy należy dodatkowo brać pod uwagę stosowanie leków.

Po zakończeniu lub ewentualnym przerwaniu długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów należy pamiętać o następujących rodzajach ryzyka: nasilenie choroby zasadniczej, ostra niewydolność kory nadnerczy (szczególnie w sytuacjach obciążenia, np. podczas zakażenia, po urazach, podczas zwiększonego obciążenia organizmu), objawy i dolegliwości wywołane przez przerwanie działania kortyzonu.

U pacjentów leczonych glikokortykosteroidami niektóre choroby wirusowe (ospa wietrzna, odra) mogą mieć szczególnie ciężki przebieg, zwłaszcza u dzieci z upośledzeniem odporności oraz osób, które dotychczas nie chorowały na odrę lub ospę wietrzną. W przypadku kontaktu tych osób podczas stosowania produktu leczniczego Medoxa z osobami chorymi na odrę lub ospę wietrzną, w razie konieczności, należy natychmiast zastosować środki zapobiegawcze.

Dzieci i młodzież

W fazie wzrostu dzieci należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka leczenia produktem leczniczym Medoxa. Ze względu na opóźnienie wzrostu związane z produktem leczniczym Medoxa, podczas długotrwałego leczenia należy regularnie kontrolować wzrost.

Leczenie powinno być ograniczone w czasie lub, w przypadku leczenia długotrwałego, powinno być podawane co drugi dzień.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ pacjenci w podeszłym wieku są narażeni na zwiększone ryzyko osteoporozy, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka leczenia produktem leczniczym Medoxa.

Zastosowanie produktu leczniczego Medoxa może prowadzić do dodatnich wyników testów antydopingowych.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora

10.2.3.2.5.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Sposób finansowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych stosowanych w leczeniu PZZP omówiono w rozdziale 2.8.3 oraz załączniku 10.3.

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

10.3 Leki refundowane w Polsce w leczeniu PZZP

Tabela 40. Leki refundowane w Polsce w leczeniu PZZP w programu lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)” (załącznik B.156 do MZ 17/09/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dupilumabum	Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę	05909991341435	1230.0, Dupilumab	4523,08	4884,93	5178,02	5178,02	<1>B.44.; <2>B.124.; <3>B.156.	bezpłatny	0
Dupilumabum	Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	2 wstrzyk. po 2 ml	05909991490614	1230.0, Dupilumab	4523,08	4884,93	5178,02	5178,02	<1>B.44.; <2>B.124.; <3>B.156.	bezpłatny	0
Mepolizumabum	Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 ampułko-strzykawka	05909991407148	1167.0, Mepolizumab	3900,00	4212,00	4464,72	4464,72	<1>B.44.; <2>B.75.; <3>B.156.; <4>B.169.	bezpłatny	0
Mepolizumabum	Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 wstrzykiwacz	05909991407018	1167.0, Mepolizumab	3900,00	4212,00	4464,72	4464,72	<1>B.44.; <2>B.75.; <3>B.156.; <4>B.169.	bezpłatny	0

Tabela 41. Leki refundowane w Polsce w leczeniu PZZP w ramach refundacji aptecznej (MZ 17/09/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluticasoni propionas	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 poj. po 120 daw.	05908289660371	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	21,80	23,54	24,96	31,09	25,90	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	18,14

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluticasoni propionas	Fanipos, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową	1 poj. po 120 daw.	05909990570720	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	10,90	11,77	12,47	16,20	12,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	9,73
Fluticasoni propionas	Flixonase, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 poj. po 120 daw.	05909990933839	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	10,98	11,86	12,57	16,30	12,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	9,83
Fluticasoni propionas	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg/dawkę inhalacyjną	120 daw.	05909990851423	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	46,19	49,89	52,88	59,39	22,31	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	40,28
Fluticasoni propionas	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	05909990851416	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	23,51	25,39	26,91	30,91	11,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	22,95
Mometasoni fuoras	Momester, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	140 dawek	05909991195366	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	11,60	12,53	13,28	17,46	15,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	9,91

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mometasoni furoas	Elitasone, maść, 1 mg/g	50 g	05906071039657	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	10,84	11,71	12,41	17,12	16,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	8,77
Mometasoni furoas	Metmin, aerozol do nosa, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	05909991141004	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	10,85	11,72	12,42	16,60	15,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	9,05
Mometasoni furoas	Momecutan, maść, 1 mg/g	100 g	05909991236199	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	22,75	24,57	26,05	33,41	33,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	16,71
Mometasoni furoas	Momecutan, roztwór na skórę, 1 mg/g	100 ml	05909991296384	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	20,00	21,60	22,90	30,00	30,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	15,00
Mometasoni furoas	Momecutan, maść, 1 mg/g	50 g	05909991137441	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	14,00	15,12	16,03	20,74	16,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	12,39

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mometasoni furoas	Momecutan, roztwór na skórę, 1 mg/g	50 ml	05909991087982	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	10,50	11,34	12,02	16,51	15,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	8,71
Mometasoni furoas	Momecutan Fettcreme, krem, 1 mg/g	50 g	05909991097059	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	11,46	12,38	13,12	17,83	16,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	9,48
Mometasoni furoas	Nasometin, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę odmierzoną	1 but.po 18 g	05909991031275	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	9,55	10,31	10,93	15,11	15,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	7,56
Mometasoni furoas	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	1 but.po 140 dawek	05909991099688	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	9,55	10,31	10,93	15,11	15,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	7,56
Mometasoni furoas	Pronasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę	2 but.po 140 daw.	05909991099695	196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa	19,10	20,63	21,87	28,60	28,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	14,30
Dexamethasonum	Demezon, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego -	21,50	23,22	24,61	32,08	32,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL;	ryczałt	3,20

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				glikokortykoidy do podawania doustnego							<2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL		
Dexamethasonum	Demezon, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	43,00	46,44	49,23	60,04	60,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	5,69
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991484729	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	231,80	250,34	265,37	285,78	285,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	28,44
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	233,92	252,63	267,80	288,21	288,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach	ryczałt	28,44

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
											innych niż określone w ChPL		
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,78	50,52	53,56	64,37	64,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	5,69
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	464,20	501,34	531,41	559,19	559,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	56,89
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991472603	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	92,90	100,33	106,35	121,16	121,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach	ryczałt	11,38

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
											innych niż określone w ChPL		
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	93,57	101,06	107,11	121,92	121,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	11,38
Dexamethasonum	Dexamethasone Zentiva, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991526382	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	11,50	12,42	13,17	17,97	16,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	5,08
Dexamethasonum	Dexamethasone Zentiva, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991526436	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,00	49,68	52,66	63,47	63,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach	ryczałt	5,69

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
											innych niż określone w ChPL		
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	15,60	16,85	17,86	22,66	16,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	8,79
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	233,94	252,66	267,82	288,23	288,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	25,60
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,79	50,53	53,57	64,38	64,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach	ryczałt	5,13

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
											innych niż określone w ChPL		
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	7,80	8,42	8,96	11,75	8,05	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	6,21
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	93,58	101,07	107,13	121,94	121,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Methylprednisoloni acetat	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990154814	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednizolon -	9,70	10,48	11,10	15,33	15,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	7,67

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				postacie o przedłużonym uwalnianiu									
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt.	05909990683215	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	30,00	32,40	34,34	44,12	44,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	11,38
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990683123	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,00	6,48	7,02	9,74	8,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,61
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania	22,68	24,49	25,96	33,31	33,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				doustnego - metylo-prednison									
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metylo-prednison	6,00	6,48	7,02	9,74	8,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,61
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metylo-prednison	11,34	12,25	12,98	17,68	16,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,43
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania	22,69	24,51	25,97	33,32	33,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				doustnego - metylo-prednison									
Methyl-prednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metylo-prednison	5,98	6,46	7,00	9,72	8,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,59
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	8,90	9,61	10,18	13,13	9,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	7,24
Prednisolonum	Predasol, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991356699	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	18,70	20,20	21,41	28,08	27,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,01

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				- prednison									
Prednisolonum	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	25,00	27,00	28,62	36,36	36,36	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,27
Prednisolonum	Predasol, tabl., 5 mg	60 szt.	05909991356668	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	18,70	20,20	21,41	28,08	27,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,01
Prednisolonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	8,60	9,29	9,85	10,60	1,05	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego);	ryczałt	9,54

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	18,70	20,20	21,41	24,87	10,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kośćczyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	15,79

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
											<4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia		
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	25,00	27,00	28,62	34,36	21,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	15,80
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do	26,00	28,08	29,76	36,43	26,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z	ryczałt	13,88

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				podawania doustnego - prednison							wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, korczyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia		
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	11,30	12,20	12,94	14,89	5,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu,	ryczałt	11,54

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991529321	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	0,78	0,84	1,38	2,13	1,05	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	2,13
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 10 mg	20 szt.	05909991529390	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do	7,80	8,42	8,96	12,42	10,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z	ryczałt	5,09

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				podawania doustnego - prednison							wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kości, tkanki, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia		
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991529352	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	15,60	16,85	17,86	23,60	21,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu,	ryczałt	6,80

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 5 mg	100 szt.	05909991529345	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	19,50	21,06	22,32	28,99	26,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	7,98
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 5 mg	20 szt.	05909991529338	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do	3,90	4,21	4,75	6,70	5,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z	ryczałt	4,63

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				podawania doustnego - prednison							wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kości, tkanki, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia		
Prednisonum	Medoxa, tabl., 10 mg	20 szt.	05903060627352	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,80	8,42	8,96	12,42	10,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu,	ryczałt	5,09

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Medoxa, tabl., 20 mg	20 szt.	05903060627383	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	15,60	16,85	17,86	23,60	21,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	6,80
Prednisonum	Medoxa, tabl., 25 mg	20 szt.	05903060627406	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do	19,00	20,52	21,75	28,42	26,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z	ryczałt	7,41

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				podawania doustnego - prednison							wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, korczyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia		
Prednisonum	Medoxa, tabl., 30 mg	20 szt.	05903060627420	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,50	24,30	25,76	33,07	31,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu,	ryczałt	7,87

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Medoxa, tabl., 5 mg	100 szt.	05903060627345	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	19,49	21,05	22,31	28,98	26,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	7,97
Prednisonum	Medoxa, tabl., 5 mg	20 szt.	05903060627338	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do	3,90	4,21	4,75	6,70	5,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z	ryczałt	4,63

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				podawania doustnego - prednison							wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kości, tkanki, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia		
Prednisonum	Medoxa, tabl., 50 mg	20 szt.	05903060627444	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	37,50	40,50	42,93	52,67	52,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu,	ryczałt	10,67

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
											kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopia wrodzona u dzieci do 18 roku życia		

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

10.4 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 42. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)” (załącznik B.156 do MZ 17/09/2025).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W ramach programu lekowego udostępnia się terapie: 1) <i>dupilumabem</i>, 2) <i>mepolizumabem</i>, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. 1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria: 1) wiek ≥ 18 lat; 2) potwierdzone zapalenie typu 2: tkankowa eozynofilia ≥ 10/wpw lub eozynofilia we krwi ≥ 150, lub IgE całkowite ≥ 100; 3) ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych: a) obustronne polipy nosa (potwierdzone badaniem endoskopowym) – wynik w skali NPS ≥ 5, b) wynik w skali SNOT-22 ≥ 40; 4) brak kontroli choroby stwierdzonej przez lekarza prowadzącego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub przeciwwskazania do ich zastosowania (zgodnie z zaleceniami EUFOREA2023); 5) co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego	1. Dawkowanie 1.1. dupilumab Dawka początkowa zalecana i jednocześnie maksymalna dupilumabu u dorosłych pacjentów to podanie 300 mg. Następnie dawka podtrzymująca zalecana i jednocześnie maksymalna to podanie 300 mg co dwa tygodnie. 1.2. mepolizumab Zalecana i jednocześnie maksymalna dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie. 2. Modyfikacja dawkowania Sposób podawania, zmniejszenie dawki oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii, prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną. 3. Kontynuacja leczenia w warunkach domowych Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe. Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku.	1. Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu: 1) badanie tomografii komputerowej zatok wykonane maksymalnie na 6 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego; 2) ocena wielkości polipów nosa w skali NPS w badaniu endoskopowym (aktualny wynik- ważności badania maksymalnie 4 tygodnie); 3) ocena jakości życia przy wykorzystaniu testu SNOT-22; 4) pomiar eozynofilii tkankowej lub eozynofilii we krwi lub całkowitego stężenia IgE (aktualne wyniki- ważność badań maksymalnie 4 tygodnie); 5) morfologia krwi z rozmazem i badania biochemiczne: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 6) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 7) ocena nasilenia objawów w skali NPS (w oparciu o wyniki badania endoskopowego) oraz SNOT-22;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
(zatoki sitowej tylnej) udokumentowane w wywiadzie (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazania do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN (kwestionariuszem kwalifikacji do zabiegu); 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. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Czas leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. W przypadku zajścia w ciążę leczenie dupilumabem zostaje zawieszone. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym i jest obserwowana w zakresie kontroli	Wizyty mają też na celu edukację pacjenta w zakresie administrowania leku – samodzielnego lub przez opiekuna prawnego. Pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych (ciężkich reakcji alergicznych) i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia Pacjent otrzymuje leki w ośrodku prowadzącym terapię zapalenia nosa i zatok przynosowych danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.	8) badania diagnostyczne mające na celu wykluczenie zakażeń pasożytniczych; 9) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym). 2. Monitorowanie leczenia Po 24 tygodniach (+/- 14 dni) od pierwszego podania substancji czynnej, a następnie po 4 miesiącach należy wykonać: 1) morfologię krwi z rozmazem i badania biochemiczne: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 2) ocenę ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 3) ocenę skuteczności zastosowanej terapii (zgodnie z zaleceniami EUFOREA2023) 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; 3. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
objawów choroby. Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby. Stosowanie mepolizumabu u kobiet w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu. W przypadku zajścia w ciążę lekarz może zdecydować o zawieszeniu terapii mepolizumbem. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym i jest obserwowana. Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku. 3. Kryteria wyłączenia 1) brak skuteczności, ocenianej zgodnie z harmonogramem monitorowania skuteczności leczenia pacjenta, rozumianej jako niespełnienie przynajmniej jednego z kryteriów: – obniżenie wyniku w skali NPS o ≥ 1 pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia dupilumabem albo mepolizumabem), – obniżenie wyniku w skali SNOT-22 o $\geq 8,9$ pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia dupilumabem albo mepolizumabem), – redukcji zapotrzebowania na kortykosteroidy ogólnoustrojowe, – zmniejszenia wpływu chorób współistniejących; 2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;		Jeżeli terapia jest kontynuowana należy wykonać co najmniej raz na 4 miesiące: 1) morfologię krwi z rozmazem i badania biochemiczne: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AST); 2) ocenę ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 3) ocenę skuteczności zastosowanej terapii (zgodnie z zaleceniami EUFOREA2023) 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. Możliwe jest, po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego terapię, przeprowadzenie wizyty w programie w formie zdalnej konsultacji i przesunięcie wykonania badań w programie na późniejszy okres o ile nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia pacjenta i pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej terapii. W takiej sytuacji możliwe jest wydanie leków osobie przez niego upoważnionej w ilości każdorazowo nie większej niż niezbędna do zabezpieczenia 4-6 miesięcy terapii. Opisane powyżej postępowanie, w tym wynik zdalnej konsultacji i ocena stanu zdrowia dokonana przez

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą; 4) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 5) wystąpienie zagrażającej życiu lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		lekarza prowadzącego, powinno zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta oraz elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych. Osobiste stawiennictwo pacjenta w ośrodku prowadzącym terapię nie może być jednak rzadsze niż 2 razy w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy z wyjątkiem sytuacji nadzwyczajnych, w tym zjawisk epidemicznych, kiedy dopuszcza się osobiste stawiennictwo w ośrodku prowadzącym terapię nie rzadziej niż 1 raz w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy. 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych
z polipami nosa

10.5 Wnioskowany program lekowy

Tabela 43. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria: 1) wiek ≥ 18 lat; 2) ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych: a) obustronne polipy nosa (potwierdzone badaniem endoskopowym) – wynik w skali NPS ≥ 5, b) wynik w skali SNOT-22 ≥ 40; 3) brak kontroli choroby stwierdzonej przez lekarza prowadzącego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub przeciwwskazania do ich zastosowania; 4) co najmniej 1 zabieg chirurgiczny zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej) udokumentowany w wywiadzie (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazania do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN (kwestionariuszem kwalifikacji do zabiegu); 5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL);	1. Dawkowanie Zalecana i jednocześnie maksymalna dawka tezepelumabu to 210 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie. 2. Modyfikacja dawkowania Sposób podawania, zmniejszenie dawki oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii, prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną. 3. Kontynuacja leczenia w warunkach domowych Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe. Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku. Wizyty mają też na celu edukację pacjenta w zakresie administrowania leku – samodzielnego lub przez opiekuna prawnego. Pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych (ciężkich reakcji alergicznych) i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia	1. Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu: 1) badanie tomografii komputerowej zatok wykonane maksymalnie na 12 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego; 2) ocena wielkości polipów nosa w skali NPS w badaniu endoskopowym (aktualny wynik- ważności badania maksymalnie 4 tygodnie); 3) ocena jakości życia przy wykorzystaniu testu SNOT-22; 4) pomiar 5) morfologia krwi z rozmazem i badania biochemiczne: f) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, g) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi, h) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), i) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), j) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 6) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 7) ocena nasilenia objawów w skali NPS (w oparciu o wyniki badania endoskopowego) oraz SNOT-22; 8) badania diagnostyczne mające na celu wykluczenie zakażeń pasożytniczych; 9) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących Pacjent otrzymuje leki w ośrodku prowadzącym terapię zapalającą przeciwskazanie do terapii stwierdzonych lenia nosa i zatok przynosowych danego pacjenta na okres po- przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; między wizytami w ośrodku. 7) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL; 8) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni tezepelumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Czas leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. W przypadku zajścia w ciążę leczenie tezepelumabem zostaje zawieszone. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym i jest obserwowana w zakresie kontroli objawów choroby. Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby. 3. Kryteria wyłączenia 1) brak skuteczności, ocenianej zgodnie z harmonogramem monitorowania skuteczności leczenia pacjenta, rozumianej jako niespełnienie przynajmniej jednego z kryteriów:	2. Monitorowanie leczenia Po 24 tygodniach (+/- 14 dni) od pierwszego podania substancji czynnej, a następnie po 4 miesiącach należy wykonać: 1) morfologię krwi z rozmazem i badania biochemiczne: f) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, g) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi, h) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), i) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), j) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 2) ocenę ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 3) ocenę skuteczności zastosowanej terapii wg: e) redukcji wielkości polipów nosa na podstawie skali NPS w badaniu endoskopowym, f) redukcji zapotrzebowania na kortykosteroidy ogólnoustrojowe, g) poprawy jakości życia na podstawie skali SNOT-22, h) zmniejszenia wpływu chorób współistniejących; 3. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa Jeżeli terapia jest kontynuowana należy wykonać co najmniej raz na 4 miesiące: 1) morfologię krwi z rozmazem i badania biochemiczne: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
– obniżenie wyniku w skali NPS o ≥ 1 pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia tezepelumabem), – obniżenie wyniku w skali SNOT-22 o $\geq 8,9$ pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia tezepelumabem), – redukcji zapotrzebowania na kortykosteroidy ogólnoustrojowe, – zmniejszenia wpływu chorób współistniejących; 2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 3) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą; 4) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 5) wystąpienie zagrażającej życiu lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		b) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginanowej (AST); 2) ocenę ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 3) ocenę skuteczności zastosowanej terapii wg: f) redukcji wielkości polipów nosa na podstawie skali NPS w badaniu endoskopowym, g) redukcji zapotrzebowania na kortykosteroidy ogólnoustrojowe, h) poprawy jakości życia na podstawie skali SNOT-22, i) zmniejszenia wpływu chorób współistniejących. Możliwe jest, po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego terapię, przeprowadzenie wizyty w programie w formie zdalnej konsultacji i przesunięcie wykonania badań w programie na późniejszy okres o ile nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia pacjenta i pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej terapii. W takiej sytuacji możliwe jest wydanie leków osobie przez niego upoważnionej w ilości każdorazowo nie większej niż niezbędna do zabezpieczenia 4-6 miesięcy terapii. Opisane powyżej postępowanie, w tym wynik zdalnej konsultacji i ocena stanu zdrowia dokonana przez lekarza prowadzącego, powinno zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta oraz elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych. Osobiste stawiennictwo pacjenta w ośrodku prowadzącym terapię nie może być jednak rzadsze niż 2 razy w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy z wyjątkiem sytuacji nadzwyczajnych, w tym zjawisk

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		epidemicznych, kiedy dopuszcza się osobiste stawiennictwo w ośrodku prowadzącym terapię nie rzadziej niż 1 raz w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy. 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>).....	19
Tabela 2. Ocena endoskopowa liczby i wielkości polipów nosa wg wskaźnika NPS (<i>Lipworth 2025</i>).....	21
Tabela 3. Charakterystyka pierwotnego i wtórnego PZZP (<i>Świerczyńska-Krępa 2025</i>).....	22
Tabela 4. Liczba przypadków polipów nosa i przewlekłego zapalenia zatok w Polsce w latach 2015-2024 (<i>OtwarteDane 2025</i>).....	25
Tabela 5. Liczba nowych przypadków polipów nosa i przewlekłego zapalenia zatok w Polsce w latach 2015-2022 (<i>Dudzisz 2024</i>).....	26
Tabela 6. Skumulowana, przybliżona liczba przypadków polipów nosa i przewlekłego zapalenia zatok w Polsce w latach 2015-2022 (<i>Dudzisz 2024</i>).....	27
Tabela 7. Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem J32 i/lub J33 w Polsce w latach 2014-2022 (<i>AOTMiT AWA 33/2024</i>).....	28
Tabela 8. Liczba oraz koszty hospitalizacji związanych z zabiegami operacyjnymi wykonywanymi u pacjentów z PZZPzPN w Polsce w latach 2019-2023 – sprawozdanie z zakresu JGP C42 – duże zabiegi nosa, dokładnie (ICD-9: 22.58 – endoskopowe otwarcie wielu zatok nosa) (<i>NFZ 2025</i>).....	30
Tabela 9. Liczba oraz koszty hospitalizacji związanych z zabiegami operacyjnymi wykonywanymi u pacjentów z PZZPzPN w Polsce w latach 2019-2023 – sprawozdanie z zakresu JGP C43 – średnie zabiegi nosa (ICD-9: 21.311 – wycięcie polipa nosa) (<i>NFZ 2025</i>).....	31
Tabela 10. Liczba oraz koszty hospitalizacji związanych z zabiegami operacyjnymi wykonywanymi u pacjentów z PZZPzPN w Polsce w latach 2019-2023 – sprawozdanie z zakresu JGP C41 – kompleksowe zabiegi nosa (ICD-9: 22.51, 22.52, 22.53, 22.41) (<i>NFZ 2025</i>).....	31
Tabela 11. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 J32 i J33 – liczba zaświadczeń lekarskich (<i>ZUS 2025</i>).....	34
Tabela 12. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 J32 i J33 – liczba dni absencji chorobowej (<i>ZUS 2025</i>).....	34
Tabela 13. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	40
Tabela 14. Kryteria kwalifikacji do aktualnie obowiązującego programu lekowego „ <i>Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)</i> ” (załącznik B.156 do MZ 17/09/2025).....	49
Tabela 15. Produkty lecznicze stosowane w leczeniu PZZPzPN udostępniane w refundacji aptecznej (<i>MZ 17/09/2025</i>).....	50
Tabela 16. Szacunek wielkości populacji pacjentów z PZZPzPN w latach 2014-2022 – na podstawie danych NFZ.....	60
Tabela 17. Szacunek wielkości populacji pacjentów z PZZPzPN – ekstrapolacja na lata 2025-2029.....	61
Tabela 18. Liczba pacjentów z PZZPzPN stosujących SCS po przynajmniej dwóch NS (na podst. <i>AWA Dupixent 2023</i>).....	61
Tabela 19. Oszacowanie liczby pacjentów w populacji 1 NS.....	63
Tabela 20. Podsumowanie oszacowania populacji docelowej.....	63

Tabela 21. Zakres wskazań rejestracyjnych wg EMA i FDA dla produktu leczniczego TEZSPIRE™	65
Tabela 22. Opis ocenianej interwencji – TEZSPIRE™ (tezepelumab)	66
Tabela 23. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	72
Tabela 24. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego TEZSPIRE™ w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa	74
Tabela 25. Istotne punkty kliniczne w ocenie chorych na PZZPzPN zdefiniowane przez polskich ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT (AOTMiT AWA 33/2024)	79
Tabela 26. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji	82
Tabela 27. Kryteria PICOS	84
Tabela 28. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych	90
Tabela 29. Opis komparatora – mepolizumab	94
Tabela 30. Obecny sposób finansowania komparatora – mepolizumab	99
Tabela 31. Opis komparatora - dupilumab	99
Tabela 32. Obecny sposób finansowania komparatora – dupilumab	107
Tabela 33. Opis komparatora – flutykazon	108
Tabela 34. Opis komparatora – mometazon	112
Tabela 35. Opis komparatora – deksametazon	116
Tabela 36. Opis komparatora – hydrokortyzon	124
Tabela 37. Opis komparatora – metyloprednizolon	129
Tabela 38. Opis komparatora – prednizolon	139
Tabela 39. Opis komparatora – prednizon	146
Tabela 40. Leki refundowane w Polsce w leczeniu PZZP w programie lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)” (załącznik B.156 do MZ 17/09/2025)	154
Tabela 41. Leki refundowane w Polsce w leczeniu PZZP w ramach refundacji aptecznej (MZ 17/09/2025)	154
Tabela 42. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)” (załącznik B.156 do MZ 17/09/2025)	179
Tabela 43. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”	184

Spis Wykresów

Wykres 1. Liczba przypadków polipów nosa i przewlekłego zapalenia zatok w Polsce w latach 2015-2024 (OtwarteDane 2025).....	26
Wykres 2. Liczba nowych przypadków polipów nosa i przewlekłego zapalenia zatok w Polsce w latach 2015-2022 (Dudzisz 2024).....	27
Wykres 3. Populacja docelowa dla tezepelumabu w podziale na udziały chorych obecnie leczonych i nieleczonych biologicznie.	76

Piśmiennictwo

- AAOH-NSF 2025** Payne SC, McKenna M, Buckley J, Colandrea M, Chow A, Detwiller K, Donaldson A, Dubin M, Finestone S, Filip P, Khalid A, Peters AT, Rosenfeld R, Akrami Z, Dhepyasuwan N. Clinical Practice Guideline: Adult Sinusitis Update. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025 Aug;173 Suppl 1:S1-S56. doi: 10.1002/ohn.1344.
- AAOH-NSF 2025a** Payne SC, McKenna M, Buckley J, Colandrea M, Chow A, Detwiller K, Donaldson A, Dubin M, Finestone S, Peters AT, Khalid A, Rosenfeld R, Akrami Z, Dhepyasuwan N. Executive Summary of the Clinical Practice Guideline on Adult Sinusitis Update. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025 Aug;173(2):299-316. doi: 10.1002/ohn.1342. Erratum in: *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025 Aug 22. doi: 10.1002/ohn.70003.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT AWA 33/2024** AOTMiT. 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. Dostępne online pod adresem: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2024/033/AWA/33_AWA_OT.423.1.18.2024_Nucala_BIP_REOPTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- CADTH 2025** CADTH. Generic Name: Tezepelumab. Therapeutic Area: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Project Number: SR0910-000. Dostępne online pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/tezepelumab-0>
Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.
- Chen 2020** Chen S, Zhou A, Emmanuel B, Garcia D, Rosta E. Systematic literature review of humanistic and economic burdens of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Curr Med Res Opin.* 2020 Nov;36(11):1913-1926. doi: 10.1080/03007995.2020.1815683.
- ChPL Dexamet-
hasone Krka
2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexamethasone Krka z dnia 25 kwietnia 2022 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.
- ChPL Dupixent
2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent z dnia 25.04.2025 r. - EMA/VR/0000263921 (opublikowano na portalu EMA 30.04.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>
Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.
- ChPL Flixonase
2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Flixonase z dnia 27 stycznia 2025 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

ChPL Hydrocortisonum-SF 2025	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF z dnia 26 września 2025 r. Dostępne online pod adresem: https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.
ChPL Medoxa 2024	Charakterystyka Produktu Leczniczego Medoxa z dnia 12 czerwca 2024 r. Dostępne online pod adresem: https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.
ChPL Metypred 2025	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metypred z dnia 18 marca 2025 r. Dostępne online pod adresem: https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.
ChPL Nasometin 2020	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nasometin z dnia 28 stycznia 2020 r. Dostępne online pod adresem: https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.
ChPL Nucala 2024	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nucala z dnia 27 czerwca 2024 r. - EMEA/H/C/PSUSA/00010456/202309 (opublikowano na portalu EMA 16.07.2024 r.). Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.
ChPL Predasol 2025	Charakterystyka Produktu Leczniczego Predasol z dnia 17 stycznia 2025 r. Dostępne online pod adresem: https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.
ChPL Tezspire 2025	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tezspire dostarczona przez Wnioskodawcę [materiał poufny].
del Toro 2025	del Toro E, Hardin FML, Portela J. Nasal Polyps. [Updated 2025 May 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Dostępne online pod adresem: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560746/ Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.
Dudzisz 2024	Dudzisz A, Golicki D, Kukwa W, Łaśko A, Niewada M, Szafarowski T, Jakubiak K. Polipy nosa. Obciążenie społeczne, obciążenie system ochrony zdrowia, epidemiologia i leczenie. Warszawa 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). Dostępne online pod adresem: https://www.mp.pl/otolaryngologia/zalecenia/256850,zapalenie-zatok-przynosowych-i-polipy-nosa-wytyczne-europejskie-epos-2020-cz-2 Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.
EPOS-EUFOREA 2023	Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, Conti D, De Corso E, Gevaert P, Scadding GK, Wagemann M, BernalSprekelsen 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
EPOS-EUFOREA 2024	Fokkens WJ, De Corso E, Backer V, Bernal-Sprekelsen M, Bjermer L, von Buchwald C, Chaker A, Diamant Z, Gevaert P, Han J, Hopkins C, Hox V, Klimek L, Lund VJ, Lee S, Luong A, Mullol J, Peters A, Pfaar O, Reitsma S, Toppila-Salmi S, Scadding GK, Sedaghat AR, Viskens AS,

- Wagenmann M, Hellings PW. EPOS2020/EUFOREA expert opinion on defining disease states and therapeutic goals in CRSwNP. *Rhinology*. 2024 Jun 1;62(3):287-298. doi: 10.4193/Rhin23.415.
- EPOS-EUFOREA-ERS-ARS 2024** Hellings PW, Alobid I, Anselmo-Lima WT, Bernal-Sprekelsen M, Bjermer L, Caulley L, Chaker A, Constantinidis J, Conti DM, De Corso E, Desrosiers M, Diamant Z, Gevaert P, Han JK, Heffler E, Hopkins C, Landis BN, Lourenco O, Lund V, Luong AU, Mullol J, Peters A, Philpott C, Reitsma S, Ryan D, Scadding G, Senior B, Tomazic PV, Toskala E, Van Zele T, Viskens AS, Wagenmann M, Fokkens WJ. EUFOREA/EPOS2020 statement on the clinical considerations for chronic rhinosinusitis with nasal polyps care. *Allergy*. 2024 May;79(5):1123-1133. doi: 10.1111/all.15982.
- EUFOREA 2019** Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, Canonica GW, Deneyer L, Desrosiers M, Diamant Z, Han J, Heffler E, Hopkins C, Jankowski R, Joos G, Knill A, Lee J, Lee SE, Mariën G, Pugin B, Senior B, Seys SF, Hellings PW. EUFOREA consensus on biologics for PZZPzPN with or without asthma. *Allergy*. 2019 Dec;74(12):2312-2319. doi: 10.1111/all.13875.
- EUFOREA 2021** Bachert C, Han JK, Wagenmann M, Hosemann W, Lee SE, Backer V, Mullol J, Gevaert P, Klimek L, Prokopakis E, Knill A, Cavaliere C, Hopkins C, Hellings P. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (PZZPzPN) and biologics: Definitions and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan;147(1):29-36. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.013. Epub 2020 Nov 20. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2021 May;147(5):1981-1982. doi: 10.1016/j.jaci.2021.02.011.
- FDA 2023** FDA. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. June 2023. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/chronic-rhinosinusitis-nasal-polyps-developing-drugs-treatment>
Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.
- Hastan 2011** Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, Bousquet PJ, Brozek G, Bruno A, Dahlén SE, Forsberg B, Gunnbjörnsdóttir M, Kasper L, Krämer U, Kowalski ML, Lange B, Lundbäck B, Salagean E, Todo-Bom A, Tomassen P, Toskala E, van Drunen CM, Bousquet J, Zuberbier T, Jarvis D, Burney P. Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA²LEN study. *Allergy*. 2011 Sep;66(9):1216-23. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x.
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hopkins 2007** Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Oct;137(4):555-61. doi: 10.1016/j.otohns.2007.02.004.
- ICAR-RS 2021** Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier B, DeConde A, Luong AU, Poetker DM, Soler Z, Welch KC, Wise SK, Adappa N, Alt JA, Anselmo-Lima WT, Bachert C, Baroody FM, Batra PS, Bernal-Sprekelsen M, Beswick D, Bhattacharyya N, Chandra RK, Chang EH, Chiu A, Chowdhury N, Citardi MJ, Cohen NA, Conley DB, DelGaudio J, Desrosiers M, Douglas R, Eloy JA, Fokkens WJ, Gray ST, Gudis DA, Hamilos DL, Han JK, Harvey R, Hellings P, Holbrook EH, Hopkins C, Hwang P, Javer AR, Jiang RS, Kennedy D, Kern R, Laidlaw T, Lal D, Lane A, Lee

HM, Lee JT, Levy JM, Lin SY, Lund V, McMains KC, Metson R, Mullol J, Naclerio R, Oakley G, Otori N, Palmer JN, Parikh SR, Passali D, Patel Z, Peters A, Philpott C, Psaltis AJ, Ramakrishnan VR, Ramanathan M Jr, Roh HJ, Rudmik L, Sacks R, Schlosser RJ, Sedaghat AR, Senior BA, Sindwani R, Smith K, Snidvongs K, Stewart M, Suh JD, Tan BK, Turner JH, van Drunen CM, Voegels R, Wang Y, Woodworth BA, Wormald PJ, Wright ED, Yan C, Zhang L, Zhou B. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021 Mar;11(3):213-739. doi: 10.1002/alr.22741. Erratum in: *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022 Jul;12(7):974. doi: 10.1002/alr.22987.

- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.
- ICD-11 2025** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 2025-01. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en>
Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.
- IQVIA 2023** Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN). Wybrane wyniki badania przeprowadzonego przez IQVIA. IQVIA, Luty 2023. Dostępne online pod adresem: <https://pta.med.pl/wp-content/uploads/2024/08/IQVIA-Epidemiological-study-CRSwNP.pdf>
Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.
- Kratchmarov 2025** Kratchmarov R, Dharia T, Buchheit K. Clinical efficacy and mechanisms of biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2025 May;155(5):1401-1410. doi: 10.1016/j.jaci.2025.03.011.
- Lipworth 2025** Lipworth BJ, Han JK, Desrosiers M, Hopkins C, Lee SE, Mullol J, Pfaar O, Li T, Chen C, Almqvist G, Margolis MK, McLaren J, Jagadeesh S, MacKay J, Megally A, Hellqvist Å, Mankad VS, Bahadori L, Ponnarambil SS; WAYPOINT Study Investigators. Tezepelumab in Adults with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *N Engl J Med.* 2025 Mar 27;392(12):1178-1188. doi: 10.1056/NEJMoa2414482.
- Min 2025** Min HK, Lee S, Kim S, Son Y, Park J, Kim HJ, Lee J, Lee H, Smith L, Rahmati M, Kang J, Papadopoulos NG, Cho SH, Hahn JW, Yon DK. Global Incidence and Prevalence of Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review. *Clin Exp Allergy.* 2025 Jan;55(1):52-66. doi: 10.1111/cea.14592.
- Mullol 2022** Mullol J, Azar A, Buchheit KM, Hopkins C, Bernstein JA. Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: Quality of Life in the Biologics Era. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Jun;10(6):1434-1453.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2022.03.002.
- MZ 17/09/2025** Obwieszczenie z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2025 roku.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka

spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- NFZ 2025** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostępne online pod adresem: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.
- NICE 2025** NICE. Tezepelumab for treating severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps [TSID11918]. Awaiting development. Reference number:GID-TA11429. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11429>
Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.
- OtwarteDane 2025** Otwarte Dane. Liczba świadczeń udzielonych w danym roku z zaraportowanym danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 3 znaków). Data aktualizacji: 18 marca 2025. Dostępne online pod adresem: <https://dane.gov.pl/pl/dataset/2558,liczba-swiadczen-udzielonych-w-danym-roku-z-zarapo>
Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.
- OverSEA 2025** Bachert C, Brusselle G, Vizuet JAC, Dávila I, Laudien M, Seccia V, Schmid-Grendelmeier P, Vultaggio A, Kallinikou K, Walrave L, Klimek L. Consensus from European experts on Severe Eosinophilic Asthma and Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Results from the OverSEA Delphi Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global*, 2025, 100529. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2025.100529>.
- POLINA 2023** Alobid I, Colás C, Castillo JA, Arismendi E, Del Cuillo A, Gómez-Outes A, Sastre J, Mullol J; POLINA group. Spanish Consensus on the Management of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (POLIposis NASal/POLINA 2.0). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023 Oct 16;33(5):317-331. doi: 10.18176/jiaci.0910.
- PTOChGSz-PTA 2023** Jurkiewicz D, Kupczyk M, Brożek-Mądry E, Rapiejko P. Leki biologiczne w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Otorinolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Otolaryngol Pol*. 2023;77(2):1-11. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0053.5965>.
- Raciborski 2021** Raciborski F, Arcimowicz M, Samoliński B, Pinkas W, Samel-Kowalik P, Śliwczyński A. Recorded prevalence of nasal polyps increases with age. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021 Aug;38(4):682-688. doi: 10.5114/ada.2020.99365.
- Rank 2024** Rank MA, Wonnepahorn AM, Freeman CM. Postępowanie w przewlekłym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa według aktualnych wytycznych – aspekty praktyczne. *Med. Prakt.*, 2024; 3: 36–46.
- SE 26/09/2025** Stanowisko ekspertów w sprawie zapisów programu lekowego dla tezepelumabu. Dokument dostarczony przez Wnioskodawcę [materiał poufny].
- ZUS 2025** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

