



Wniosek o objęcie refundacją
leku **Tezspire (tezepelumab)**
w ramach programu lekowego:
**B.156. „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok
przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”**
Analiza weryfikacyjna

OTAD.4131.7.2026

Data ukończenia: 27 maja 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna (nie dotyczy)

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (GSK Services Sp. z o.o., Sanofi sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (GSK Services Sp. z o.o., Sanofi sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (GSK Services Sp. z o.o., Sanofi sp. z o.o.).

¹⁾podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

²⁾podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
b/d	brak danych
BC	analiza podstawowa (ang. base case)
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CHB	cena hurtowa brutto
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DUP	dupilumab
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FE	model efektów stałych (ang. fixed effect)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IBDQ	kwestionariusz oceny jakości życia chorych z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
INCS	Kortykosteroidy stosowane donosowo (ang. IntraNasal CorticoSteroids)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LSMD	różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MEP	mepolizumab
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NCS	Skala nasilenia niedrożności nosa (ang. Nasal-Congestion Score)
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metanaliza sieciowa

NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NPS	skala oceny polipów nosa ocenianych badaniem endoskopowym (ang. Nasal Polyp Score)
NS	zabieg chirurgiczny zatok przynosowych (ang. Nasal Surgery)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PY	pacjentolata (ang. patient-years)
PZZPzPN	przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)
Q4W	co 4 tygodnie
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
QD	raz dziennie
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RE	model efektów zmiennych (ang. random effect)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
s.c.	podanie podskórne
SCS	Kortykosteroidy ogólnoustrojowe (z ang. Systemic CorticoSteroids)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SNOT-22	Kwestionariusz oceny jakości życia Sinonasal Outcome Test-22
SoC	Standardowe leczenie (ang. standard of care)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TEZ	tezepelumab
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2025. poz.1461)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	16
4. Ocena analizy klinicznej	17
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	17
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	17
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	18
4.1.1.2. Ocena badań	22
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	23
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	25
4.2.1.1. Porównanie bezpośrednie	25
4.2.1.2. Porównanie pośrednie – NMA	29
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
4.2.2.1. Porównanie bezpośrednie	30
4.2.2.2. Porównanie pośrednie – NMA	32
5. Ocena analizy ekonomicznej	34
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	34
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	35
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	36
5.2.2. Wyniki analizy progowej	37
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	37
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	39
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	41
6. Ocena analizy wpływu na budżet	42
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	42
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	42
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	42
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	43

6.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	43
6.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości	44
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	45
6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	46
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	48
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	49
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	55
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	57
10.	Źródła	61

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 20.02.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2370.2025.17.RBO
PLR.4500.2371.2025.15.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Tezspire, Tezepelumabum, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 210 mg, 1 amp.-strzyk., GTIN: 05000456076166;
 - Tezspire, Tezepelumabum, Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 210 mg, 1 wstrzykiwacz, GTIN: 05000456075725,
 - Wnioskowane wskazanie:
W ramach programu lekowego B.156. „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Grupa limitowa:

- istniejąca, 1298.0, Tezepelumab
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Tezspire roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 210 mg, 1 amp.-strzyk.: [REDACTED]
 - Tezspire roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 210 mg, 1 wstrzykiwacz: [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB

Szwecja, S151 85, Södertälje

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Tezspire (tezepelumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa po co najmniej 1 zabiegu chirurgicznym zatok przynosowych, w ramach programu lekowego: B.156. „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Tezspire jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Tezspire

Wariant	Produkt leczniczy	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Tezspire, roztwór do wstrzykiwań, 210 mg						
	Tezspire, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 210 mg						
Z RSS	Tezspire, roztwór do wstrzykiwań, 210 mg						
	Tezspire, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 210 mg						

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

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

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 (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, 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).

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się APD Wnioskodawcy.

Alternatywne technologie medyczne

Wybrane komparatory to dupilumab, mepolizumab oraz SoC, tj. glikokortykosteroidy (zarówno ogólnoustrojowe, jak i donosowe). Wybór komparatorów zasadny.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie:

- prof. dr hab. n. med. Kariny Małgorzaty Jahnz-Różyk, Konsultantki Krajowej w dziedzinie alergologii,
- prof. dr hab. n. med. Henryka Skarżyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie otorynolaryngologii,
- dr hab. n. med. Małgorzaty Antoniny Leszczyńskiej, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie otolaryngologii,
- prof. dr hab. n. med. Karoliny Dżaman, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie otorynolaryngologii.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Jako problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia dr hab. n. med. Małgorzata Leszczyńska, Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie otolaryngologii w przypadku leczenia biologicznego wskazała brak świadomości lekarzy laryngologów oraz wymaganie po drugim zabiegu operacyjnym oczekiwania na nawrót objawów NPS 5 w czasie co najmniej 6 miesięcy. Prof. dr hab. n. med. Henryk Skarżyński zwrócił uwagę na wysoki odsetek nawrotów choroby mimo leczenia donosowymi GKS i po zabiegach ESS (ang. Endoscopic Sinus Surgery), ze względu na przewlekły i nawrotowy charakter CRSwNP. Ekspert zaznacza, że problemem związanym z leczeniem biologicznym jest to, że część pacjentów może nie odpowiadać na leczenie. Jako inne problemy związane z leczeniem biologicznym eksperci wskazywali rygorystyczne kryteria włączenia, działania niepożądane oraz ograniczenia dotyczące możliwości włączenia leczenia biologicznego od razu po zabiegu (możliwość włączenia jest dopiero po 6 miesiącach od operacji).

Eksperti wskazują, że z ocenianej technologii skorzystają w szczególności pacjenci z mieszanym typem zapalenia zatok przynosowych, pacjenci z ciężkim, niekontrolowanym PZZPzPN, pacjenci z zapaleniem typu 2 oraz pacjenci z częstymi nawrotami choroby mimo leczenia chirurgicznego. Prof. dr hab. n. med. Henryk Skarżyński wskazał, że istotną grupę stanowią także chorzy ze współistniejącą astmą lub nadwrażliwością na NLPZ (N-ERD), u których przebieg choroby jest cięższy i bardziej oporny na standardowe leczenie. Leczenie biologiczne może być również szczególnie korzystne u pacjentów z istotnie upośledzonym węchem oraz znacznym pogorszeniem jakości życia (wysokie SNOT-22).

Jako rozwiązania, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu wymieniano następujące kwestie: program lekowy z jasnymi kryteriami kwalifikacji dla ciężkiego CRSwNP, szybsza ścieżka diagnostyczna: laryngolog + alergolog + pulmonolog, dostępności ośrodków prowadzących leczenie biologiczne, właściwa kwalifikacja pacjentów do terapii. Według Dr hab. n. med. Małgorzaty Antoniny Leszczyńskiej rozwiązanie to stanowi bezpośrednie wdrożenie ocenianej technologii po 2 zabiegach.

Prof. dr hab. n. med. Karoliny Dżaman dodatkowo zwraca uwagę na zapis dotyczący punktów kontrolnych: *Punkty kontrolne powinny być co 6 m-cy, a nie pierwszy po 6 m-cach i kolejny po 4 m-cach – nie ma to uzasadnienia medycznego.*

Jako technologie opcjonalne wszyscy eksperci wskazali leczenie operacyjne, leki biologiczne oraz glikokortykosteroidy ogólne i donosowe. Prof. dr hab. n. med. Henryka Skarżyński wskazał dodatkowo brak aktywnego leczenia/leczenie objawowe nieregularne w przypadku pacjentów niekwalifikowanych, oczekujących lub niestosujących terapii przewlekłej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

TEZE +SoC vs PLC + SoC (RCT WAYPOINT)

Pierwszorzędowe punkty końcowe (zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w ocenie endoskopowej w skali NPS; ocena niedrożności nosa w skali NCS)

Średnia redukcja punktacji całkowitego wyniku oceny polipów nosa (NPS) była w 52. tygodniu istotnie większa w grupie TEZ+SoC w porównaniu do PLC + SoC : MD = -2,07 punktu (95% CI: -2,39; -1,74).

Średnia redukcja punktacji oceniającej niedrożność nosa (NCS) była w 52. tygodniu istotnie większa w grupie TEZ+SoC w porównaniu do PLC + SoC: MD = -1,03 (95% CI: -1,20; -0,86).

W grupie TEZ + SoC było istotnie statystycznie większe szanse wystąpienia redukcji punktacji NPS o ≥ 1 punkt od wartości wyjściowej (OR = 8,67; 95% CI: 5,25; 14,32); redukcji punktacji NPS o ≥ 2 punkty od wartości wyjściowej (OR = 8,19; 95% CI: 5,04; 13,32); redukcji punktacji NCS o ≥ 1 punkt od wartości wyjściowej (OR = 6,79; 95% CI: 4,19; 11,00) w porównaniu z grupą PLC + SoC.

Analiza skuteczności TEZ +SoC vs PLC + SoC w podgrupie pacjentów z ≥ 1 i 1 zabiegiem chirurgicznym zatok przynosowych.

Średnia redukcja punktacji całkowitego wyniku oceny polipów nosa (NPS) oraz średnia redukcja punktacji oceniającej niedrożność nosa (NCS) była istotnie większa w grupie TEZ+SoC w porównaniu do PLC + SoC w podgrupie pacjentów z ≥ 1 zabiegiem chirurgicznym zatok przynosowych oraz [redacted] w podgrupie pacjentów z 1 zabiegiem chirurgicznym zatok przynosowych.

Porównanie pośrednie NMA: TEZ vs MEP, TEZ vs DUP

[redacted]

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego w podgrupie pacjentów z ≥ 1 zabiegiem chirurgicznym zatok przynosowych odnotowano istotną statystycznie przewagę TEZ nad MEP w zakresie zmiany punktacji NPS MD=-1,50 (95% CI: -2,04; -0,96).

W podgrupie pacjentów z 1 zabiegiem chirurgicznym zatok przynosowych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy TEZ a MEP w zakresie zmiany punktacji NPS [redacted]

Analiza bezpieczeństwa

TEZE + SoC vs PLC + SoC (RCT WAYPOINT)

Ocena bezpieczeństwa TEZ +SoC vs PLC + SoC wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie badanej względem grupy kontrolnej w zakresie: zapalenia błony śluzowej nosa i gardła RR= 1,82 (95%CI: 1,09; 3,03); pogorszenia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa RR = 0,24 (95%CI: 0,13; 0,44); zapalenia gardła RR= 9,09 (95%CI: 1,16; 71,09); pogorszenia astmy RR = 0,08 (95%CI: 0,01; 0,64).

W czasie trwania badania odnotowano jeden przypadek zgonu w grupie PLC + SoC, który wystąpił na skutek posocznicy bakteryjnej.

Porównanie pośrednie – NMA

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TEZ vs DUP oraz TEZ vs MEP w zakresie występowania: AEs ogółem; AEs prowadzących do zakończenia leczenia ciężkich AEs.

Analiza ekonomiczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Dla porównania TEZ vs MEP wartość wskaźnika ICUR przy uwzględnieniu proponowanego przez Wnioskodawcę RSS wyniosła [REDAKTOWANE] i znalazła się poniżej progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (244 821 zł/QALY). W wariancie bez uwzględnienia proponowanego RSS, ICUR wyniósł 623 tys. zł/QALY.

Dla porównania TEZ vs SoC wartość wskaźnika ICUR przy uwzględnieniu proponowanego przez Wnioskodawcę RSS wyniosła [REDAKTOWANE] i znalazła się powyżej progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (244 821 zł/QALY). W wariancie bez uwzględnienia proponowanego RSS, ICUR wyniósł 503 tys. zł/QALY.

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Dla porównania TEZ vs DUP w wariancie z RSS koszt wnioskowanej interwencji jest [REDAKTOWANE] natomiast w wariancie bez RSS koszt leczenia TEZ jest wyższy o 23 tys. względem DUP w dwuletnim horyzoncie.

Progowa cena jednostkowa zbytu netto dla obu prezentacji leku Tezspire względem MEP wynosi [REDAKTOWANE] względem DUP wynosi [REDAKTOWANE] natomiast względem SoC [REDAKTOWANE]

Przeprowadzono jednokierunkową, scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, populacja docelowa leczona wnioskowaną technologią wyniesie [REDAKTOWANE] pacjentów w pierwszym oraz [REDAKTOWANE] pacjentów w drugim roku refundacji.

Wyniki BIA wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane [REDAKTOWANE]. Całkowite wydatki budżetu NFZ w wariancie prawdopodobnym wyniosą [REDAKTOWANE] oraz 2,98 mln zł w I roku i 9,67 mln zł w II roku (bez RSS).

Całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej w wariancie z RSS skutkować będą wzrostem wydatków płatnika publicznego i wyniosą min. [REDAKTOWANE] w I roku i [REDAKTOWANE] w II roku analizy oraz max. [REDAKTOWANE] w I i [REDAKTOWANE] w II roku analizy, natomiast całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej w wariancie bez RSS skutkować będą wzrostem wydatków płatnika publicznego i wyniosą min. 1,99 mln zł w I roku i 6,52 mln zł w II roku analizy oraz max. 4,13 mln zł w I i 13,33 mln zł w II roku analizy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną warunkowo dla Tezspire w omawianym wskazaniu. Rekomendacja pozytywna warunkowo CDA-AMC, wykazuje istotną dodatkową korzyść kliniczną w porównaniu z leczeniem standardowym, natomiast nie wykazano jego przewagi nad lekami biologicznym, a jako warunek wskazuje zastosowanie ceny nie wyższej niż najtańsza refundowana terapia oraz wymagana jest kontrola wpływu na budżet. Niemiecka G-Ba wskazuje na brak dodatkowej korzyści klinicznej (lek Tezspire pozostaje refundowany, ale bez uznania wyższej wartości klinicznej).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	- Tezspire, Tezepelumabum, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 210 mg, 1 amp.-strzyk., GTIN: 05000456076166; - Tezspire, Tezepelumabum, Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 210 mg, 1 wstrzykiwacz, GTIN: 05000456075725.
Kod ATC	R03DX11
Droga podania	Podskórna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tezepelumab jest przeciwciałem monoklonalnym (IgG2λ) skierowanym przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (ang. thymic stromal lymphopoietin, TSLP), uniemożliwiającym jej interakcję z heterodimerycznym 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.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie: Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria: 1) wiek ≥ 18 lat; 2) w przypadku dupilumabu albo mepolizumabu potwierdzone zapalenie typu 2: tkankowa eozynofilia $\geq 10/\text{wpw}$ 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 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); 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.
Czas leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2022 r., rozszerzenie wskazania o CRSwNP wrzesień 2025 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Astma</u> 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. chronic rhinosinusitis with nasal polyps, 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.

Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic Safety Up-date Reports, PSURs)

Źródło: ChPL Tezspire, Program Lekowy B.156

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Otolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi (PTOChGSz) (<http://www.otolaryngologia.org.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) (<https://pta.med.pl/>);
- American Rhinology Society (ARS) (<https://www.american-rhinologic.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- European Rhinology Society (ERS) (<https://www.europeanrhinologicsociety.org/>);
- European Forum for Research and Education in Allergy and Airway (EUFOREA): (<https://www.euforea.eu/>);
- <https://www.tripdatabase.com/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.04.2026 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest po 18 września 2025 roku. Nie odnaleziono dokumentów opublikowanych po tej dacie. W związku z tym w poniższej tabeli podsumowano najnowsze odnalezione dokumenty wytycznych klinicznych: polskie PTOChGSz/PTA 2023, europejskie EPOS/EUFOREA 2023/2024 oraz amerykańskie AAOH- NFS 2025.

Zapisy dotyczące stosowania leczenia biologicznego (EPOS/EUFOREA, PTOChGSz/PTA) zalecają je wśród pacjentów niekwalifikujących się do zabiegów chirurgicznych oraz spełnienia 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.

W zakresie opcji stosowanych w ramach leczenia biologicznego polskie wytyczne z 2023 roku wskazują m.in. dupilumab, mepolizumab oraz omalizumab.

Wszystkie odnalezione dokumenty wskazują, że leczenie biologiczne powinno być poprzedzone niepowodzeniem wcześniejszego leczenia chirurgicznego/farmakologicznego bądź przeciwwskazaniami do takiego leczenia.

Należy mieć jednak na uwadze, że wszystkie odnalezione dokumenty opublikowano przed datą rejestracji tezepelumabu w leczeniu CRSwNP.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AAOH NFS 2025 (Stany Zjednoczone)	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 (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- 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]. <u>Jakość dowodów:</u> Stopień A Poziom 1 OCEBM: Przegląd systematyczny a randomizowanych badań klinicznych. Stopień B Poziom 2 OCEBM: Randomizowane badania kliniczne lub badania obserwacyjne z wyraźnym efektem albo o wysokiej spójności dowodów. Stopień C Poziom 3-4 OCEBM: Badania nierandomizowane lub historycznie kontrolowane, w tym badania kliniczno-kontrolne i obserwacyjne. Stopień D Poziom 5 OCEBM: Opisy przypadków, rozumowanie oparte na mechanizmach biologicznych lub na podstawowych zasadach Stopień X: Sytuacje wyjątkowe, w których nie można przeprowadzić badań weryfikujących, a istnieje wyraźna przewaga korzyści nad szkodami. <u>Siła zaleceń:</u> 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. 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. 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.
PTOChGSz/PTA 2023 (Polska)	<u>Zalecenia dotyczące leczenia biologicznego w PZZPzPN (zbieżne z aktualnymi EPOS/EUFOREA 2023):</u> - 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 węchu 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; - 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 węchu (poprawa do hyposmii) a także NPS (spadek o 1 w badaniu endoskopowym). Przy braku poprawy wszystkich powyższych parametrów należy przerwać leczenie danym lekiem i rozważyć leczenie operacyjne lub wybrać inny lek biologiczny.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Oczekiwany efekt terapeutyczny po 24 mies. leczenia to: NPS<4, VAS<5, SNOT<30 i przy spełnieniu tych wartości leczenie biologiczne może być kontynuowane. <i><u>Siła i jakość dowodów: nie wskazano</u></i>
EPOS/EUFOREA 2023/2024 (Europa)	Zalecenia dotyczące leczenia PZZPzPN 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 płukanki nosa i donosowych kortykosteroidów oraz 1-2 kursów 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 do-nosowych 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 dobrej zgodności; pacjent chętny/zdolny do przejścia rewizyjnego zabiegu chirurgicznego. - Przeciwwskazania: medyczne/chirurgiczne przeciwwskazania do znieczulenia/zabiegu operacyjnego. - 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 (ang. aspirin-exacerbated respiratory disease): - 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.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- 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. - 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. <u>Sila i jakość dowodów: nie wskazano</u>

PZZPzPN- przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (*ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps*); EES – endoskopowa chirurgia zatok (*ang. Endoscopic Sinus Surgery*); AZS – atopowe zapalenie skóry; SNOT-22 - Kwestionariusz oceny jakości życia (*ang. Sinonasal Outcome Test-22*); GKS – glikokortykosteroidy; QoL – jakość życia (*ang. quality of life*); ATAD – terapia aspiryną po odczulaniu (*ang. aspirin treatment after desensitization*)

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
- SoC - dupilumab - mepolizumab	Uwzględniony spójnie w analizach klinicznej, ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet.	Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w populacji docelowej, rekomenduje się zastosowanie leczenia biologicznego. W ramach programu lekowego B.156 refundowany jest dupilumab (od 1 kwietnia 2024 r.) oraz mepolizumab (od 1 października 2024 r.). W pozostałej części populacji wnioskowanej, tj. wśród pacjentów obecnie nie kwalifikujących się do leczenia biologicznego komparatorem dla tej populacji chorych jest terapia standardowa (SoC, z <i>ang. standard of care</i>) tj. glikokortykosteroidy (zarówno ogólnoustrojowe, jak i donosowe).	Agencja uznaje komparator za właściwy i adekwatny do porównania z ocenianą technologią medyczną.

Aktualnie mepolizumab i dupilumab są refundowane w programie lekowym B.156 u pacjentów z potwierdzonym zapaleniem typu 2 (tkankowa eozynofilia ≥ 10 /wpw lub eozynofilia we krwi ≥ 150 , lub IgE całkowite ≥ 100 oraz z co najmniej 2 zabiegami chirurgicznymi zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego). Natomiast, zgodnie z otrzymanym zleceniem MZ i projektem zmian w programie lekowym zarówno wnioskowany tezepelumab, jak i dupilumab oraz mepolizumab mają być dostępne po co najmniej 1 zabiegu chirurgicznym. W związku z powyższym SoC będzie komparatorem dla TEZ w populacji po co najmniej 1 zabiegu chirurgicznym i bez potwierdzonego zapalenia typu 2, natomiast DUP i MEP w populacji po co najmniej 1 zabiegu chirurgicznym z potwierdzonym zapaleniem typu 2.

MZ w zleceniu zwrócił się z dodatkową prośbą do Agencji o ocenę ewentualnej zmiany kwalifikacji do leczenia tezepelumabem, tj. w przypadku potwierdzenia u pacjenta zapalenia typu 2 oraz po wykonaniu co najmniej 2 zabiegów chirurgicznych zatok przynosowych, czyli analogicznie do kryteriów dla pozostałych substancji leczniczych refundowanych aktualnie w programie lekowym B.156. Odpowiedź Agencji przedstawiono w rozdziale 7. niniejszej AWA.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- wiek ≥ 18 lat; - ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych: - obustronne polipy nosa (potwierdzone badaniem endoskopowym) – wynik w skali NPS ≥ 5, - 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 przeciw-wskazania 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)	- 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)	Brak uwag.
Interwencja	Tezepelumab + SoC podawany zgodnie z obowiązującym ChPL, w dawce 210 mg co 4 tyg.	Tezepelumab podawany niezgodnie z obowiązującym ChPL.	Brak uwag.
Komparatory	- 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 (PLC): 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	Brak uwag.
Punkty końcowe	- 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)	- ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	- kwestionariusz Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22), w tym odpowiedź na leczenie w tej skali; - 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 wydechowa pierwszosekundowa (FEV1) – przy współwystępującej astmie; - jakość życia; - bezpieczeństwo	żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)	
Typ badań	- 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 in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - opisy przypadków, serie przypadków - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej	Brak uwag.
Inne kryteria	-	-	-

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- badanie RCT WAYPOINT (*Lipworth 2025, Desrosiers 2025, ██████████*) bezpośrednio porównujące skuteczność oraz bezpieczeństwo tezepelumabu + SoC z placebo + SoC;
- 5 badań RCT włączonych do metaanalizy sieciowej w celu porównania pośredniego tezepelumabu z dupilumabem oraz mepolizumabem:
 - WAYPOINT porównujące skuteczność oraz bezpieczeństwo tezepelumabu + SoC z placebo + SoC;
 - SINUS-24 (uwzględnione tylko w dodatkowej analizie, którą przeprowadzono dla oceny odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt) i SNOT-22 (redukcja o $\geq 8,9$ punktu) po 24 tygodniach) i SINUS-52 (*Bachert 2019, Bachert 2019a, Bachert 2022, Busse 2023, Fujieda 2022, Chuang 2022 i Lee 2022*) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu z placebo;
 - SYNAPSE (*Bachert 2022a, Han 2021 i Luong 2024*) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo mepolizumabu z placebo;
 - MERIT (*Fujieda 2024*) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo mepolizumabu z placebo;

Dodatkowo Wnioskodawca uwzględnił również badanie retrospektywne *Fang 2025* w którym porównano profile bezpieczeństwa wybranych leków biologicznych (tezepelumab, mepolizumab, omalizumab i dupilumab) stosowanych w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przebiegającego z polipami nosowymi.

Wnioskodawca w wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnalazł opracowań wtórnych spełniających przyjęte kryteria selekcji.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, Embase (via Ovid) oraz Cochrane, z zastosowaniem haseł dotyczących leku Omvoh we wnioskowanym wskazaniu. Analitycy Agencji nie odnaleźli innych badań poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę.

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań pierwotnych włączonych do analizy.

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka wybranych badań bezpośrednich włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
WAYPOINT <i>Źródło finansowania: Astra-Zeneca and Amgen</i>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi kontrolowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3 Liczba ośrodków: 112 (10 krajów); Hipoteza: superiority Okres obserwacji: 52 tyg. (DCO: 23 września 2024 r.)	Interwencja badana: TEZ +SoC (podskórnie, 210 mg, co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tygodniu) N=203 Interwencja kontrolna: PLC + SoC (podskórnie, roztwór 0,7% karboksymetylocelulozy sodowej w 10 mM octanie, 250 mM L-prolinie i 0,01% polisorbacie 80, co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tygodniu) N=205 SoC: Kortykosteroidy stosowane przez minimum 4 tygodnie przed randomizacją i kontynuowane przez cały okres badania. Standardowy furoinian mometazonu w aerozolu do nosa (50 µg/aplikację) powinien być stosowany do każdego nozdrza dwa razy dziennie (łącznie 400 µg dziennie) lub równoważny donosowy kortykosteroid, chyba że istnieją medyczne wskazania do stosowania niższej dawki dziennej. Dawka równoważna powinna odnosić się do najwyższej zatwierdzonej w danym kraju dawki	Kryteria włączenia: - ukończone 18 lat w momencie podpisania świadomej zgody; - rozpoznanie CRSwNP przez lekarza co najmniej 12 miesięcy przed wizytą 1, u których stwierdzono: - nasilenie objawów wskazujące na konieczność operacji, zdefiniowane jako całkowity wynik NPS ≥ 5 (co najmniej 2 dla każdego nozdrza) podczas skringingu, zgodnie z centralną oceną lekarską; - wynik w skali oceniającej niedrożność nosa (NCS) ≥ 2 podczas wizyty 1; - utrzymujące się udokumentowane objawy NP przez > 8 tygodni przed skringiem, takie jak katar i/lub osłabienie lub utrata węchu; - całkowity wynik w skali SNOT-22 ≥ 30 podczas skringingu (wizyta 1); - stosowanie wszelkich standardowych procedur leczenia CRSwNP, pod warunkiem, że uczestnik jest stabilny podczas tego leczenia przez 30 dni przed skringiem; - udokumentowane leczenie zaostrzeń polipów nosowych ogólnoustrojowymi kortykosteroidami przez co najmniej 3 następujące po sobie dni lub jedną dawkę domięśniowego wstrzyknięcia depa (lub przeciwwskazania/nietolerancja) w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed wizytą 1, ale nie w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed tą wizytą i/lub jakiejkolwiek przebyte operacje NP (lub przeciwwskazania/nietolerancja); - masa ciała ≥ 40 kg podczas wizyty 1;	Punkty końcowe: Pierwszorzędowe: - zmiana całkowitej punktacji endoskopowej oceny polipów nosa (skala NPS, z ang. Nasal-Polyp Score) w 52 tyg. - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej średniego dwutygodniowego wskaźnika niedrożności nosa (NCS) w 52. tyg. Drugorzędowe: - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej średniej utraty węchu w odstępach dwutygodniowych w 52. tyg - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali SNOT-22 (22-item Sinonasal Outcome Test) w 52. Tyg - Ocena nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackay'a w 52 tyg. - Konieczność stosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych/leczenia a chirurgicznego zatok przynosowych w 52 tyg. - ocena całkowitej punktacji w dzienniczku objawów polipów nosa (NPSPD, ang. Nasal Polyposis Symptom Diary) w 52 tyg. - utrata węchu przez pacjentów w ramach w dzienniczka objawów polipowości nosa (Nasal Polyposis Symptom Diary) - ocena węchu wg skali UPSIT (The University of Pennsylvania Smell Identification Test);

		donosowego kortykosteroidy w leczeniu PZZPzPN.	stosowanie antykoncepcji przez kobiety powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji stosowanych przez uczestniczących w badaniach klinicznych.	- odsetek pacjentów z całkowitą utratą węchu w 52. Tyg. - ocena spirometryczna FEV1 u chorych z astmą w 52 tyg.; - kontrola astmy wg kwestionariusza ACQ-6 u pacjentów z astmą w 52 tyg.; - ocenę jakości życia wg skali EQ-5D; - profil bezpieczeństwa.
SINUS-24 <i>Źródło finansowania: Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals</i>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepię, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3 Hipoteza: superiority Liczba ośrodków: 67 (13 krajów) Okres obserwacji: 24 tyg.	Interwencja badana: Dupilumab (podskórnie, 300 mg. co 2 tyg (Q2W)) +SoC N= 203 Interwencja kontrolna: PLC (podskórnie, dopasowane do DUP) +SoC N= 205 SoC: codzienne podawanie furoinianu mometazonu (100 µg do każdego otworu nosowego dwa razy dziennie) w aerozolu donosowym przez cały okres badania, płukanie nosa roztworem soli, stosowania antybiotyków ogólnoustrojowych, krótkie cykle ogólnoustrojowych kortykosteroidów, jak i zabieg chirurgiczny zatok przynosowych	Kryteria włączenia: - wiek <18 lat; - PZZPzPN z obustronnymi polipami nosa - całkowity wynik NPS ≥ 5 (max 8) (co najmniej 2 dla każdego nozdrza) - utrzymujące się przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania objawy, w tym: - zatkany nos, zablokowany lub niedrożny o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu objawów (wynik 2 lub 3) i tygodniowym średnim wyniku nasilenia co najmniej 1 (zakres od 0 do 3) w momencie randomizacji - co najmniej jeden inny objaw, taki jak częściowa utrata węchu (hiposmia), całkowita utrata węchu (anosmia) lub przedni lub tylny nieżyt nosa - wcześniejsze leczenie glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi w ciągu ostatnich 2 lat (lub przeciwwskazania medyczne lub nietolerancja glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych), wcześniejsza operacja polipów nosa lub obie te interwencje - (operacja donosowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed wizytą 1 była kryterium wykluczenia)	Punkty końcowe: - zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w ocenie endoskopowej w skali NPS w 24 tyg.; - ocena niedrożności nosa w skali NCS w 24 tyg.; - ocena polipów w skali Lund-Mackaya; - ocena złożonego punktu końcowego obejmującego: niedrożność nosa, wydzielina z nosa, śluz w gardle i utrata węchu; - ocena objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22; - utrata węchu na podstawie dzienniczka NPSD; - punkty końcowe typu czas do zdarzenia: pierwsza decyzja o zabiegu chirurgicznym polipów nosa oraz konieczności zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych; - odsetek chorych z ≥ 1-punktową poprawą w skali NPS; - ocena węchu wg UPSIT; - ocena spirometryczna FEV1; - ocena ACQ-6; - bezpieczeństwo
SINUS-52 <i>Źródło finansowania: Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals</i>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepię, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3 Hipoteza: superiority Liczba ośrodków: 117 (14 krajów) Okres obserwacji: 52 tyg.	Interwencja badana: Dupilumab (podskórnie, 300 mg) +SoC - populacja DUP-2: co 2 tygodnie (Q2W) przez cały okres obserwacji, dawka końcowa w 48 tyg.; - populacja DUP2-4: co 2 tygodnie przez pierwsze 24 tygodni, a następnie co 4 tygodnie, dawka końcowa w 48 tygodniu. N DUP-2=150 N DUP 2-4=145	Kluczowe kryteria włączenia: - wiek <18 lat; - PZZPzPN z obustronnymi polipami nosa - całkowity wynik NPS ≥ 5 (max 8) (co najmniej 2 dla każdego nozdrza); - utrzymujące się przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania objawy, w tym: - zatkany nos, zablokowany lub niedrożny o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu objawów (wynik 2 lub 3) i tygodniowym średnim wyniku nasilenia co najmniej 1 (zakres od 0 do 3) w momencie randomizacji, - co najmniej jeden inny objaw, taki jak częściowa utrata węchu (hiposmia), całkowita	Punkty końcowe: - zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w ocenie endoskopowej w skali NPS w 52 tyg.; - ocena niedrożności nosa w skali NCS w 52 tyg.; - ocena polipów w skali Lund-Mackaya; - ocena złożonego punktu końcowego obejmującego: niedrożność nosa, wydzielina z nosa, śluz w gardle i utrata węchu; - ocena objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22; - utrata węchu na podstawie dzienniczka NPSD;

		Interwencja kontrolna: PLC (podskórnice, dopasowane do grup DUP, dawka końcowa w 48 tygodniu) + SoC N=153 SoC: codzienne podawanie furoinianu mometazonu (100 µg do każdego otworu nosowego dwa razy dziennie) w aerozolu donosowym przez cały okres badania, płukanie nosa roztworem soli, stosowania antybiotyków ogólnoustrojowych, krótkie cykle ogólnoustrojowych kortykosteroidów, jak i zabieg chirurgiczny zatok przynosowych.	utrata węchu (anosmia) lub przedni lub tylny nieżyt nosa, wcześniejsze leczenie glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi w ciągu ostatnich 2 lat (lub przeciwwskazania medyczne lub nietolerancja glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych), wcześniejsza operacja polipów nosa lub obie te interwencje - (operacja donosowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed wizytą 1 była kryterium wykluczenia)	- punkty końcowe typu czas do zdarzenia: pierwsza decyzja o zabiegu chirurgicznym polipów nosa oraz konieczności zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych; - odsetek chorych z ≥ 1-punktową poprawą w skali NPS; - ocena węchu wg UPSIT; - ocena spirometryczna FEV1; - ocena ACQ-6; - bezpieczeństwa.
SYNAPSE <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3 Liczba ośrodków: 93 (11 krajów) Hipoteza: superiority Okres obserwacji: 52 tyg.	Interwencja badana: <u>Mepolizumab</u> (podskórnice, 100 mg, co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tygodniu + SoC N=206 Interwencja kontrolna: PLC (podskórnice, co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tyg. + SoC N= 201 SoC: codzienne podawanie furoinianu mometazonu (dwie dawki po 50 µg do każdego otworu nosowego dwa razy dziennie) w aerozolu donosowym przez cały okres badania, a także płukanie nosa roztworem soli oraz cykle ogólnoustrojowych kortykosteroidów i/lub antybiotyków w razie konieczności	Kluczowe kryteria włączenia: - wiek <18 r. ż.; - PZZPzPN z obustronnymi polipami nosa – diagnoza na podstawie endoskopii lub tomografii komputerowej; - co najmniej jeden przebyty zabieg chirurgiczny nosa w ciągu ostatnich 10 lat - obecność co najmniej 2 różnych objawów przez co najmniej 12 tygodni przed skринingiem: - zatkanie/niedrożność/przekrwienie nosa; - wydzielina z nosa (spływ wydzieliny z przodu/z tyłu); - oraz co najmniej jedno z poniższych: - wydzielina z nosa (spływ wydzieliny z przodu/z tyłu); - ból/ucisk w okolicy twarzy; - osłabienie lub utrata węchu; - wynik objawów niedrożności nosa w skali wzrokowo-analogowej (VAS) > 5; - nasilenie objawów wskazujące na konieczność operacji: - ogólna punktacja objawów w skali VAS > 7; - wynik NPS ≥ 5 (co najmniej 2 dla każdego nozdrza)	Punkty końcowe: - zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w ocenie endoskopowej w skali NPS w 52 tyg.; - zmiana wyniku w skali wizualnej analogowej (VAS) dotyczącej uczucia niedrożności nosa w porównaniu z wartością wyjściową w okresie 4 tygodni poprzedzających 52. Tydzień - ocena niedrożności nosa w skali NCS ; - objawy polipów nosa na podstawie dzienniczka NPSD; - ocena złożonego punktu końcowego obejmującego: niedrożność nosa, wydzielina z nosa, śluz w gardle i utrata węchu - ocena objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22 w 52 tyg.; - utrata węchu na podstawie dzienniczka NPSD; - punkty końcowe typu czas do zdarzenia: pierwsza decyzja o zabiegu chirurgicznym polipów nosa (do 52. Tyg.) oraz konieczności zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych (do 52 tyg. Oraz zmiana względem wartości wyjściowych); - odsetek chorych z ≥ 1-punktową poprawą w skali NPS ;

				• odsetek chorych z ≥ 1-punktową poprawą w skali SNOT-22; • odsetek chorych niewymagających dalszej operacji; • ocena wężu wg UPSIT; • ocena ACQ-5; • bezpieczeństwo.
MERIT <u>Źródło finansowania:</u> <i>GlaxoSmithKline</i>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepię, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3 Liczba ośrodków: 60 (3 kraje) Hipoteza: <i>superiority</i> Okres obserwacji: 52 tyg.	Interwencja badana: Mepolizumab (podskórną, 100 mg, co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tygodniu + SoC N=206 Interwencja kontrolna: PLC (podskórną, co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tyg. + SoC N= 201 SoC: zgodne z lokalną praktyką, które obejmowało donosowe kortykosteroidy i płukanie nosa roztworem soli oraz sporadycznie krótkie cykle ogólnoustrojowych kortykosteroidów w dużych dawkach i/lub antybiotyki w razie konieczności (74% badanych stosowało kortykosteroidy donosowe)	Kluczowe kryteria włączenia: • wiek <18 r. ż.; • rozpoznanie obustronnego PZZPzPN, zgodnie z algorytmem JESREC; • liczba eozynofili w krwi $> 2\%$ w ciągu 12 miesięcy poprzedzających skrining; • wynik NPS ≥ 5 (minimalny wynik 2 w każdej jamie nosowej); • wynik objawów niedrożności nosa w skali wzrokowo-analogowej (VAS) > 5 przez 12 tygodni poprzedzających skrining; • wynik NCS > 5 w zakresie objawów niedrożności nosa w ciągu 7 dni poprzedzających randomizację; • wymagano wystąpienia ≥ 1 niedrożności/przekrwienia/zatka nia nosa lub wycieku z nosa (wydzieliny z nosa z przodu/z tyłu) oraz ≥ 1 bólu/ucisku w twardzi i/lub zmniejszenia utraty wężu; • spełnienie co najmniej jednego z trzech następujących kryteriów: ○ wcześniejsza operacja zatok w celu usunięcia NP (operacja w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed leczeniem była kryterium wykluczenia); ○ ≥ 3 kolejne dni SCS w ciągu ostatnich 2 lat (w leczeniu NP); ○ medycznie nieodpowiednie lub nietolerancyjne SCS.	Punkty końcowe: • zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w ocenie endoskopowej w skali NPS w 52 tyg.; • ocena niedrożności nosa w skali NCS; • objawy polipów nosa na podstawie dzienniczka NPSPD; • ocena polipów w skali Lund-Mackaya; • ocena złożonego punktu końcowego obejmującego: niedrożność nosa, wydzielina z nosa, śluz w gardle i utrata wężu; • ocena objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22; • utrata wężu na podstawie dzienniczka NPSPD; • punkty końcowe typu czas do zdarzenia: pierwsza decyzja o zabiegu chirurgicznym polipów nosa lub konieczności zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych; • odsetek chorych z ≥ 1-punktową poprawą w skali NPS i NCS; • bezpieczeństwo

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 15.9 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocenę wiarygodności badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook (RoB2).

Wszystkie włączone badania RCT charakteryzował niski poziom ryzyka popełnienia błędu systematycznego. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy. Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, które zostały zweryfikowane przez analityków Agencji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Szczegóły dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego badań znajdują się w rozdziale 15.1 AKL wnioskodawcy.

Tabela 7. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu bezpośrednim oraz badaniach włączonych do NMA, na podstawie wnioskodawcy i analityków Agencji

Domena	Ocena ryzyka				
	WAYPOINT	SINUS-24	SINUS-25	MERIT	SYNAPSE
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Błąd systematyczny związany ze stronniczym raportowaniem wyników	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólna jakość	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 13 AKL wnioskodawcy):

Ograniczenia badania WAYPOINT:

- Część danych prezentowanych i wykorzystanych w porównaniu pośrednim z badania WAYPOINT nie pochodzi z publikacji pełnotekstowych, ale dodatkowych niepublikowanych materiałów, które zostały dostarczone przez wnioskodawcę ();
- Nie odnaleziono publicznie dostępnych wyników do niektórych punktów końcowych, które zaplanowano ocenić w protokole opisywanego badania, tj. oceny jakości życia wg skali EQ-5D, SF-36 i kwestionariusza WPAI oraz analizy szczytowego przepływu wdechowego przez nos (NPIF), a także oceny wg skali PGIC i PGIC.

Ograniczenia badania Fang 2025:

- Ograniczenia badania Fang 2025 to przede wszystkim ograniczenia typowe dla badań prowadzonych z wykorzystaniem systemów spontanicznego raportowania działań niepożądanych: ryzyko zaktów w raportowaniu danych (w tym: niedostateczna zgłaszalność ADRs o mniejszym stopniu nasilenia) oraz ograniczona dostępność informacji na temat zgłaszanych przypadków (brak szczegółowej charakterystyki demograficznej leczonych pacjentów, brak informacji o związku zdarzeń ze stosowanym leczeniem);
- Autorzy podali, że wykonana analiza dotyczyła leczenia chorych na przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przebiegające z polipami nosowymi. Nie przedstawiono jednak szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do analiz.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy wyników przedstawione przez Wnioskodawcę (rozdz. 18 AKL Wnioskodawcy):

- Odnaleziono tylko 1 badanie kliniczne z randomizacją, podwójnym zaślepieniem oraz grupą kontrolną, które porównywało TEZ+SoC z PLC+SoC u dorosłych osób z ciężkim, niekontrolowanym ciężkim przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przebiegającym z polipami nosa – próba WAYPOINT była jednak wiarygodnym i odpowiednio licznym badaniem klinicznym, które umożliwiło poprawne wnioskowanie o znamienne wyższej skuteczności klinicznej i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa tezepelumabu nie tylko w populacji ITT, ale także w populacji nie objętej obowiązującym programem lekowym – czyli odpowiedniej dla porównania z SoC (ogółem bez zapalenia T2 albo z zapaleniem T2, ale z tylko 1 wcześniejszym zabiegiem chirurgicznym polipów nosa – co prawda populacja bez zapalenia T2 objęła także pacjentów bez wcześniejszego zabiegu, ale była to znikoma liczba przypadków – 8 [4,8%]). Dostępne dane na podstawie dodatkowych analiz dostarczonych przez Wnioskodawcę dla tej podgrupy dotyczą odpowiedzi klinicznej w skali NPS oraz kwestionariusza SNOT-22 (zdefiniowanych w programie lekowym) – wyniki były spójne z analizą główną i również znamienne statystycznie. Co więcej wyniki w populacji ITT odsetek pacjentów z co najmniej 1 zabiegiem chirurgicznym wynosił ogółem około 71% (w tym tylko jednym około 37%), a próba uwzględniła też zarówno pacjentów z zapaleniem T2, określonym jako liczba eozynofili w krwi wynosząca ≥ 150 komórek/ μ l, jak i bez takiego rodzaju zapalenia, odpowiednio około 87% i 13% pacjentów;

- Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność tezepelumabu wśród pacjentów z PZZPzPN w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej, ale przedstawiono wyniki z retrospektywnej próby Fang 2025, przeprowadzonej w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;
- Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących tezepelumab z dupilumabem i mepolizumabem konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, które wyjściowo charakteryzuje się niższą wiarygodnością niż bezpośrednie zestawienie interwencji w ramach jednego badania klinicznego – wykorzystane w NMA próby są jednak badaniami klinicznymi z randomizacją, prowadzonymi wieloośrodkowo z podwójnym zaślepieniem, miały na celu testowanie hipotezy superiority wobec wspólnego komparatora oraz charakteryzowały się wysoką wiarygodnością metodologiczną oraz dużą zgodnością populacji między sobą, choć wskazać trzeba, że przeprowadzenie u chorych operacji w badaniu WAYPOINT prowadziło do zakończenia leczenia tezepelumabem, natomiast w pozostałych próbach w takim wypadku pacjenci mogli nadal kontynuować analizowane terapie – niemniej jednak z tego powodu leczenie TEZ zakończył tylko 1 pacjent;
- Badanie WAYPOINT dotyczące tezepelumabu było prowadzone w szerszej populacji niż określona kryteriami programu lekowego odnośnie wcześniejszych zabiegów chirurgicznych polipów nosa oraz stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, niemniej 71,3% pacjentów przeszło co najmniej jeden zabieg chirurgiczny polipów nosa, a 64,5% stosowało kortykosteroidy systemowe w okresie ostatnich 12 miesięcy, ogólnie wyniki we wszystkich wyróżnionych podgrupach były spójne z analizą główną, w tym wśród pacjentów z zabiegiem chirurgicznym (gdzie były nawet liczbowo lepsze). Podobne ograniczenie dotyczy także badań odnalezionych dla innych leków biologicznych – w badaniach dla dupilumabu: SINUS – co najmniej 1 zabieg chirurgiczny polipów nosa – 63%, co najmniej 3 – 15%, glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe w okresie 2 lat stosowało 74,0% populacji; a w przypadku mepolizumabu: SYNAPSE – wymagano co najmniej jednego zabiegu w okresie 10 lat (ale nie co najmniej dwóch jak w obecnym programie, które dotyczyły 53,6% pacjentów), a stosowanie GKS ogólnoustrojowych w okresie 12 miesięcy obejmowało 51,6% populacji, MERIT – co najmniej jeden zabieg – 42,9% co najmniej 2 – 13,1%, GKS ogólnoustrojowe – 54,4% (ponadto w tym badaniu tylko 74,0% stosowało GKS donosowe);
- We wszystkich włączonych badaniach do porównania pośredniego wśród kryteriów znajdował się wymóg NPS ≥ 5 (zgodnie z kryteriami programu lekowego), natomiast odpowiedni wynik punktacji kwestionariusza SNOT-22 dotyczył tylko badania WAYPOINT (gdzie przyjęto ≥ 30), niemniej we wszystkich włączonych badaniach stwierdzono znaczne nasilenie objawów nosowo-zatokowych ocenianych kwestionariuszem SNOT-22 i średnie wyniki znacznie przekraczały wymaganą w programie lekowym wartość 40;
- Nie udało się przeprowadzić porównania TEZ z DUP i MEP w populacji docelowej pacjentów z PZZPzPN, u których potwierdzono zapalenie typu 2 oraz wykonano co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych, a więc tej, w której obecnie DUP i MEP są refundowane w Polsce – po stronie badania WAYPOINT, w którym oceniano tezepelumab, w publikacji głównej i dodatkowym dokumencie dostarczonym przez Wnioskodawcę udało się odnaleźć informacje na temat zmiany punktacji skal NPS i NCS u pacjentów z ≥ 2 wcześniejszymi operacjami oraz dane zbliżone do definicji zapalenia T2 (liczba eozynofiliów we krwi ≥ 150 komórek/ μ l lub IgE całkowite ≥ 100 IU/ml), a więc zmianę punktacji skal NPS i NCS w podgrupach chorych z liczbą eozynofiliów ≥ 150 i < 300 oraz ≥ 300 komórek/ μ l, a także ≥ 190 i < 310 , ≥ 310 i < 460 oraz ≥ 460 komórek/ μ l, jak i w podgrupach chorych z IgE całkowitym $\geq 78,4$ i $< 190,1$ IU/ml oraz $\geq 190,1$ IU/ml. Niestety po stronie komparatorów jedyne wyniki dla tych punktów końcowych po 52 tygodniach były dostępne w podgrupach: z liczbą eozynofiliów $\geq 150/\mu$ l i $\geq 300/\mu$ l (badania dla DUP i MEP) lub 2 i > 2 wcześniejszymi operacjami (badanie dla MEP w populacji japońskiej, chińskiej i rosyjskiej; w tym wypadku nie podano zmian i wartości SE dla MEP i PLC, które wykorzystywano w ramach obliczeń w populacji ITT, a jedynie wartość MD między grupami, a liczebność w poszczególnych podgrupach nie przekraczała 25 pacjentów), co uniemożliwiło wykonanie wiarygodnych obliczeń; przeprowadzenie obliczeń było możliwe tylko w populacji ITT włączonych prób, ale spójnie dowiodło, że tezepelumab jest istotnie bardziej skuteczny niż mepolizumab oraz charakteryzuje się podobną skutecznością, co dupilumab, przy jednoczesnym porównywalnym profilu bezpieczeństwa wszystkich analizowanych interwencji w kontekście ogólnych kategorii AEs;
- W badaniu WAYPOINT, a także w pozostałych włączonych do porównania pośredniego wszyscy pacjenci jako leczenie standardowe (SoC) otrzymywali codziennie stałe dawki standardowe glikokortykosteroidów donosowych oraz ratunkowo podania ogólnoustrojowe (jedynie w badaniu MERIT glikokortykosteroidy donosowe otrzymywało 74% populacji);
- Dla niektórych punktów końcowych nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z uwzględnieniem dupilumabu lub mepolizumabu z uwagi na brak dostępnych danych bądź różnice w definicji tych punktów końcowych między analizowanymi interwencjami;

- *Cześć danych wykorzystanych w porównaniu pośrednim nie pochodzi z publikacji pełnotekstowych, ale z doniesień konferencyjnych i dodatkowych nieopublikowanych materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę, a ponadto dla niektórych punktów końcowych konieczne było odczytanie danych z wykresów przedstawionych w publikacjach;*
- *W ocenie konieczności zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych na podstawie odsetka chorych w ramach porównania pośredniego dane przedstawione z badania WAYPOINT to szacunki metodą Kaplana-Meiera dotyczące odsetka pacjentów ze zdarzeniami, co stanowi ograniczenie tej analizy.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Ograniczenia metaanalizy sieciowej (NMA) wynikają głównie z heterogeniczności badań oraz braku bezpośrednich porównań między terapiami.

- Badanie dla mepolizumabu MERIT włączone do porównania pośredniego przeprowadzone było wyłącznie na populacji azjatyckiej (Chiny, Japonia, Rosja).
- Zgodnie z kryteriami włączenia do przeglądu wnioskodawcy pacjenci włączani powinni przejść co najmniej 1 zabieg chirurgiczny zatok, jednak jedynie w we włączonym do NMA badaniu SYNAPSE kryteria włączenia do badania zawierały taki wymóg. Pozostałe badania, w tym badanie rejestracyjne dla Tezpire (WAYPOINT) w omawianym wskazaniu nie zawierają w kryteriach włączenia do badania konieczności przebycia zabiegu zatok, w związku z tym populacja zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego stanowiła 71% (odsetek pacjentów z co najmniej 1 zabiegiem chirurgicznym wynosił ogółem około 71%, w tym tylko jednym około 37%).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

4.2.1.1. Porównanie bezpośrednie

TEZE +SoC vs PLC + SoC (RCT WAYPOINT)

W badaniu WAYPOINT udział wzięli chorzy w wieku powyżej 18 lat z rozpoznaniem PZZPzPN, u których stwierdzono ciężkość objawów wskazującą na konieczność zabiegu chirurgicznego, zdefiniowaną jako całkowitą punktację nasilenia polipów nosa w ocenie endoskopowej w skali NPS ≥ 5 (co najmniej 2 dla każdego nozdrza). Ocenę skuteczności przeprowadzono dla 52 tygodnia obserwacji oraz dodatkowo dla analizy odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt) i SNOT-22 (redukcja o $\geq 8,9$ punktu) zaprezentowano także dane po 24 tygodniach.

Pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły:

- zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w ocenie endoskopowej w skali NPS;
- ocena niedrożności nosa w skali NCS.

Średnia redukcja punktacji całkowitego wyniku oceny polipów nosa (NPS) była w 52. tygodniu istotnie większa w grupie TEZ+SoC w porównaniu do PLC + SoC : MD = -2,07 punktu (95% CI: -2,39; -1,74).

Średnia redukcja punktacji oceniającej niedrożność nosa (NCS) była w 52. tygodniu istotnie większa w grupie TEZ+SoC w porównaniu do PLC + SoC: MD = -1,03 (95% CI: -1,20; -0,86).

Wyniki w tabelach poniżej przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (52 tyg.). Wyniki dla okresu obserwacji 24 tyg. znajdują się w rozdziale 5 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 8. Wyniki skuteczności dla pierwszorzędowych punktów końcowych (RCT WAYPOINT); okres obserwacji 52 tyg.; średnie zmiany od wartości wyjściowych

Punkt końcowy	Parametr	TEZ+SoC (N = 203)	PLC +SoC (N = 205)	MD (95% CI)^
Skala oceny polipów nosa (NPS) w badaniu endoskopowym	Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SE)^	-2,46 (0,11)	-0,39 (0,12)	-2,07 (-2,39; -1,74)
Skala nasilenia niedrożności nosa (NCS)		-1,74 (0,06)	-0,72 (0,06)	-1,03 (-1,20; -0,86)

^metoda najmniejszych kwadratów

Zgodnie z wynikami redukcję punktacji NPS ≥ 1 punkt od wartości wyjściowej i ≥ 2 punkty od wartości wyjściowej uzyskało odpowiednio 79,3% oraz 63,5% pacjentów w grupie TEZ + SoC, podczas gdy w grupie PLC + SoC wartości te uzyskano odpowiednio u 31,7% oraz 19% pacjentów.

W grupie TEZ + SoC było istotnie statystycznie większe szanse wystąpienia:

- redukcji punktacji NPS o ≥ 1 punkt od wartości wyjściowej (OR = 8,67; 95% CI: 5,25; 14,32);
- redukcji punktacji NPS o ≥ 2 punkty od wartości wyjściowej (OR = 8,19; 95% CI: 5,04; 13,32);
- redukcji punktacji NCS o ≥ 1 punkt od wartości wyjściowej (OR = 6,79; 95% CI: 4,19; 11,00);

w porównaniu z grupą PLC + SoC.

Tabela 9. Wyniki skuteczności dla pierwszorzędowych punktów końcowych (RCT WAYPOINT); okres obserwacji 52 tyg.

Punkt końcowy	Parametr	Populacja	TEZ +SoC, N = 203 n (%)	PLC +SoC, N = 205 n (%)	OR (95% CI)#
Zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w ocenie endoskopowej w skali NPS	Redukcja punktacji NPS o ≥ 1 punkt od wartości wyjściowej (MCID)	ITT	161 (79,3%)	65 (31,7%)	8,67 (5,25; 14,32)
	Redukcja punktacji NPS o ≥ 2 punkty od wartości wyjściowej		129 (63,5%)	39 (19,0%)	8,19 (5,04; 13,32)
Skala nasilenia niedrożności nosa NCS	Redukcja punktacji NCS o ≥ 1 punkt od wartości wyjściowej (znacząca [meaningful]; MCID)		149 (73,4%)	68 (33,2%)	6,79 (4,19; 11,00)

obliczone metodą regresji logistycznej z czynnikami w postaci terapii, regionu, wyjściowego współwystępowania astmy, choroby układu oddechowego zaostrzonej przez NLPZ/aspirynę i statusu wcześniejszego zabiegu oraz wyjściowym wynikiem NPS jako zmienną towarzyszącą

Analiza skuteczności TEZ +SoC vs PLC + SoC w podgrupie pacjentów z ≥ 1 i 1 zabiegiem chirurgicznym zatok przynosowych.

Średnia redukcja punktacji całkowitego wyniku oceny polipów nosa (NPS) oraz średnia redukcja punktacji oceniającej niedrożność nosa (NCS) była istotnie większa w grupie TEZ+SoC w porównaniu do PLC + SoC w podgrupie pacjentów z ≥ 1 zabiegiem chirurgicznym zatok przynosowych oraz [] w podgrupie pacjentów z 1 zabiegiem chirurgicznym zatok przynosowych.

Tabela 10. Wyniki skuteczności dla punktów końcowych w populacji pacjentów z ≥ 1 i 1 zabiegiem chirurgicznym (Lipworth 2025, [])

Parametr	TEZ+SoC	PLC +SoC	MD (95% CI)
Podgrupa pacjentów z ≥ 1 zabiegiem chirurgicznym zatok przynosowych (N = 144 vs N = 147)			
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w skali NPS	-2,598	-0,366	-2,232 (-2,616; -1,848)

Średnia zmiana od wartości wyjściowej w skali NCS	-1,800	-0,653	-1,147 (-1,352; -0,942)
Podgrupa pacjentów z 1 zabiegiem chirurgicznym zatok przynosowych			
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w skali NPS			
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w skali NCS			

Analiza skuteczności TEZ +SoC vs PLC + SoC w populacji docelowej dla porównania z SoC (pacjenci bez zapalenia typu 2 lub z zapaleniem typu 2 oraz 1 wcześniejszym zabiegiem chirurgicznym polipów nosa)

Ze względu na ograniczenie dostępności danych dla wyników porównania TEZ z SoC pozyskano jedynie analizy odpowiedzi wg NPS i SNOT-22 w zbliżonej populacji.

-
-

Tabela 11. Wyniki skuteczności dla punktów końcowych w populacji docelowej dla SoC () okres obserwacji 52 tyg.

obliczone metodą regresji logistycznej z czynnikami w postaci terapii, regionu, wyjściowego współwystępowania astmy, choroby układu oddechowego zaostrzonej przez NLPZ/aspirynę i statusu wcześniejszego zabiegu oraz wyjściowym wynikiem NPS jako zmienną towarzyszącą.

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe

Ocena objawów zatokowo-nosowych wg kwestionariusza SNOT-22 (22-item Sinonasal Outcome Test).

Kwestionariusz SNOT-22 obejmuje 22 zagadnienia oceniając swoistą dla schorzeń nosa i zatok jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL). 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).

Poprawa w ocenie objawów wg skali SNOT-22 była istotnie statystycznie większa w grupie TEZ +SoC w porównaniu do PLC + SoC, MD = -27,26 (95% CI: -32,32; -22,21).

Tabela 12. Objawy zatokowo-nosowe wg skali SNOT-22 (RCT WAYPOINT); TEZ+ SoC vs PLC+ SoC

Punkt końcowy	Parametr	TEZ+SoC (N = 203)	PLC +SoC (N = 205)	MD (95% CI)
Poprawa w ocenie objawów wg skali SNOT-22	Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SE) [^]	-45,02 (1,81)	-17,76 (1,84)	-27,26 (-32,32; -22,21)

[^]metoda najmniejszych kwadratów**Tabela 13. Objawy zatokowo-nosowe wg skali SNOT-22 (RCT WAYPOINT); TEZ+SoC vs PLC+SoC**

obliczone metodą regresji logistycznej z czynnikami w postaci terapii, regionu, wyjściowego współwystępowania astmy, choroby układu oddechowego zaostrzonej przez NLPZ/aspirynę i statusu wcześniejszego zabiegu oraz wyjściowym wynikiem NPS jako zmienną towarzyszącą.

Konieczność stosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych/leczenia chirurgicznego zatok przynosowych

Odnotowano istotną statystycznie przewagę dla grupy TEZ + SoC w porównaniu z PLC + SoC w zakresie analizowanych punktów końcowych:

- pierwsza decyzja o leczeniu chirurgicznym polipów nosa i/lub zastosowaniu glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych w 52. tygodniu (HR = 0,08; 95% CI: 0,03; 0,17),
- pierwsza decyzja o leczeniu chirurgicznym polipów nosa w 52. tygodniu (HR = 0,02; 95% CI: 0,00; 0,09),
- pierwsza decyzja o zastosowaniu glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych w 52. tygodniu (HR = 0,12; 95% CI: 0,04; 0,27).

Tabela 14. Konieczność stosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych/leczenia chirurgicznego zatok przynosowych (RCT WAYPOINT); TEZ+SoC vs PLC+SoC

Punkt końcowy	Okres obserwacji	TEZ +SoC, N=203 n (%)	PLC + SoC, N=205 n (%)	HR (95% CI) [^]
Pierwsza decyzja o leczeniu chirurgicznym polipów nosa i/lub zastosowaniu glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych w 52. tygodniu	52 tyg.	5,7% (95% CI: 1,3%; 15,0%) ^{^^}	30,6% (95% CI: 24,2%; 37,1%) ^{^^}	0,08 (0,03; 0,17)
Pierwsza decyzja o leczeniu chirurgicznym polipów nosa w 52. tygodniu		0,5% (95% CI: 0,0%; 2,5%) ^{^^}	22,1% (95% CI: 16,4%; 28,2%) ^{^^}	0,02 (0,00; 0,09)
Pierwsza decyzja o zastosowaniu glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych w 52. tygodniu		5,2% (95% CI: 1,1%; 14,7%) ^{^^}	18,3% (95% CI: 13,3%; 24,1%) ^{^^}	0,12 (0,04; 0,27)

[^] współczynniki hazardu oparte są na modelu proporcjonalnych hazardów Coxa z dopasowaniem na leczenie, wyjściowe współwystępowanie astmy, przebytą operację polipów nosa oraz region geograficzny;

^{^^} odsetki i przedziały ufności to szacunki metodą Kaplana-Meiera dotyczące odsetka pacjentów ze zdarzeniami

Ocena nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackay'a

Punktacja wg skali Lund-Mackay'a mieści się w zakresie 0-24, gdzie wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie schorzenia i potencjalne trudności w identyfikacji struktur anatomicznych w zatokach.

Poprawa w ocenie nasilenia polipów nosa w TK wg skali Lund- Mackay'a była istotnie statystycznie większa w grupie TEZ +SoC w porównaniu do PLC + SoC, MD = -5,72 (95% CI: -6,39; -5,06).

Nasilenie objawów polipów nosa (NPSD)

Wyniki w dzienniczku objawów polipów nosa (NPSD) znajdują się w zakresie od 0 do 24, a wyższe oznaczają większą ciężkość schorzenia.

Poprawa w ocenie nasilenia polipów nosa była istotnie statystycznie większa w grupie TEZ +SoC w porównaniu do PLC + SoC, MD = -6,89 (95% CI: -8,02; -5,76).

Utrata węchu

Analizę utraty węchu przeprowadzono w ramach dzienniczka objawów polipów nosa (NPSD). Punktacja oceny mieści się w przedziale 0-3, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów.

Poprawa w ocenie utraty węchu była istotnie statystycznie większa w grupie TEZ +SoC w porównaniu do PLC + SoC, MD = -1,00 (95% CI: -1,18; -0,83).

Tabela 15. Wyniki skuteczności dla drugorzędowych punktów końcowych (RCT WAYPOINT); TEZ+ SoC vs PLC+ SoC; okres obs. 52 tyg

Punkt końcowy	Parametr	TEZ+SoC (N = 203)	PLC +SoC (N = 205)	MD (95% CI)
Ocena nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackay'a	Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SE)^	-6,27 (0,24)	-0,55 (0,24)	-5,72 (-6,39; -5,06)
Nasilenie objawów polipów nosa (NPSD)		-10,39 (0,40)	-3,50 (0,41)	-6,89 (-8,02; -5,76)
Utrata węchu		-1,26 (0,06)	-0,26 (0,06)	-1,00 (-1,18; -0,83)

^ metoda najmniejszych kwadratów

Wyniki porównania dla pozostałych punktów końcowych analizowanych w badaniu WAYPOINT (ocena węchu wg skali UPSIT, anosomia, ocena czynności płuc w badaniu spirometrycznym oraz kwestionariusz kontroli astmy ACQ-6) przedstawiono w rozdziale 5.4 AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Porównanie pośrednie – NMA

Analiza NMA przedstawiona została z uwzględnieniem wyników odnalezionych badań dla komparatorów (dupilumab, mepolizumab) wykorzystując jako element łączący badania w sieci schemat placebo.

W przypadku odpowiedzi wg skali SNOT-22 dla 24 tygodni i konieczności zastosowania kortykosteroidów nie odnaleziono danych na ten temat we włączonych badaniach z udziałem MEP. Natomiast dla oceny konieczności zastosowania kortykosteroidów (na podstawie odsetka chorych) nie odnaleziono danych na ten temat we włączonych badaniach z udziałem DUP. Z kolei dla oceny niedrożności nosa wg skali NCS i zmiana punktacji utraty węchu (obu w okresie 52 tygodni) po stronie prób z mepolizumabem w wykorzystanych kwestionariuszach zastosowano inny zakres punktacji (0-10) niż w badaniu WAYPOINT dla TEZ.

Tabela 16. Wyniki porównania pośredniego, TEZ vs DUP oraz TEZ vs MEP (NMA wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	TEZ vs DUP	TEZ vs MEP
Zmiana endoskopowej punktacji nasilenia polipów nosa w skali NPS; mediana MD (95% CI)	52 tyg.	0,32 (-0,21; 0,85)	-1,40 (-1,82; -0,98)
Odpowiedź kliniczna wg skali NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); mediana OR (95% CI)	52 tyg.	0,53 (0,24; 1,12)	3,67 (2,08; 6,53)
Zmiana punktacji objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22; mediana MD (95% CI)	52 tyg.	-6,35 (-13,13; 0,52)	-14,18 (-20,75; -7,71)

			-
Zmiana punktacji niedrożności nosa wg skali NCS; mediana MD (95% CI)	52 tyg.	-0,04 (-0,31; 0,22)	-
Konieczność zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (na podstawie wartości HR); mediana HR (95% CI)	52 tyg.	0,41 (0,14; 1,17)	-
Konieczność zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (na podstawie odsetka chorych); mediana OR (95% CI)	52 tyg.	-	0,42 (0,18; 0,93)
Konieczność zabiegu chirurgicznego polipów nosa; mediana HR (95% CI)	52 tyg.	0,18 (0,02; 1,50)	0,04 (0,01; 0,22)
Zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackay'a; mediana MD (95% CI)	52 tyg.	1,20 (-0,03; 2,43)	-4,05 (-5,46; -2,66)
Ocena węchu/identyfikacja zapachów - zmiana punktacji w skali UPSIT; mediana MD (95% CI)	52 tyg.	-0,88 (-3,45; 1,67)	8,15 (4,12; 12,19)
Zmiana punktacji utraty węchu; mediana MD (95% CI)	52 tyg.	0,10 (-0,18; 0,37)	-

Wnioskodawca w odpowiedzi na prośbę zawartą w ramach pisma dot. wymagań minimalnych przedstawił w odpowiedzi dodatkowo wyniki w podziale na podgrupy pacjentów po ≥ 1 zabiegu chirurgicznym zatok przynosowych oraz po 1 zabiegu chirurgicznym zatok przynosowych (populacja zgodna z wnioskowanym programem lekowym). Ze względu na ograniczenia dostępności danych dla porównań w wymienionych podgrupach przedstawiono jedynie wyniki porównania pośredniego TEZ vs MEP.

Podgrupa pacjentów z ≥ 1 zabiegiem chirurgicznym zatok przynosowych oraz z 1 zabiegiem chirurgicznym zatok przynosowych

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego w podgrupie pacjentów z ≥ 1 zabiegiem chirurgicznym zatok przynosowych odnotowano istotną statystycznie przewagę TEZ nad MEP w zakresie zmiany punktacji NPS MD=-1,50 (95% CI: -2,04; -0,96).

W podgrupie pacjentów z 1 zabiegiem chirurgicznym zatok przynosowych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy TEZ a MEP w zakresie zmiany punktacji NPS

Tabela 17 Wyniki porównania pośredniego (NMA), TEZ vs DUP oraz TEZ vs MEP; podgrupa pacjentów z $\geq 1/1$ zabiegiem chirurgicznym zatok przynosowych; model fixed

Punkt końcowy	Okres obserwacji	TEZ vs MEP	TEZ vs PLC
Podgrupa pacjentów z ≥ 1 zabiegiem chirurgicznym zatok przynosowych			
Zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w skali NPS; mediana MD (95% CI)	52 tyg.	-1,50 (-2,04; -0,96)	-2,23 (-2,61; -1,85)
Podgrupa pacjentów z 1 zabiegiem chirurgicznym zatok przynosowych			
Zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w skali NPS; mediana MD (95% CI)	52 tyg.		

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

4.2.2.1. Porównanie bezpośrednie

TEZE + SoC vs PLC + SoC (RCT WAYPOINT)

Ocena bezpieczeństwa TEZ +SoC vs PLC + SoC wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie badanej względem grupy kontrolnej w zakresie:

- zapalenia błony śluzowej nosa i gardła RR= 1,82 (95%CI: 1,09; 3,03);
- pogorszenia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa RR = 0,24 (95%CI: 0,13; 0,44);

- zapalenia gardła RR= 9,09 (95%CI: 1,16; 71,09);
- pogorszenia astmy RR = 0,08 (95%CI: 0,01; 0,64).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TEZ + SoC a PLC + SoC w zakresie:

- poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych w kategoriach: zakażenia i zarażenia, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia endokrynologiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia oczne, zaburzenia sercowe, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach,
- zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (zakażenie robakami, ciężkie reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne, ciężkie zakażenia, nowotwory złośliwe, zespół Guillaina-Barrego, ciężkie zdarzenia kardiologiczne),
- zdarzeń niepożądanych w kategoriach ogólnych.

W czasie trwania badania odnotowano jeden przypadek zgonu w grupie PLC + SoC, który wystąpił na skutek posocznicy bakteryjnej.

Szczegółowa charakterystyka analizy bezpieczeństwa na podstawie badania WAYPOINT znajduje się w rozdziale 5.5.5 AKL Wnioskodawcy)

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania TEZ +SoC vs PLC + SoC dla 52 tyg. obs. (RCT WAYPOINT)

Rodzaj AE	TEZ + SoC, N=203 n (%)	PLC + SoC, N=205 n (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zdarzenie niepożądane ogółem				
Jakiegokolwiek AEs	159 (78,3%)	158 (77,1%)	1,02 (0,92; 1,13) p = 0,7613	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,7613
Ciężkie AEs, w tym zgon	10 (4,9%)	12 (5,9%)	0,84 (0,37; 1,90) p = 0,6788	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6781
AEs prowadzące do zgonu	0 (0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
AEs prowadzące do przerwania terapii TEZ lub PLC	1 (0,5%)	3 (1,5%)	0,34 (0,04; 3,21) p = 0,3439	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3179
Poszczególne AEs				
COVID-19	47 (23,2%)	40 (19,5%)	1,19 (0,82; 1,73) p = 0,3704	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3690
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	36 (17,7%)	20 (9,8%)	1,82 (1,09; 3,03) p = 0,0219	0,08 (0,01; 0,15) NNH = 13 (7; 75) p = 0,0186
Zakażenie górnych dróg oddechowych	19 (9,4%)	11 (5,4%)	1,74 (0,85; 3,57) p = 0,1282	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1216
Ból głowy	17 (8,4%)	15 (7,3%)	1,14 (0,59; 2,23) p = 0,6915	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6913
Krwawienie z nosa	12 (5,9%)	7 (3,4%)	1,73 (0,70; 4,31) p = 0,2381	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,2312
Pogorszenie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa	11 (5,4%)	47 (22,9%)	0,24 (0,13; 0,44) p < 0,0001	-0,18 (-0,24; -0,11) NNT = 6 (5; 10) p < 0,0001
Ból pleców	10 (4,9%)	5 (2,4%)	2,02 (0,70; 5,81) p = 0,1919	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1817
Zapalenie gardła	9 (4,4%)	1 (0,5%)	9,09 (1,16; 71,09) p = 0,0355	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 26 (15; 105) p = 0,0096
Grypa	8 (3,9%)	2 (1,0%)	4,04 (0,87; 18,79) p = 0,0751	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0524
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	8 (3,9%)	6 (2,9%)	1,35 (0,48; 3,81) p = 0,5753	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5738

Ból stawów	7 (3,4%)	3 (1,5%)	2,36 (0,62; 8,99) p = 0,2095	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1948
Ból w miejscu wstrzyknięcia	7 (3,4%)	3 (1,5%)	2,36 (0,62; 8,99) p = 0,2095	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1948
Nadciśnienie	6 (3,0%)	7 (3,4%)	0,87 (0,30; 2,53) p = 0,7920	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,7918
Pogorszenie astmy	1 (0,5%)	12 (5,9%)	0,08 (0,01; 0,64) p = 0,0169	-0,05 (-0,09; -0,02) NNT = 19 (12; 50) p = 0,0017
Poszczególne ciężkie AEs				
Zakażenia i zarażenia	5 (2,5%)	4 (2,0%)	1,26 (0,34; 4,63) p = 0,7255	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,7250
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	2 (1,0%)	0 (0,0%)	5,05 (0,24; 104,52) p = 0,2950	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2426
Zaburzenia układu immunologicznego	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Zaburzenia endokrynologiczne	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Zaburzenia układu nerwowego	1 (0,5%)	1 (0,5%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9945	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9945
Zaburzenia oczne	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Zaburzenia sercowe	2 (1,0%)	3 (1,5%)	0,67 (0,11; 3,99) p = 0,6628	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,6603
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0 (0,0%)	2 (1,0%)	0,20 (0,01; 4,18) p = 0,3008	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2442
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 (0,5%)	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 73,93) p = 0,4965	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749

* obliczono na podstawie dostępnych danych

4.2.2.2. Porównanie pośrednie – NMA

W ramach analizy bezpieczeństwa dla NMA przedstawiono wyniki porównania pośredniego TEZ z komparatorami oraz rankingi SUCRA dla analizowanych kategorii AEs.

W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieco niższą wartość parametru DIC. W związku z tym w poniższej tabeli przedstawiono wyniki modelu *fixed*.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TEZ vs DUP oraz TEZ vs MEP w zakresie występowania:

- AEs ogółem;
- AEs prowadzących do zakończenia leczenia;
- ciężkich AEs.

Tabela 19. Wyniki NMA dla analizy bezpieczeństwa TEZ vs komparatory (NMA wnioskodawcy)

Rodzaj AE	Okres obserwacji	TEZ vs DUP	TEZ vs MEP	TEZ vs PLC
		Mediana OR (95% CI)		
AEs ogółem	52 tyg.	2,14 (0,92 ; 5,02)	1,06 (0,56; 2,01)	1,08 (0,67; 1,73)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia;		0,81 (0,02; 10,02)	0,40 (0,01; 6,00)	0,26 (0,01; 2,45)
Ciężkie AEs		1,67 (0,47; 5,99)	1,24 (0,38; 4,04)	0,83 (0,34; 2,02)

Zgodnie z wynikami NMA leczenie TEZ zostało ocenione w porównaniu z komparatorami jako technologia zajmująca:

- ostatnie miejsce w rankingu SUCRA w odniesieniu do oceny ryzyka wystąpienia AEs ogółem;
- drugie miejsce w rankingu SUCRA w odniesieniu do oceny ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia;
- trzecie miejsce w rankingu SUCRA w odniesieniu do oceny ryzyka wystąpienia ciężkich AEs.

Tabela 20. Ranking SUCRA ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącego bezpieczeństwa: AEs ogółem; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
DUP	92,70%	4,52%	1,58%	1,19%	96,25%
PLC	0,75%	33,15%	48,65%	17,45%	39,07%
MEP	3,85%	35,72%	27,11%	33,32%	36,70%
TEZ	2,70%	26,61%	22,66%	48,04%	27,99%

Tabela 21. Ranking SUCRA ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącego bezpieczeństwa: AEs prowadzące do zakończenia leczenia; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
DUP	37,37%	48,86%	13,20%	0,58%	74,34%
TEZ	53,22%	22,41%	13,22%	11,16%	72,56%
MEP	9,40%	25,41%	42,56%	22,63%	40,52%
PLC	0,02%	3,32%	31,02%	65,63%	12,58%

Tabela 22. Ranking SUCRA ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącego bezpieczeństwa: AEs ogółem; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
DUP	60,06%	25,42%	9,88%	4,65%	80,29%
MEP	25,44%	40,66%	21,94%	11,96%	59,86%
TEZ	14,06%	26,52%	28,16%	31,26%	41,13%
PLC	0,44%	7,41%	40,02%	52,13%	18,72%

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

W analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*) dla porównania TEZ vs MEP i TEZ vs SoC oraz technika minimalizacji kosztów dla porównania TEZ vs DUP.

Populacja docelowa

Populację docelową dla wnioskowanej interwencji stanowią pacjenci z ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby, spełniający kryteria programu lekowego.

Porównywane interwencje

- TEZ vs MEP
- TEZ vs SoC
- TEZ vs DUP

Perspektywa

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przedstawione zostały w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej, wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej. W niniejszym raporcie przedstawiono wyłącznie wyniki analiz z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przedstawione zostały w horyzoncie dożywotnim (50 lat), wyniki analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie 2-letnim.

Model

Przyjęto model o strukturze Markowa. W modelu uwzględniono 8 stanów zdrowotnych odzwierciedlających przebieg choroby u pacjentów z PZZPzPN, tj.:

- stan łagodny, odpowiadający wynikowi kwestionariusza SNOT-22 w zakresie od 0 do 20 punktów,
- stan umiarkowany, odpowiadający wynikowi kwestionariusza SNOT-22 w zakresie od 21 do 50 punktów,
- stan ciężki, odpowiadający wynikowi kwestionariusza SNOT-22 powyżej 50 punktów,
- operacja,
- stan łagodny, po operacji odpowiadający wynikowi kwestionariusza SNOT-22 w zakresie od 0 do 20 punktów,
- stan umiarkowany, po operacji odpowiadający wynikowi kwestionariusza SNOT-22 w zakresie od 21 do 50 punktów,
- stan ciężki, po operacji, odpowiadający wynikowi kwestionariusza SNOT-22 powyżej 50 punktów,
- zgon.

Pacjenci mogą przechodzić między stanami zdrowia łagodnym, umiarkowanym i ciężkim do momentu przejścia do stanu „operacja” lub „zgon”. Po przejściu do stanu „operacja” pacjenci pozostają w stanach łagodnym,

umiarkowanym i ciężkim po operacji między którymi może dochodzić do przejść lub ponownie trafić do stanu „operacja”, aż do momentu zgonu.

Podstawowe stany modelu i kierunki przepływu kohorty pomiędzy nimi przedstawiono na poniższym wykresie.



Rysunek 1. Schemat modelu Markowa [źródło AE wnioskodawcy]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną oparto na wynikach badania WAYPOINT (TEZ vs SoC). Porównanie TEZ z MEP i TEZ z DUP oparto na wynikach porównania pośredniego przeprowadzonego przez Wnioskodawcę w ramach analizy klinicznej.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje kosztów:

- koszty lekowe,
- koszty administracji leczenia,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,

- koszty leczenia systemowego,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty zaostrzeń choroby,
- koszty leczenia sterydami.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie przyjęto użyteczności oszacowane w ramach badania WAYPOINT. Wartości użyteczności nie zostały oszacowane z wykorzystaniem polskich norm użyteczności.

Szczegóły znajdują się w rozdz. 5. AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika (NFZ).

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Tabela 23. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania TEZ vs MEP

Parametr	TEZ	MEP
Efekt [QALY]	10,13	9,98
Efekt inkrementalny [QALY]		0,15
bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		623 368
z RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Dla porównania TEZ vs MEP wartość wskaźnika ICUR przy uwzględnieniu proponowanego przez Wnioskodawcę RSS wyniosła [REDACTED] i znalazła się poniżej progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (244 821 zł/QALY). W wariancie bez uwzględnienia proponowanego RSS, ICUR wyniósł 623 tys. zł/QALY.

Tabela 24. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania TEZ vs SoC

Parametr	TEZ	SoC
Efekt [QALY]	10,20	9,80
Efekt inkrementalny [QALY]		0,40
bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		503 339
z RSS		

Parametr	TEZ	SoC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Dla porównania TEZ vs SoC wartość wskaźnika ICUR przy uwzględnieniu proponowanego przez Wnioskodawcę RSS wyniosła [] i znalazła się powyżej progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (244 821 zł/QALY). W wariancie bez uwzględnienia proponowanego RSS, ICUR wyniósł 503 tys. zł/QALY.

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Tabela 25. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania TEZ vs DUP

Parametr	TEZ	DUP
bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		22 957
z RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		

Dla porównania TEZ vs DUP w wariancie z RSS koszt wnioskowanej interwencji jest [] natomiast w wariancie bez RSS koszt leczenia TEZ jest wyższy o 23 tys. względem DUP w dwuletnim horyzoncie.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 26. Wyniki analizy progowej

Wartość progowa ceny zbytu netto leku [zł]	MEP	DUP	SoC
Tezspire, 1 amp.-strzyk. 1,91 ml			
Tezspire, 1 wstrz. po 1,91 ml			

Progowa cena jednostkowa zbytu netto dla obu prezentacji leku Tezspire względem MEP wynosi [], względem DUP wynosi [] natomiast względem SoC []. Cena progowa jest równa w wariantach z uwzględnieniem RSS oraz bez jego uwzględnienia.

W związku z wynikami randomizowanego badania klinicznego *WAYPOINT*, które wykazało wyższą skuteczność TEZ w porównaniu z refundowanym komparatorem (SoC) w danym wskazaniu, **nie zachodzą przesłanki do zastosowania art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

- Analiza wrażliwości dla CMA

Uwzględniono 5 wariantów obliczeniowych, w których zmieniono wartość jednego z parametrów modelu, celem sprawdzenia jego wpływu na wyniki analizy. Największą zmianę otrzymano w wariancie zakładającym oszacowanie ceny jednostkowej dupilumabu na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia na koniec 2024 r (zmiana wyniku inkrementalnego o -96,5%) oraz w wariantach zakładających skrócenie horyzontu czasowego do jednego roku (wzrost o 49,3%) i nieuwzględniającym kosztów podania (wzrost o 49,2%). W pozostałych przypadkach zmiana nie przekraczała 5%.

- *Jednokierunkowa analiza wrażliwości dla CUA*

Dla porównania TEZ vs MEP największe zmiany uzyskano przy testowaniu odsetka odpowiedzi na leczenie tezepelumabem w 24. tygodniu terapii (zmiana w przedziale od -127,0% do 17,7%) oraz mepolizumabem (zmiana w przedziale od -32,2% do 52,2%). Znaczne zmiany otrzymano również przy zmianach stóp dyskontowania efektów (od -11,3% do 4,8%) i kosztów (od -2,2% do 13,1%). W pozostałych wariantach zmiany nie przekraczały 10%.

W porównaniu TEZ vs SoC największe odchylenia względem analizy podstawowej otrzymano przy zmianie stopy dyskontowania efektów (zmiana w przedziale od -15,3% do +5,7%), a także w wariantach testujących wrażliwość analizy na zmianę użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia (od ok. min. -7,8%, max. ok. +10%).

- *Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUA*

W scenariuszowej analizie wrażliwości, przyjęto alternatywne założenia, bądź manipulowano wartościami kilku parametrów.

Dla porównania TEZ vs MEP największą zmianę wyniku inkrementalnego otrzymano przy zmianie kryterium oceny odpowiedzi na leczenie wg NPS, gdzie zmiana wyniosła +77,2%. Znaczne wahania wartości ICUR odnotowano również przy przyjęciu odpowiedzi na leczenie MEP na podstawie dolnej i górnej granicy przedziału ufności dla OR (zmiana kolejno o -13,8% i 20,6%). W pozostałych scenariuszach zmiana ICUR nie przekraczała 5%.

Dla porównania TEZ vs SoC największą zmianę wyniku inkrementalnego otrzymano przy przyjęciu zestawu użyteczności w trakcie aktywnego leczenia na poziomie dolnej i górnej granicy przedziału ufności (odpowiednio o +45,5% i -23,7%). W pozostałych scenariuszach zmiana ICUR nie przekraczała 10%.

- *Probabilistyczna*

Dla porównania TEZ vs MEP średni koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wyniósł [redacted]. Wzrost ICUR wynika przede wszystkim ze wzrostu kosztu inkrementalnego o 2,98%.

Dla porównania TEZ vs SoC średni koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wyniósł [redacted]. Wzrost ICUR wynika ze wzrostu kosztu inkrementalnego o 0,46% oraz wzrostu inkrementalnego efektu zdrowotnego mierzonego w QALY o 0,15%.

Parametry użyte w analizach wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 7 AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	NIE	Dla porównania z dupilumabem przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W opinii Agencji przeprowadzone porównanie pośrednie nie pozwala na stwierdzenie równorzędności terapeutycznej tezepelumabu i dupilumabu we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto nie odniesiono się do progów równorzędności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni dla CUA i horyzont 2-letni dla CMA.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Nie uzasadniono odstępiania od dostosowania parametrów do warunków polskich.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	-

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia AE przedstawione przez Wnioskodawcę (rozdz. 10 AE Wnioskodawcy):

- *Charakterystyka populacji.* Ze względu na kryteria włączenia pacjentów do badania WAYPOINT występują rozbieżności w kryteriach kwalifikacji z wnioskowanym programem lekowym, gdzie do leczenia produktem leczniczym Tezspire kwalifikowani będą pacjenci po co najmniej 1 zabiegu chirurgicznym zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok, w tym sitowia tylnego. Na potrzeby analizy ekonomicznej Wnioskodawca udostępnił analizę danych z badania WAYPOINT () dla łącznej podgrupy pacjentów bez zapalenia typu 2 po co najmniej dwóch zabiegach chirurgicznych oraz pacjentów z zapaleniem typu 2 po 1 zabiegu chirurgicznym, w której leczenie tezepelumabem będzie konkurowało z leczeniem standardowym. Analizując otrzymane dane postanowiono nie wykorzystać ich w analizie ekonomicznej ze względu na brak kompletu danych niezbędnego do modelowania przeżycia pacjentów z PZZPzPN w rozważanej podgrupie. Jednocześnie należy zaznaczyć, że do badania zakwalifikowano 117 pacjentów bez wcześniejszych NS spośród 408 chorych biorących udział w badaniu WAYPOINT, co stanowi 28,7% wszystkich uczestników badania.
- *Modelowanie odpowiedzi na leczenie MEP.* W analizie podstawowej do określenia odpowiedzi w ramieniu MEP wykorzystano wartość OR dla porównania MEP vs DUP uzyskanego w porównaniu pośrednim. Powyższa wartość została przyjęta z powodu braku możliwości porównania leczenia schematu TEZ z MEP w 24 tygodniu leczenia, co wynikało z braku dostępnych danych. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że przyjęta wartość pochodzi z porównania dla wnioskowanej interwencji z dupilumabem, dla którego nie wykazano istotnych statystycznie różnic w efektach leczenia, natomiast leczenie mepolizumabem jest statystycznie gorsze od terapii tezepelumabem. Oznacza to, że przyjęte założenie zawiąza skuteczność leczenia mepolizumabem, co w perspektywie niniejszej analizy stanowi podejście

konserwatywne. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ odpowiedzi na leczenie mepolizumabem na wyniki analizy w oparciu o wartości przedziału ufności dla porównania z dupilumabem.

- *Ceny efektywne mepolizumabu i dupilumabu. W analizie ekonomicznej ceny jednostkowe mepolizumabu i dupilumabu określono w oparciu o raport refundacyjny z dnia 02.09.2024 r. o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń – czerwiec 2024 r. oraz Uchwały Rady NFZ nr 18/2024/IV z dnia 17.10.2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. W momencie tworzenia analizy były dostępne dane NFZ umożliwiające wycenę jednostkową leków biologicznych za cały 2024 r., jednakże porównując uzyskane wyceny z cenami odnalezionymi w przetargach stwierdzono, że cena MEP i DUP oszacowana na podstawie danych za cały 2024 r. jest znacząco zawyżona względem wyceny w oparciu o dane za I półrocze 2024 r. Z tego względu w analizie podstawowej ceny mepolizumabu i dupilumabu przyjęto w oparciu o dane za I półrocze 2024 r., co jednocześnie stanowi konserwatywne podejście obniżające całkowity koszt leczenia pacjentów z PZZPzPN z wykorzystaniem komparatorów.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Dane skuteczności i bezpieczeństwa w AE zaczerpnięto z AKL, wobec czego ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy przenoszą się bezpośrednio na ograniczenia analizy ekonomicznej.
- Porównanie pośrednie TEZ z DUP nie wykazało istotnych różnic w skuteczności klinicznej obu technologii, niemniej dla pacjenta różnicę może stanowić sposób dawkowania leków. DUP jest podawany raz na 2 tygodnie, natomiast TEZ (i MEP) raz na 4 tygodnie, co ma potencjalny wpływ na adherencję, liczbę wizyt ambulatoryjnych czy koszty absencji w pracy.

Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził trzy typy walidacji: wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna

Sprawdzono poprawność działania modelu poprzez testowanie wartości skrajnych i zerowych kluczowych parametrów. Nie stwierdzono błędów w strukturze modelu ani wprowadzonych danych.

Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury mającego na celu odnalezienie analiz ekonomicznych nie odnaleziono publikacji dotyczących wnioskowanej interwencji, w związku z czym nie można porównać uzyskanych wyników ze źródłami zewnętrznymi.

Walidacja zewnętrzna

Nie przeprowadzono.

Ocena danych wejściowych założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie z wykorzystaniem alternatywnych wartości dotyczących kosztów leczenia, sposobu modelowania, definicji remisji i użyteczności zdrowia.

Wszystkie ograniczenia wynikające z analizy klinicznej stanowią także ograniczenia analizy ekonomicznej. Z uwagi na fakt, że analiza ekonomiczna opiera się na danych klinicznych, wszelkie niepewności, ograniczenia metodologiczne lub brak jednoznaczności w wynikach badań klinicznych przekładają się bezpośrednio na ograniczenia w ocenie efektywności kosztowej.

28

Category	Sub-category	Sub-category	Sub-category
Item 1	Item 1	Item 1	Item 1
Item 2	Item 2	Item 2	Item 2

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji (od 1 stycznia 2027 roku do 31 grudnia 2028 roku).

Struktura modelu

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Dla każdego ze scenariuszy przyjęto trzy możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W związku z kryteriami kwalifikacji do PL B.156 populację docelową oszacowano w podziale na:

- pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 stosujących SCS oraz ze sprawozdanymi ≥ 2 NS (zabieg chirurgiczny zatok przynosowych (ang. *Nasal Surgery*)) w obrębie zatok przynosowych, z zapaleniem typu 2 ($T2 + \geq 2$ 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- $T2 + \geq 2$ NS),
- pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 stosujących SCS oraz ze sprawozdaną 1 NS w obrębie zatok przynosowych, niezależnie od typu zapalenia (1 NS).

Do oszacowań wielkości populacji docelowej wykorzystano źródła:

- dane ze *Statystyk NFZ* oraz *Sprawozdań NFZ*,
- założenia i oszacowania własne Wnioskodawcy.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4 BIA wnioskodawcy.

Udziały w rynku

W analizie podstawowej w scenariuszu istniejącym przyjęto, że:

- W populacji $T2 + \geq 2$ NS udziały terapii lekami biologicznymi szacuje się na [] w I roku analizy i [] w II roku analizy, natomiast dominującą opcją terapeutyczną pozostaje standardowa terapia (SoC) z udziałem [] w I roku analizy i [] w II roku analizy. Wśród leków biologicznych udział terapii mepolizumabem (MEP) wynosi [], dupilumabem (DUP) [] zarówno w I, jak i II roku analizy, a terapia tezepelumabem (TEZ) nie jest stosowana ([]).

- W populacji nie-T2 + ≥2 NS oraz 1 NS terapia TEZ nie jest stosowana (), leczenie wszystkich pacjentów odbywa się w ramach standardowej terapii (SoC) utrzymującej udział na poziomie zarówno w I, jak i w II roku analizy.

W scenariuszu nowym przyjęto stopniowe wprowadzenie terapii TEZ do praktyki klinicznej oraz zmianę struktury udziałów pozostałych schematów:

- W populacji T2 + ≥2 NS udziały terapii lekami biologicznymi szacują się na w I roku analizy i w II roku analizy. Jednocześnie SoC pozostaje dominującą opcją (w I roku analizy i w II roku analizy). Wśród terapii biologicznych udział terapii TEZ stanowi odpowiednio i , MEP i , natomiast DUP w I roku analizy i w II roku analizy.
- W populacji nie-T2 + ≥2 NS założono, że udział terapii TEZ wyniesie i odpowiednio w I i II roku analizy, redukującym tym udziały SoC do i odpowiednio w I i II roku analizy.
- W populacji 1 NS przyjęto pełne przejście terapii SoC () terapią biologiczną () zarówno w I, jak i II roku analizy. Wśród terapii biologicznych udział terapii TEZ wynosi odpowiednio i , MEP i , natomiast DUP w I roku analizy i w II roku analizy.

Dawkowanie

Zgodnie z ChPL Tezspire zalecana dawka to 210 mg podawana we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe (zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej):

- koszty leków,
- koszty administracji leczenia,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty pozostałe:
 - koszt zabiegu chirurgicznego,
 - koszt leczenia powikłań pooperacyjnych,
 - koszt leczenia zaostrzenia objawów astmy,
 - koszt leczenia zaostrzenia wzrostu polipów,
 - koszt leczenia cukrzycy typu 2,
 - koszt leczenia osteoporozy,
 - koszt leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	462	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

*Obecnie tezepelumab w Polsce refundowany w leczeniu ciężkiej astmy (PL B.44). Na podstawie danych ze Sprawozdań NFZ za 2024 r.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – z RSS

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty TEZ (PLN)						
Koszty sumaryczne (PLN)						

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – bez RSS

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty TEZ (PLN)						
Koszty sumaryczne (PLN)					2 977 680	9 666 424

Wyniki BIA wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [REDAKTOWANE]. Całkowite wydatki NFZ w wariantcie prawdopodobnym wyniosą [REDAKTOWANE] oraz 2,98 mln zł w I roku i 9,97 mln zł w II roku refundacji (bez RSS).

Uwaga Analityka: powyższe oszacowania są zgodne z projektem programu lekowego dołączonym do zlecenia MZ, w którym DUP i MEP byłyby dostępne w leczeniu pacjentów po co najmniej 1 zabiegu chirurgicznym. W analizach wnioskodawcy przedstawiono także oszacowania, dla sytuacji zgodnej z aktualnym programem lekowym, w którym DUP i MEP są dostępne w leczeniu pacjentów po co najmniej 2 zabiegach chirurgicznych. W ww. sytuacji wydatki NFZ w wariantcie prawdopodobnym z RSS wyniosą [REDAKTOWANE] natomiast bez RSS wyniosą 3,16 mln zł w I roku i 9,95 zł w II roku refundacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 9. BIA.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w przeprowadzonej analizie wpływu na budżet oprócz podstawowego wariantu analizy zaprezentował również alternatywne warianty analizy: maksymalny oraz minimalny. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (warianty skrajne) – z RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty TEZ (PLN)						
minimalny						
maksymalny						
Koszty sumaryczne (PLN)						
minimalny						
maksymalny						

Całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej w wariantcie z RSS skutkować będą wzrostem wydatków płatnika publicznego i wyniosą min. [REDAKTOWANE] w I roku i [REDAKTOWANE] w II roku analizy oraz max. [REDAKTOWANE] w I i [REDAKTOWANE] w II roku analizy.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (warianty skrajne) – bez RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty TEZ (PLN)						
minimalny						
maksymalny						

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne (PLN)						
minimalny					1 987 483	6 523 120
maksymalny					4 131 162	13 333 089

Całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej w wariantcie bez RSS skutkować będą wzrostem wydatków płatnika publicznego i wyniosą min. 1,99 mln zł w I roku i 6,52 mln zł w II roku analizy oraz max. 4,13 mln zł w I i 13,33 mln zł w II roku analizy.

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych. W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

W przeprowadzonej jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy wykazano, że największy wpływ na wyniki analizy (zarówno z RSS, jak i bez RSS) mają:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Parametry użyte w analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 9.5. BIA wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie sprawozdań NFZ oraz opinii ekspertów. Liczebność populacji w analizie zbliżona do liczby pacjentów wskazanej w opinii przez KK prof. dr hab. n. med. Karinę Jahnz-Różyk.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont czasowy analizy: 2-letni.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W zaktualizowanej wersji analiz uwzględniono także aktualne Obwieszczenie MZ oraz aktualne ceny komparatorów.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Przejęcie udziałów przez tezepelumab określono na prognozach dostarczonych przez Wnioskodawcę. Ekspertka ankietowana przez AOTMiT, dr hab. n. med. Małgorzata Leszczyńska, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie otorynolaryngologii, wskazuje że odsetek pacjentów, u których tezepelumab byłby stosowany po objęciu refundacją wynosiłby 5-10%, natomiast pozostali eksperci (prof. dr hab. n. med. Henryk Skarżyński, Konsultant Krajowy w dz. otorynolaryngologii, prof. dr hab. n. med. Karolina Dżaman, Konsultant Wojewódzka w dz. otorynolaryngologii oraz prof. dr hab. n. med. Karina Małgorzata Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii) wskazują na odsetek pacjentów na poziomie ok. 30%. Przedstawione dane pozostają zbieżne z założeniami wnioskodawcy dot. udziałów technologii w I roku refundacji dla scenariusza nowego.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Przyjęte w analizie komparatory są spójne pomiędzy analizami AE, AKL oraz BIA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Produkt leczniczy Tezspire nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wniosek refundacyjny dotyczy opakowań leku Tezspire zawierającego: - roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 210 mg, 1 amp.-strzyk.; - roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 210 mg, 1 wstrzykiwacz; Zadeklarowane przez wnioskodawcę we wniosku roczne wielkości dostaw poszczególnych dawek TEZ pozwolą na pokrycie zapotrzebowania podstawowego leczenia.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Poza analizą wariantów minimalnego i maksymalnego opartych na liczebności populacji docelowej, wnioskodawca przeprowadził także analizę wrażliwości, w której testował wpływ alternatywnych wartości wybranych parametrów.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia BIA przedstawione przez Wnioskodawcę (rozdz. 6 BIA Wnioskodawcy):

- Analizę wpływu na budżet płatnika wykonano bazując na modelowaniu przeżycia i zużycia świadczeń opieki zdrowotnej szacowane na potrzeby analizy ekonomicznej AE Tezspire 2025. Analizę BIA wykonano z wykorzystaniem charakterystyki pacjentów z populacji ITT z badania WAYPOINT, która została również przyjęta dla porównania TEZ vs SoC w analizie ekonomicznej dla wnioskowanego wskazania. Założenie to wpływa na niepewność wyników analizy ze względu na fakt, że leczenie mepolizumabem i dupilumabem w ramach obowiązującego programu lekowego B.156 może być stosowane wyłącznie u pacjentów z zapaleniem typu 2, z historią co najmniej dwóch zabiegów chirurgicznych zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej), natomiast tezepelumab wg proponowanego programu lekowego będzie stosowany u pacjentów po co najmniej 1 zabiegu chirurgicznym zatok przynosowych, bez względu na typ zapalenia. Do badania rejestracyjnego dla wnioskowanej interwencji zakwalifikowano 117 pacjentów bez wcześniejszych NS spośród 408 chorych biorących udział w badaniu WAYPOINT, co stanowi 28,7% wszystkich uczestników badania, co może umiarkowanie wpływać na niepewność oszacowania efektywności leczenia biologicznego i kosztów ponoszonych w trakcie leczenia PZZPzPN. Jednocześnie powyższa populacja obejmuje wszystkich pacjentów spełniających kryteria do leczenia tezepelumabem w ramach programu lekowego, w związku z czym wykorzystanie danych dla pacjentów z populacji ITT stanowi prawidłowe

przybliżenie stanu zdrowia pacjentów z PZZPzPN kwalifikujących się do terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Tezspire.

- Populacja T2 + ≥ 2 NS może otrzymać leczenie biologiczne z wykorzystaniem mepolizumabu lub dupilumabu w ramach aktualnego programu lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”. Obie opcje terapeutyczne aktualnie wyznaczają zapotrzebowanie na leki biologiczne w rozważanej populacji, w związku z czym w analizie przyjęto, że po wydaniu pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Tezspire we wnioskowanym wskazaniu, leczenie tezepelumabem będzie przejmowało rynek od aktualnie stosowanych terapii biologicznych. W analizie podstawowej przyjęto znaczny poziom zastępowania MEP i DUP przez TEZ osiągając w drugim roku [] udziałów wśród leków biologicznych. Założenie to wydaje się zasadne ze względu na otrzymane wyniki porównania pośredniego wykonanego w ramach równoległej analizy klinicznej AKL Tezspire 2025, gdzie wykazano wyższą skuteczność wnioskowanej interwencji nad leczeniem mepolizumabem oraz podobną skuteczność leczenia w porównaniu z dupilumabem. Dodatkowo udziały TEZ testowano w ramach wariantów skrajnych analizy.
- Koszty terapii z wykorzystaniem dupilumabem oszacowano na podstawie modelu ekonomicznego dostarczonego przez Wnioskodawcę oraz założenia przyjęte w równolegle przeprowadzonej analizie ekonomicznej AE Tezspire 2025. Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji-kosztów w związku z wykazaniem w analizie klinicznej dla leku Tezspire (AKL Tezspire 2025) braku istotnie statystycznych różnic między wnioskowaną interwencją a komparatorem w leczeniu pacjentów z PZZPzPN po co najmniej 2 zabiegach chirurgicznych zatok przynosowych, z zapaleniem typu 2, u których może zostać obecnie zastosowane leczenie dupilumabem w ramach programu lekowego B.156 (MZ 17/09/2025). W związku z powyższym efektywność leczenia w ramieniu dupilumabu przyjęto jak w ramieniu tezepelumabu, co zgodne jest z założeniami przyjętymi w analizie ekonomicznej oraz wynikami analizy klinicznej.
- Leczenie ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa lekami biologicznymi w ramach programu lekowego B.156 dostępne jest w Polsce od 2024 r., w związku z czym obserwowane na dzień złożenia analizy udziały terapii biologicznych w leczeniu PZZPzPN nie są wartościami docelowymi dla tego typu leczenia, a ich docelowa wartość będzie się kształtowała w kolejnych latach. Z tego względu konieczne było przeprowadzenie ekstrapolacji przejmowania rynku przez leki biologiczne w kolejnych latach, gdzie docelowy udział w czwartym roku refundacji obecnie dopuszczonych do leczenia PZZPzPN w ramach programu lekowego określono na []. Niniejsze założenie jest podejściem zachowawczym ze względu na brak możliwości odniesienia szacowanego podziału rynku do analogicznej sytuacji w Polskim systemie zdrowia. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia określono udziały terapii biologicznych w pierwszym roku istnienia programu lekowego B.156 na [], co oznacza że tempo przejmowania rynku przez leki biologiczne cechuje się znaczącą dynamiką wzrostu. Dodatkowo w celu oceny wpływu tego parametru na wyniki analizy wpływu na budżet płatnika wykonano obliczenia w wariantach minimalnym i maksymalnym, gdzie główną zmienną stanowiły udziały leków biologicznych w leczeniu PZZPzPN.
- Koszty ponoszone w ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego zostały określone na podstawie równolegle przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Tezspire we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym wszelkie ograniczenia modelu ekonomicznego stanowią jednocześnie ograniczenia analizy wpływu na budżet płatnika publicznego. Jednakże analiza ekonomiczna została przeprowadzona w sposób rzetelny, z uwzględnieniem najważniejszych kategorii kosztowych związanych z leczeniem ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, dzięki czemu koszty obliczone w analizie wpływu na budżet zawierają koszty związane z leczeniem pacjentów z PZZPzPN w Polskim systemie zdrowia.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W związku z faktem, że wszystkie koszty analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale BIA.

Analitycy Agencji wykonali obliczenia własne z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy. Opis uwzględnionych parametrów oraz wyniki analizy przedstawiono w tabelach poniżej.

[illegible]

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Wraz ze zleceniem z Ministerstwa Zdrowia o znaku: PLR.4500.2370.2025.17.RBO PLR.4500.2371.2025.15.RBO z dnia 20.02.2026 r. otrzymano dodatkową prośbę dotyczącą oceny zasadności ewentualnych zmian zapisu uzgodnionego projektu programu lekowego w zakresie:

- kwalifikacji pacjenta do leczenia tezepelumabem po wykonaniu co najmniej 2 zabiegów chirurgicznych 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 przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN);
- dodanie zapisu przy kwalifikacji do leczenia tezepelumabem: potwierdzone zapalenie typu 2: tkankowa eozynofilia ≥ 10 /wpw lub eozynofilia we krwi ≥ 150 , lub IgE całkowite ≥ 100 ,

czyli analogicznie do kryteriów dla pozostałych substancji leczniczych refundowanych aktualnie w programie lekowym B.156.

W ramach odpowiedzi na prośbę MZ poniżej przedstawiono informacje zawarte w wytycznych klinicznych, publikacjach z badań rejestracyjnych dla tezepelumabu, dupilumabu oraz mepolizumabu, które stanowiły podstawę rejestracji leków w wymienionym wskazaniu. Dodatkowo przedstawiono oszacowania wnioskodawcy dot. wydatków płatnika dla populacji po co najmniej 2 zabiegach i opinie ekspertów klinicznych.

- wytyczne kliniczne

Wszystkie odnalezione dokumenty (AAOH NFS 2025, EPOS/EUFOREA 2024; PTOChGsZ/PTA 2023) wskazują, że leczenie biologiczne powinno być poprzedzone niepowodzeniem wcześniejszego leczenia chirurgicznego/farmakologicznego bądź przeciwwskazaniami do takiego leczenia. Dokumenty wskazują również jako kryterium chęć pacjenta do przyjęcia takiej formy leczenia. W analizowanych dokumentach nie określono liczby zabiegów chirurgicznych jaką powinien przejść pacjent, w związku z tym zalecaną formą leczenia przed przyjęciem terapii biologicznej jest przebycie minimum jednego zabiegu chirurgicznego lub przeciwwskazania/niechęć pacjenta do podjęcia takiej terapii. Należy jednak zwrócić uwagę, że odnalezione w toku prac dokumenty wytycznych klinicznych zostały opublikowane przed datą rejestracji wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu.

- badania kliniczne

Badania rejestracyjne dla leków biologicznych refundowanych w Polsce w leczeniu PZZPzPN nie zawierają ograniczeń dotyczących przebytych zabiegów chirurgicznych zatok w ramach kwalifikacji do udziału w badaniu. W związku z tym, do badań włączani byli pacjenci zarówno bez przebytego wcześniej zabiegu chirurgicznego oraz pacjenci po 1 lub więcej zabiegów chirurgicznych zatok. W badaniu rejestracyjnym dla tezepelumabu (WAYPOINT) odsetek pacjentów z co najmniej 1 zabiegiem chirurgicznym wynosił ogółem około 71%, w tym tylko jednym około 37%.

W badaniu WAYPOINT uwzględniano zarówno pacjentów z zapaleniem T2, określonym jako liczba eozynofili w krwi wynosząca ≥ 150 komórek/ μ l, jak i bez takiego rodzaju zapalenia, odpowiednio około 87% i 13% pacjentów.

- oszacowania BIA wnioskodawcy

W modelu wnioskodawcy dołączonym do wniosku, możliwe było wyodrębnienie wyników analizy wpływu na budżet tylko dla populacji pacjentów z zapaleniem typu 2 i co najmniej 2 zabiegami chirurgicznymi (T2+ ≥ 2 NS). Dodanie do istniejących opcji terapeutycznych (DUP i MEP) tezepelumabu będzie

- opinie ekspertów

Ponadto w czasie prac nad raportem otrzymano cztery uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego B.156. „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)” od ankietowanych przez Agencję ekspertów - prof. dr hab. n. med. Kariny Małgorzaty Jahnz-Różyk, Konsultantki Krajowej w dziedzinie alergologii, prof. dr hab. n. med. Karoliny Dżaman, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie otolaryngologii, które opowiedziały się za terapią biologiczną po 1 zabiegu chirurgicznym oraz od prof. dr hab. n. med. Henryka Skarżyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie otorynolaryngologii, dr hab. n. med. oraz Małgorzaty Antoniny Leszczyńskiej, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie otolaryngologii, którzy rekomendują utrzymanie minimum 2 zabiegów.

W opinii prof. dr hab. n. med. Kariny Małgorzaty Jahnz-Różyk: *„Włączenie terapii biologicznej po jednym zabiegu chirurgicznym nie prowadzi do istotnej zmiany populacji chorych kwalifikowanych do leczenia, a jedynie przyspiesza moment włączenia terapii biologicznej, ponieważ u większości pacjentów dochodzi do nawrotu polipów w związku z brakiem wpływu leczenia operacyjnego na podstawowy mechanizm zapalny choroby. Różnica pomiędzy wariantami programu polega zatem głównie na czasie włączenia terapii biologicznej, a nie na selekcji odrębnej grupy pacjentów. Wcześniejsze wdrożenie leczenia umożliwia szybsze uzyskanie kontroli choroby, redukcję nasilenia objawów oraz ograniczenie stosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych, obarczonych istotnym ryzykiem działań niepożądanych, a także potencjalne zmniejszenie liczby kolejnych interwencji chirurgicznych. W konsekwencji wcześniejsze włączenie terapii biologicznej należy traktować jako optymalizację ścieżki terapeutycznej, a nie rozszerzenie populacji docelowej.”*

Natomiast, w opinii prof. dr hab. n. med. Karoliny Dżaman: *„Leczenie operacyjne – szybki efekt, ale u części pacjentów krótkotrwały. Konieczność reoperacji po 2-3 latach u 30% pacjentów. Każda kolejna operacja - wzrost ryzyka powikłań, wzrost kosztów operacji (konieczność neuronawigacji). Terminy oczekiwania na operację – od 2,5 do 5 lat”.*

„Kwalifikowanie do programu już po jednej operacji FESS (ang. Functional Endoscopic Sinus Surgery) może być za szerokie dla całej populacji PZZzPN opornej na leczenie. Szczególnie, gdy u pacjenta nie trzeba stwierdzić reakcji Th2-zależnej. Na ogół jako pierwszą stosuje się oper. FESS o mniejszej rozległości, dlatego też druga operacja dla części pacjentów może przynosić duże korzyści. Dlatego też ważny jest wymóg by operacje były kompletne. Dlatego też proponuję wprowadzenie obiektywnego kryterium doszczętności operacji (w oparciu o TK pooperacyjne np. system CoSi) – zdobycie minimum 60 pkt w skali 100, świadczy o rozległym otwarciu zatok przynosowych).”

Podsumowanie treści uwag do projektu programu lekowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Zestawienie uwag do zapisów programu lekowego B.156. „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)” otrzymanych od ankietowanych ekspertów

Zapisy programu	Uwagi			
	prof. dr hab. n. med. Karina Małgorzata Jahnz-Różyk Konsultantka Krajowa w dziedzinie alergologii	prof. dr hab. n. med. Henryk Skarżyński Konsultant Krajowy w dziedzinie otorynolaryngologii	dr hab. n. med. Małgorzata Antonina Leszczyńska Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie otolaryngologii	prof. dr hab. n. med. Karolina Dżaman Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie otorynolaryngologii
Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	Włączenie terapii biologicznej po jednym zabiegu chirurgicznym wydaje się uzasadnione klinicznie, ponieważ nie zwiększa istotnie populacji docelowej, a pozwala na wcześniejsze leczenie pacjentów z nawrotową chorobą. Może to ograniczyć konieczność stosowania glikokortykosteroidów systemowych oraz zmniejszyć potrzebę kolejnych interwencji chirurgicznych. Takie podejście jest spójne z aktualnymi standardami postępowania (EPOS/EUFOREA 2023).	Rekomenduję utrzymanie minimum 2 zabiegów chirurgicznych. Dodatkowo rekomendowane jest zwiększenie weryfikacji zasadności przeciwwskazań do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego.	Bezpośrednio po 2 zabiegu	Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria: 1) wiek ≥ 18 lat; 2) Obustronne polipy nosa 3) Spełnienie minimum 3 z 5 kryteriów (a nie wszystkich jak to jest obecnie): 1.Potwierdzone zapalenie typu 2 2.ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych rozumiane jako: polipy nosa potwierdzone badaniem endoskopowym wynik w skali NPS ≥ 5 lub SNOT-22 ≥ 40 3.GKS ogólna lub przeciwwskazania do ich zastosowania– powinien być wymóg 1 kursu w ostatnim roku, a nie dwóch, bo powoduje duże obciążenie pacjenta GKS ogólnymi tylko po to, by spełnić kryteria programu. Jeśli nie da się zmniejszyć tego wymogu do 1 kursu, to kryterium to nie powinno być obligatoryjne, a jedynie do wyboru jako 3 z 5. 4. Anosmia (VAS>5) 5. Rozpoznanie współistniejącej astmy wymagającej stosowania sterydów wziewnych 4) co najmniej 1 kompleksowy zabieg chirurgiczny zatok przynosowych wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu lub przeciwwskazania do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN (w wybranych subpopulacjach dopuszcza się leczenie biologiczne bezpośrednio po zabiegu operacyjnym – u chorych z triadą aspirynową lub eozynofilia tkankową > niż 55 HPF (wartość bezwzględna) lub > 27% eozynofilów w tkance) 5) adekwatna wydolność narządowa 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących 7) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.
Szczegółowe kryteria	Obowiązujące kryterium kwalifikacji oparte na wyniku NPS ≥ 5 może być postrzegane jako relatywnie wysokie w	-	-	Ad. 3) 1. Zapalenie Th2: tkankowa eozynofilia ≥ 10 /wpw lub eozynofilia we krwi ≥ 150 , lub IgE całkowite ≥ 100 ; przy czym badania z krwi mają ważność 1 m-ąc przed

kwalifikacji do leczenia	odniesieniu do momentu nawrotu choroby po leczeniu chirurgicznym. W praktyce klinicznej istotne objawy choroby oraz pogorszenie jakości życia mogą występować już przy niższych wartościach NPS. W związku z tym zasadne wydaje się rozważenie obniżenia progu kwalifikacji do poziomu NPS ≥ 3, co umożliwiłoby wcześniejsze wdrożenie leczenia biologicznego u pacjentów z klinicznie istotnym nawrotem choroby. Proponowana modyfikacja nie prowadzi do istotnego rozszerzenia populacji pacjentów, a może przyczynić się do poprawy kontroli choroby oraz ograniczenia potrzeby stosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych i kolejnych interwencji chirurgicznych.			włączeniem, a badania tkankowe – dopuszcza się wynik histopatologiczny z operacji zatok - NPS: wynik w skali NPS ≥ 5, –w ciągu ostatnich 12 miesięcy (a nie 1 m-ca) lub SNOT>40 – ważna jest tu możliwość wyboru, wtedy nie dyskwalifikujemy chorych po ciężkich operacjach, u których ciężko właściwie określić NPS. - GKS ogólne – EUFOREA 2023 mówi o 2 kursach, nie precyzuje dawek GKS ani czasu trwania – warto dodać min. 0,5-1 mg/kgmc/dobę prednizonu min przez 5 dni (zgodnie z EPOS) lub inny steryd w dawce równoważnej. Powinien być wymóg 1 kursu w ostatnim roku, jeśli nie przynosi to istotnego efektu terapeutycznego, a nie dwóch, bo powoduje duże obciążanie pacjenta GKS ogólnymi tylko po to, by spełnić kryteria programu. Jeśli nie da się zmniejszyć tego wymogu do 1 kursu, to kryterium to nie powinno być obligatoryjne, a jedynie do wyboru jako 3 z 5. - Utrata węchu (VAS > 5) jest jednym z 5 kryteriów EUFOREA kwalifikujących do biologiku . VAS > 5 zastępuje formalny test węchu gdy ten jest niedostępny, co ma duże znaczenie praktyczne w polskich ośrodkach, gdzie testy Sniffin' Sticks czy UPSIT nie są rutynowo dostępne. Ad.4) Kompleksowa operacja zatok (w skali COSiS 60 i więcej pkt) – należy wykreślić hasło 3 zatok, w tym sitowia tylnego (to jest bezzasadne klinicznie, rodzi problemy z udokumentowaniem – na wypisach szpitalnych brak informacji, czy było otwarte sitowie tylne). Wg najnowszych standardów kompleksowość uprzednio przeprowadzonego zabiegu powinno określać się w oparciu o TK wykonaną po operacji. W tej chwili TK trzeba zrobić przed leczeniem biologicznym, ale nic z niego nie wynika. Do oceny radykalności wykonanej operacji stosuje się np. zwalidowaną skalę: COSiS (Completion of Surgery Index) - ilościową skalę CT do oceny kompletności endoskopowej operacji zatok (FESS) https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alr.23450. Wynik 70 i więcej uważa się za radykalną operację zatok, jest on jednak bardzo restrykcyjny i nie zawsze możliwy do spełnienia i nie zawsze wskazany, dlatego też proponuję nieznacznie go obniżyć do 60 i więcej, co stanowi szeroką operację wielu zatok (w tym sitowia tylnego) –To jest dużo większe zaostrożenie zakresu operacji niż 3 zatoki, które można otworzyć po jednej stronie, nie ruszając strony przeciwnej, i daje to spełnienie obecnych kryteriów włączenia do lecz. biol., a w rzeczywistości nie jest radykalne. Poza tym TK stanowi jasne, udokumentowane kryterium.
--	--	--	--	---

				Proponuję zamiast hasła 3 zatoki , w tym sitowie tylne, napisać radykalną operację zatok w oparciu o wynik TK (np. min. 60 pkt. w skali COSiS).
Określenie czasu leczenia pacjenta w programie	Bez uwag. Obecny zapis jest adekwatny do przewlekłego charakteru choroby i stosowania terapii biologicznych.	Brak maksymalnego czasu leczenia (leczenie do decyzji lekarza) może prowadzić do długotrwałego stosowania terapii bez formalnych punktów oceny. Warto rozważyć wprowadzenie obowiązkowej oceny zasadności kontynuacji leczenia np. co 12 miesięcy.	W przypadku mepolizumabu można rozważyć wydłużenie czasu do 1 punktu kontrolnego – 6 miesięcy	Bardzo ważne – jasny komunikat, że jeśli dany lek nie działa (brak poprawy w pkt kontrolnym) to z automatu można pacjentowi włączyć inny lek biologiczny, bez potrzeby przechodzenia przez poszczególne etapy kwalifikacji pacjenta (bazując na tym, że już raz został zakwalifikowany do leczenia biologicznego). Np. formułka z innych programów biologicznych: Dopuszcza się zmianę aktualnego leczenia biologicznego bez konieczności ponownej pełnej kwalifikacji u pacjentów, którzy w momencie rozpoczynania terapii biologicznej spełniali kryteria włączenia do leczenia , w przypadku: wystąpienia działań niepożądanych, nadwrażliwości, braku skuteczności lub wskazań klinicznych wynikających z fenotypu lub endotypu pacjenta.”(na podstawie B.44)
Kryteria wyłączenia pacjenta z udziału w programie	W odniesieniu do pacjentek w ciąży zasadne wydaje się doprecyzowanie zapisów programu, tak aby decyzja o kontynuacji lub czasowym wstrzymaniu leczenia była podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem stosunku korzyści do ryzyka, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego i dobrze przyjętą praktyką kliniczną	-	-	W punkcie kontrolnym: Skuteczność leczenia oceniana jest przez: zmniejszenie wielkości polipów, poprawę jakości życia (SNOT-22), redukcję zapotrzebowania na glikokortykosteroidy , poprawę węchu oraz zmniejszenie wpływu chorób współistniejących. W Polsce niespełnienie któregokolwiek z tych punktów prowadzi do wyłączenia pacjenta z programu. Europejskie wytyczne EPOS/EUFOREA zalecają odstąpienie leku biologicznego dopiero w przypadku niespełnienia wszystkich pięciu kryteriów skuteczności. Należy rozluźnić te kryteria w Polsce – minimum do niespełnienia 2 punktów (to i tak bardzo rygorystyczne, patrząc na Europę) . Np. zapis: brak skuteczności leczenia pacjenta, rozumianej jako niespełnienie co najmniej dwóch z pięciu kryteriów tj. - obniżenie wyniku w skali NPS o ≥ 1 pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia), - obniżenie wyniku w skali SNOT-22 o $\geq 8,9$ pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia), - redukcji zapotrzebowania na kortykosteroidy ogólnoustrojowe, - zmniejszenia wpływu chorób współistniejących - poprawa węchu WAŻNE – zaznaczyć, że porównujemy punkt kontrolny do wyników na wejściu do programu – do wyników na wizycie kwalifikacyjnej do leczenia biologicznego
Dawkowanie leków w programie	Bez uwag.	-	-	Dawkowanie – lekarz powinien mieć możliwość wydłużenia przerw między dawkami leków, jeśli widzi, że rzadziej podawany

				<i>lek utrzymuje chorobę w stanie kontrolowanym. To korzystne dla pacjenta i budżetu NFZ.</i>
Badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	Zasadne wydaje się rozważenie redukcji częstości badań i wizyt monitorujących po pierwszym roku terapii, przy zachowaniu bezpieczeństwa pacjentów. Badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie i monitorowanie terapii 12. Inne uwagi W zakresie monitorowania bezpieczeństwa: po pierwszym roku leczenia badania laboratoryjne powinny być wykonywane raz w roku (pierwsza kontrola po 6 miesiącach, następnie po 12 miesiącach i dalej co 12 miesięcy), a zakres badań laboratoryjnych można ograniczyć do morfologii krwi z rozmazem, gdyż dotychczas nie zidentyfikowano sygnałów bezpieczeństwa uzasadniających rutynowe wykonywanie szerszego panelu badań. W zakresie monitorowania skuteczności: badanie endoskopowe może być wykonywane po 6 i 12 miesiącach leczenia, a następnie co 12 miesięcy, wizyty monitorujące u pacjentów ze stabilną poprawą mogą odbywać się rzadziej, co 6–12 miesięcy. Dodatkowo: zasadne jest wydawanie leku na okres 3–6 miesięcy, co może ograniczyć obciążenie systemowe bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo terapii. Badania przy kwalifikacji – bez zmian.	-	-	1. U pacjentów po rozległych operacjach zatok np. z resekcją małżowiny nosowej środkowej nie ma możliwości wiarygodnej oceny NPS (w tej skali poziom polipów odnosi się do położenia małżowiny nosowej środkowej) TK – na jej podstawie powinna być ocena radykalności poprzedniej operacji zatok, a nie na podstawie wpisów w historię choroby

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Tezspire (tezepelumab) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.04.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Tezspire*, *tezepelumab*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną warunkowo dla Tezspire w omawianym wskazaniu. Rekomendacja pozytywna warunkowo CDA-AMC, wykazuje istotną dodatkową korzyść kliniczną w porównaniu z leczeniem standardowym, natomiast nie wykazano jego przewagi nad lekami biologicznym, a jako warunek wskazuje zastosowanie ceny nie wyższej niż najtańsza refundowana terapia oraz wymagana jest kontrola wpływu na budżet. Niemiecka G-Ba wskazuje na brak dodatkowej korzyści klinicznej (lek Tezspire pozostaje refundowany, ale bez uznania wyższej wartości klinicznej).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla leku Tezspire (tezepelumab) we wnioskowanej populacji

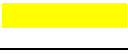
Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2025	Leczenie ciężkiego PZZPzPN	Ocena w toku.
CDA-AMC 2026	Jako uzupełnienie miejscowej terapii kortykosteroidowej w leczeniu podtrzymującym ciężkiej postaci przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosowymi (RSCaPN) u osób dorosłych, u których choroby nie udało się opanować za pomocą kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub zabiegu chirurgicznego.	Rekomendacja pozytywna warunkowa Tezepelumab wykazuje istotną dodatkową korzyść kliniczną w porównaniu z leczeniem standardowym, natomiast nie wykazano jego przewagi nad innymi lekami biologicznymi. Leczenie można rozpocząć tylko po spełnieniu określonych kryteriów klinicznych i udokumentowaniu stanu wyjściowego. Kontynuacja terapii wymaga wykazania istotnej poprawy po 52 tygodniach. Lek powinien być stosowany przez doświadczanego lekarza i nie może być łączony z innymi lekami biologicznymi. Cena musi być nie wyższa niż najtańsza refundowana terapia. Wymagana jest kontrola wpływu na budżet systemu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
G-BA 2026	Przewlekłe zapalenie zatok nosa z polipami nosa	Brak dodatkowej korzyści klinicznej G-BA wskazuje na zastosowywanie tezepelumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok nosa z polipami, jako terapia dodatkowa do leczenia standardowego (np. GKS donosowych). G-BA nie wskazuje wymogu konkretnej liczby operacji. (lek pozostaje refundowany, ale bez uznania wyższej wartości klinicznej, z powodu braku bezpośrednich porównań z innymi lekami biologicznymi)
Dania 2025	Przewlekłe zapalenie nosa z polipami nosa	Ocena w toku.

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku (Tezspire 210 mg, amp.-strzyk.) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Belgia	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Bulgaria	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Chorwacja	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Cypr	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Czechy	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Dania	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Francja	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Grecja	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Hiszpania	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Holandia	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Irlandia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Islandia	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon		

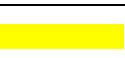
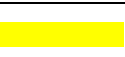
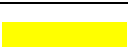
Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Łotwa	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Norwegia	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Portugalia	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Rumunia	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Szwajcaria	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Szwecja	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Węgry	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Włochy	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku (Tezspire 210 mg, wstrzykiwacz) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Belgia	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Bulgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Cypr	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Czechy	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Dania	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Francja	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Grecja	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Hiszpania	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Holandia	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Norwegia	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Portugalia	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Rumunia	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Szwecja	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Węgry	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		
Włochy	Tak	Tak	Astma, lek nierefundowany w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Tezspire 210 mg, amp.-strzyk. finansowany jest w 23 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W 23 krajach refundowany jest leczeniu astmy, natomiast w żadnym kraju nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu. 

Lek Tezspire 210 mg, wstrzykiwacz finansowany jest w 19 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W 19 krajach refundowany jest w leczeniu astmy, natomiast w żadnym kraju nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu. 

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej (stan na 17.10.2025 r.).

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza problemu decyzyjnego	TEZSPIRE (tezepelumab) w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. Kraków 2025 r.
Analiza kliniczna	TEZSPIRE (tezepelumab) w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. Kraków 2025 r.
Analiza ekonomiczna	TEZSPIRE (tezepelumab) w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. Kraków 2025 r.
Analiza wpływu na budżet	TEZSPIRE (tezepelumab) w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Analiza wpływu na budżet. Wersja 1.0. Kraków 2025 r.
Aneks	TEZSPIRE (tezepelumab) w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań. Kraków 2026 r.

Badania pierwotne

WAYPOINT	Megally, A., Lee, S., Margolis, M., Ponnarambil, S., Chen, C., McLaren, J., Pfaar, O., Hopkins, C., Han, J., Mullol, J., Jagadeesh, S., Mankad, V., MacKay, J., Hellqvist, Å., Lipworth, B., Bahadori, L., Li, T., Desrosiers, M., & Almqvist, G. (2025). Tezepelumab in Adults with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. <i>New England Journal of Medicine</i> , 392(12), 1178–1188. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2414482
-----------------	--

Badania w NMA

SINUS 24/SINUS 52	Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, Mullol J, Greos LS, Bosso JV, Laidlaw TM, Cervin AU, Maspero JF, Hopkins C, Olze H, Canonica GW, Paggiaro P, Cho SH, Fokkens WJ, Fujieda S, Zhang M, Lu X, Fan C, Draikiewicz S, Kamat SA, Khan A, Pirozzi G, Patel N, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H, Weinreich D, Stahl N, Yancopoulos GD, Mannent LP. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. <i>Lancet</i> . 2019 Nov 2;394(10209):1638-1650. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1. Epub 2019 Sep 19. Erratum in: <i>Lancet</i> . 2019 Nov 2;394(10209):1618. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32218-4. PMID: 31543428
SYNAPSE (Desrosiers 2023)	Desrosiers M, Diamant Z, Castelnovo P, Hellings PW, Han JK, Peters AT, Silver J, Smith SG, Fuller A, Sousa AR, Chan RH, Gevaert P; SYNAPSE study investigators. Sustained efficacy of mepolizumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE 24-week treatment-free follow-up. <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> . 2024 Jan;14(1):18-31. doi: 10.1002/alr.23219. Epub 2023 Jul 18. PMID: 37345861
SYNAPSE (Han 2021)	Han J, Bachert C, Fokkens W et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>The Lancet Respiratory Medicine</i> , 2021; 9, 1141-1153
MERIT	Fujieda S, Wang C, Yoshikawa M, Asako M, Suzuki I, Bachert C, Han JK, Fuller A, Baylis L, Su L, Sasaki E, Sousa AR, Chan R, Zhang L. Mepolizumab in CRSwNP/ECRS and NP: the phase III randomised MERIT trial in Japan, China, and Russia. <i>Rhinology</i> 2024; 62(5):576-589. DOI:10.4193/Rhin24.156

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAOH NFS 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. <i>Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 2025 Aug;173 Suppl 1:S1-S56. doi: 10.1002/ohn.1344. PMID: 40742114
PTOChGSz/PTA 2023	Jurkiewicz D, Kupczyk M, Brożek-Mądry E, Rapijko 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. <i>Otolaryngol Pol</i> . 2023;77(2):1-11. https://doi.org/10.5604/01.3001.0053.5965
EPOS/EUFOREA 2023/2024	Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, Conti D, De Corso E, Gevaert P, Scadding GK, Wagemann M, Bernal-Sprekelsen M, Chaker A, Heffler E, Han JK, Van Staeyen E, Hopkins C, Mullol J, Peters A, Reitsma S, Senior BA, Hellings PW. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. <i>Rhinology</i> . 2023 Jun 1;61(3):194-202. doi: 10.4193/Rhin22.489. PMID: 36999780.
	Hellings PW, Albid 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, Wagemann M, Fokkens WJ. EUFOREA/EPOS2020 statement on the clinical considerations for chronic rhinosinusitis with nasal polyps care. <i>Allergy</i> . 2024 May;79(5):1123-1133. doi: 10.1111/all.15982. Epub 2023 Dec 18. PMID: 38108602.

G-BA 2026	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tezepelumab (neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7805/2026-05-07_AM-RL-XII_Tezepelumab_D-1260.pdf (data dostępu: 14.05.2026 r.)
CDA-AMC 2026	Reimbursement Recommendation Tezepelumab (Tezspire) (Draft) Indication: As an add-on maintenance treatment with intranasal corticosteroids in adult patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) inadequately controlled by systemic corticosteroids and/or surgery https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0910_Tezspire_Draft_Recommendation.pdf (data dostępu: 14.05.2026 r.)
Pozostałe publikacje	
ChPL Tezspire	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tezspire [ostatnia aktualizacja: 22/10/2025]
PTOChGSz-PTA 2023	Jurkiewicz D, Kupczyk M, Brożek-Mądry E, Rapijko 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 .