



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Dupixent (dupilumab)**
we wskazaniu:

Leczenie chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc
(POChP) (ICD-10: J44)

Analiza weryfikacyjna

DWOK.4131.3.2026

Data ukończenia: 13 maja 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 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: Sanofi Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 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.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 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 (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 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: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślenia 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 zakreślenia 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

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AZS	Atopowe zapalenie skóry
CAT	Test oceniający POChP (Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test)
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DPL	dupilumab
E RS COPD	Skala oceny nasilenia objawów POChP (Evaluating Respiratory Symptoms of COPD)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EoE	Eozynofilowe zapalenie przełyku (Eosinophilic Esophagitis)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa ((Forced expiratory volume in 1 second)
FVC	Natężona pojemność życiowa (Forced vital capacity)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GOLD	Światowa Inicjatywa Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (Interquartile range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (Intention-to-treat analysis)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA	Długo działający agonista receptora beta-2 (Long-acting beta agonist)
LAMA	Długo działający antagonist receptorów muskarynowych (Long-acting muscarin antagonist)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MRC	Skala Oceny Nasilenia Duszności (Medical Research Council)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics

nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
ReR	iloraz częstości (rate ratio)
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 (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SQRQ	Kwestionariusz szpitala św. Jerzego oceniający jakość życia pacjentów ze schorzeniami układu oddechowego (St George's Respiratory Questionnaire)
ST	Terapia standardowa
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
TH	Test heterogeniczności
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa refundacji	o ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa świadczeniach	o ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
wGKS	Wziewny glikokortykosteroid
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
WMD	Średnia ważona różnic (Weighted mean difference)
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	17
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	18
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
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
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	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	34
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	36
5.2.2. Wyniki analizy progowej	36
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	37
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	38
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	38
6. Ocena analizy wpływu na budżet	39
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	39
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	39
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	39
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	40
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	40
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	41
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	41
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	42

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	42
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	43
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	45
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	48
10.	Źródła	49

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.03.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2349.2025.26.SGÓ
PLR.4500.2350.2025.25.SGÓ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Dupixent (Dupilumabum), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, GTIN: 05909991341435
 - Dupixent (Dupilumabum), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 2 wstrzyk. po 2 ml, GTIN: 05909991490614
- Wnioskowane wskazanie:

W ramach nowego programu lekowego: "Leczenie chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (ICD-10: J44)".

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:

- 1230.0 Dupilumab

Proponowana cena zbytu netto:

—

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
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wnioskodawca
Sanofi Sp. z o.o.
ul. Marcina Kasprzaka 6
01-211 Warszawa
Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Dupixent (dupilumab) w skojarzeniu z kortykosteroidem wziewnym (wGKS), długodziałającym beta2-mimetykiem (LABA) i długodziałającym antagonistą muskarynowym (LAMA) lub w skojarzeniu z LABA i LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i z zapaleniem typu 2. charakteryzującym się liczbą eozynofiliów we krwi na poziomie ≥ 300 komórek/ μL), u których w ciągu 12 mies. wystąpiły co najmniej 2 umiarkowane zaostrzenia choroby tj. zaostrzenia wymagające stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub co najmniej 1 ciężkie zaostrzenie choroby tj. zaostrzenie wymagające hospitalizacji, oraz którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego: "Leczenie chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (ICD-10: J44)".

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Dupixent jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, przy czym wskazanie rejestracyjne jest ogólne i dotyczy niekontrolowanej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) charakteryzującej się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi. Na potrzeby proponowanego programu lekowego doprecyzowano kryteria kwalifikacji zgodnie z przyjętymi i stosowanymi powszechnie definicjami. Za zwiększoną liczbę eozynofiliów we krwi, zgodnie z zapisami w wytycznych GOLD 2025 oraz polskich wytycznych PTMR 2024 przyjęto wartość ≥ 300 komórek/ μL . Z kolei niekontrolowana choroba została zdefiniowana na podstawie obecnych w literaturze kryteriów obejmujących liczbę i stopień ciężkości zaostrzeń.

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 Dupixent

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	– Dupixent, Dupilumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk., kod GTIN: 05909991341435,						
Z RSS	– Dupixent, Dupilumabum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 mg (150 mg/ml), 2 wstrzykiwacze, kod GTIN: 05909991490614						

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

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP; ang. chronic obstructive pulmonary disease) to heterogenna i postępująca choroba charakteryzująca się przewlekłe występującymi objawami ze strony układu oddechowego. Szacuje się, że choroba występuje u 10% globalnej populacji dorosłych i jest trzecią co do częstości przyczyną zgonów na świecie. Charakterystyczną cechą POChP jest proces zapalny, który doprowadza do niszczenia miąższu płuc i w konsekwencji do zmniejszenia drożności i wydolności układu oddechowego. Szczególnie istotnym problemem POChP są zaostrzenia, w przebiegu których dochodzi do nasilenia objawów. Konsekwencją jest obniżenie jakości życia pacjenta, a także zwiększone ryzyko hospitalizacji, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonów.

Alternatywne technologie medyczne

Dupilumab (DPL) zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym jest terapią dodawaną do aktualnie stosowanej standardowej terapii podtrzymującej. Wg aktualnych wytycznych klinicznych (GOLD 2026, PTMR 2024, ERS 2020, ATS 2020), standardem leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem zaostrzeń jest terapia wziewna, w tym terapia trójklewa obejmująca długo działające β_2 -mimetyki (LABA, ang. long-acting β_2 -agonists), długo działające leki cholinolityczne (LAMA, ang. long-acting muscarinic antagonists) oraz wziewne glikokortykosteroidy (GKS, ang. inhaled corticosteroids). Wnioskodawca jako komparatory w ocenianym wskazaniu uwzględnił wymieniane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane w Polsce substancje i produkty lecznicze stosowane w ramach terapii standardowej (ST), rozumianej jako terapia trójklewa złożona z leków należących do grup LABA, LAMA i wGKS lub w przypadku, gdy leczenie wGKS jest nieodpowiednie, terapia dwulekowa złożona z leków należących do grupy LABA i LAMA. Wybór komparatorów przedstawiony przez wnioskodawcę Agencja uznała za zasadny. Przedstawione analizy są spójne w zakresie komparatorów.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc dr hab. n. med. Moniki Marii Kosackiej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W opinii KW stosowanie aktualnie dostępnych opcji leczenia jest związane z pewnymi ograniczeniami, np. nie u wszystkich pacjentów są one równie skuteczne, u części chorych pomimo stosowania optymalnego leczenia nadal pojawiają się częste zaostrzenia i postępuje choroba, nie wszyscy chorzy przestrzegają zaleceń terapeutycznych oraz nie wszyscy chorzy mają optymalny dostęp do opieki specjalistycznej. Poprawa dostępności do opieki specjalistycznej i możliwości włączenia do programu lekowego także w mniejszych ośrodkach powinno poprawić sytuację pacjentów.

Ekspert wskazała również, że pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc bez dominującego zapalenia typu 2. nie skorzystają ze stosowania dupilumabu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego włączono 2 badania randomizowane (BOREAS, NOTUS), 7 przeglądów systematycznych oraz 2 badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) opisane w trzech publikacjach, obejmujące analizę stosowania dupilumabu w różnych schematach terapeutycznych.

W zakresie skuteczności wykazano istotną statystycznie redukcję częstości umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP o 31% w metaanalizie (RR=0,69), przy czym w poszczególnych badaniach odnotowano spadek o 30% w badaniu BOREAS oraz o 34% w badaniu NOTUS.

Istotnie statystycznie wydłużeniu uległ również czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia (HR=0,76 dla umiarkowanych/ciężkich oraz HR=0,61 dla ciężkich zaostrzeń). Jednocześnie nie wykazano istotnej statystycznie redukcji częstości występowania wyłącznie ciężkich zaostrzeń (HR =0,67; p=0,07).

Zastosowanie dupilumabu w skojarzeniu ze standardową terapią wiązało się z istotną statystycznie poprawą objawów oddechowych ocenianych skalą E-RS COPD w metaanalizie (WMD = -0,9).

W zakresie czynności płuc wykazano istotną statystycznie poprawę parametrów spirometrycznych. Różnica w FEV1 wynosiła około 0,07–0,08 l (70–80 ml) w metaanalizie, co pozostaje poniżej progu minimalnej istotnej klinicznie różnicy (ok. 100 ml). Podobny charakter miała poprawa FVC (ok. 66–69 ml).

W analizie jakości życia ocenianej kwestionariuszem SGRQ wykazano istotną statystycznie poprawę, jednak jej wielkość była umiarkowana i wynosiła ok. -3,4 punktu w metaanalizie, a więc poniżej progu istotności klinicznej (4 punkty). W analizie responderów poprawę ≥ 4 punktów osiągnęło 51% pacjentów leczonych dupilumabem w porównaniu z 45% w grupie placebo (OR=1,3), co odpowiada wartości NNT wynoszącej 15.

Badania rzeczywistej praktyki klinicznej sugerują potencjalną poprawę w zakresie zaostrzeń i objawów (m.in. redukcja CAT o ok. 3–4 punkty oraz zmniejszenie liczby zaostrzeń), jednak ich interpretacja jest ograniczona ze względu na niewielką liczebność populacji i charakter obserwacyjny.

Ograniczenia syntezy i wyników:

- niski poziom zaostrzeń w grupie kontrolnej ograniczający możliwość wykazania pełnego efektu leczenia;
- zastosowanie złożonego punktu końcowego (umiarkowane + ciężkie zaostrzenia) przy braku istotnej redukcji zaostrzeń ciężkich;
- brak osiągnięcia progów istotności klinicznej dla FEV1, FVC i SGRQ mimo istotności statystycznej;
- niespójność wyników jakości życia (średnia zmiana vs analiza responderów) oraz niewielka różnica bezwzględna;
- niewielka i niespójna poprawa objawów (E - RS),
- brak danych dotyczących CAT w badaniach RCT, wymaganych w zapisach programu lekowego;
- ograniczona wiarygodność danych RWE (małe próby, krótki czas badania, brak kontroli);

- niepewności dotyczące leczenia współistniejącego
- różnice metodologiczne między badaniami m.in. stratyfikacja pacjentów według poziomu eozynofilów (uwzględniona w NOTUS, brak w BOREAS).

Analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa leczenia dupilumabem był zbliżony do placebo – częstość zdarzeń niepożądanych wynosiła ok. 72% vs 71%, ciężkich zdarzeń niepożądanych 13% vs 16%, a zdarzeń prowadzących do zgonu ok. 2% vs 2%, bez istotnych statystycznie różnic między grupami.

Analiza ekonomiczna

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w horyzoncie dożywnym (35-letnim).

W perspektywie płatnika publicznego stosowanie dupilumabu w skojarzeniu z terapią standardową w miejsce terapii standardowej jest droższe i skuteczniejsze [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania DPL + ST vs ST wyniósł 417 995 PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz [redacted]. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W związku z wykazaniem wyższości DPL + ST nad ST w randomizowanych badaniach klinicznych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Wartość progowa ceny zbytu netto wynosi [redacted].

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W perspektywie płatnika publicznego, w przypadku objęcia refundacją leku Dupixent w skojarzeniu z terapią standardową nastąpi [redacted] oraz wzrost o ok. 14,7 mln PLN oraz ok. 42,3 mln PLN odpowiednio w I. i II. roku analizy bez uwzględnienia RSS.

Przeprowadzona AW wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej. W wariancie z RSS [redacted]

W zakresie liczebności populacji docelowej, wnioskodawca wykorzystał wiarygodne źródła informacji (dane NFZ, dane literaturowe), jednak w zakresie udziałów terapii DPL w rynku w przypadku objęcia jej refundacją uwzględniono opinię dwóch ekspertów klinicznych, co związane jest ze znaczną niepewnością. [redacted]

Jednocześnie należy mieć na uwadze, że włączanie pacjentów do programu będzie miało charakter stopniowy, a liczebność populacji będzie prawdopodobnie ulegać dalszemu wzrostowi poza przyjęty 2-letni horyzont analizy, na co wskazuje ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ministerstwo zdrowia w zleceniu zwróciło się do Agencji z prośbą o ocenę następujących zagadnień:

1. zasadności utworzenia Zespołu Koordynacyjnego dla przedmiotowej jednostki, z uwzględnieniem jej populacyjnego charakteru;

2. zasadności umieszczenia dodatkowych kryteriów, tj.:

- Kryteria kwalifikacji: „6) niepalenie tytoniu w okresie co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia”,
- Kryteria wyłączenia z programu: „5) palenie tytoniu”.

Stanowiska ekspertów klinicznych przekazane przez MZ oraz eksperta ankietowanego przez Agencję są spójne i wskazują, że wprowadzenie kryterium niepalenia tytoniu lub wykluczenia aktywnych palaczy nie znajduje uzasadnienia klinicznego ani naukowego, a dodatkowo budzi istotne wątpliwości natury etycznej i może prowadzić do nierównego dostępu do leczenia. Szczególnie istotne jest, że POChP jest chorobą silnie związaną z paleniem tytoniu, a znaczna część pacjentów to osoby uzależnione od nikotyny.

W odniesieniu do zasadności wprowadzenia kryteriów dotyczących niepalenia tytoniu, dostępne dowody naukowe nie potwierdzają wpływu statusu palenia na skuteczność dupilumabu. W badaniach BOREAS i NOTUS wykazano istotną statystycznie redukcję częstości zaostrzeń zarówno u aktualnych palaczy, jak i u byłych palaczy, a także poprawę parametrów czynności płuc w obu grupach. Analiza podgrup z badania NOTUS wskazuje, że dupilumab wykazuje zbliżoną skuteczność zarówno u aktualnych, jak i byłych palaczy w zakresie redukcji częstości zaostrzeń i poprawy czynności płuc. Wyniki badania BOREAS nie były zaś analizowane w zależności od statusu palenia.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, w tym PTMR 2024, najważniejszą interwencją w spowalnianiu postępu POChP pozostaje zaprzestanie palenia tytoniu.

W AE nie przeanalizowano wariantu uwzględniającego potencjalne różnice w skuteczności terapii w zależności od statusu palenia (aktualni palacze vs byli palacze), co ogranicza ocenę wpływu tego czynnika na wyniki koszt-efektywności.

W przypadku AWB

Dodatkowo w opinii analityków Agencji zasadne jest uwzględnienie w programie lekowym obowiązku wykluczenia ciężkiego niedoboru alfa-1-antytrypsyny jako odrębnej jednostki chorobowej, która nie była przedmiotem analiz w badaniach klinicznych i wymaga odmiennego postępowania terapeutycznego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (HAS 2024), 2 rekomendacje pozytywne warunkowo (CDA-AMC 2026, NICE 2026) oraz dokument G-BA 2025, w którym stwierdzono niewielką dodatkową korzyść kliniczną dupilumabu jako leczenia uzupełniającego (add-on) u dorosłych pacjentów z niekontrolowaną POChP i podwyższonym poziomem eozynofiliów, wyłącznie w populacji z mniej zaawansowaną obturacją (post-BD FEV₁ ≥ 50%), natomiast w populacji z cięższą obturacją (post-BD FEV₁ < 50%) dodatkowa korzyść nie została wykazana z uwagi na brak danych.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazanie wyższości Dupixentu wobec placebo jako leczenie add-on do terapii podtrzymującej u pacjentów z POChP, prowadząc do umiarkowanego, lecz istotnego klinicznie zmniejszenia częstości umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń oraz niewielkiej poprawy czynności płuc, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i istnieniu niezaspokojonej potrzeby medycznej. Jednocześnie wartość kliniczna interwencji jest ograniczona ze względu na niewielką skalę efektu, przewagę zaostrzeń umiarkowanych, brak danych długoterminowych oraz nieoptymalne wdrożenie interwencji niefarmakologicznych, w tym zaprzestania palenia i rehabilitacji oddechowej. Jako warunki refundacji wskazano poprawę efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu (CADTH 2026) oraz udostępnienie leku po uzgodnionej cenie (NICE 2026). Rekomendacja G-BA 2025 opiera się przede wszystkim na redukcji częstości zaostrzeń, przy braku istotnych różnic w śmiertelności i bezpieczeństwie.

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 EAN	Dupixent (Dupilumabum) 300 mg (150 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, GTIN: 05909991341435 Dupixent (Dupilumabum) 300 mg (150 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, GTIN: 05909991490614
Kod ATC	D11AH05
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4Rα/γc) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry, astma, PZZPzPN, ŚG, EZP, POChP i PPS. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u pacjentów zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<u>Kryteria włączenia do programu:</u> Muszą zostać spełnione łącznie kryteria kwalifikacji do leczenia: 1.1. pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP): 1) wiek 18 lat i powyżej, 2) rozpoznanie zapalenia typu 2, charakteryzującego się liczbą eozynofili w krwi na poziomie ≥ 300 komórek/μl na wizycie kwalifikacyjnej lub w ciągu 12 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia, 3) stosowanie przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia stabilnych dawek terapii trójkowej złożonej z długodziałającego antagonisty muskarynowego (LAMA), długodziałającego beta-2-mimetyku (LABA) oraz kortykosteroidu wziewnego (wGKS) lub terapii dwulekowej złożonej z LAMA i LABA, jeśli stosowanie wGKS nie jest odpowiednie, 4) wystąpienie w ciągu 12 miesięcy: a. co najmniej 2 umiarkowanych zaostrzeń choroby tj. zaostrzeń wymagających stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i/lub antybiotyku - lub b. co najmniej 1 ciężkiego zaostrzenia choroby tj. zaostrzenia wymagającego hospitalizacji, 5) wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału, 6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią – dotyczy kobiet w wieku rozrodczym, 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii, 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego, 9) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dupilumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2017 r. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w POChP: 3 lipca 2024 r.

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Atopowe zapalenie skóry</u> Dorośli i młodzież: Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat: Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego. <u>Astma</u> Dorośli i młodzież: Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofili w krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów (wGKS) w dużych dawkach oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego. Dzieci w wieku od 6 do 11 lat: Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofili w krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów (wGKS) w średnich lub dużych dawkach oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego. <u>Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN)</u> Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim PZZPzPN, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby. <u>Świerzbaczka guzkowa (SG)</u> Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej świerzbaczką guzkową (SG), którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. <u>Eozynofilowe zapalenie przełyku (EzP)</u> Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 1 r.ż. i starszych, o masie ciała co najmniej 15 kg, u których leczenie nie zapewnia kontroli choroby, jest nietolerowane lub chorzy nie kwalifikują się do terapii standardowej. <u>Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)</u> Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany u dorosłych jako uzupełniające leczenie podtrzymujące niekontrolowanej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) charakteryzującej się zwiększoną liczbą eozynofili w krwi, w skojarzeniu z kortykosteroidem wziewnym (wGKS), długodziałającym beta2-mimetykiem (LABA) i długodziałającym antagonistą muskarynowym (LAMA) lub w skojarzeniu z LABA i LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni. <u>Przewlekła pokrzywka spontaniczna (PPS)</u> Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej pokrzywki spontanicznej u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych), u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leki przeciwhistaminowe H1 i u których nie stosowano wcześniej leczenia anty-IgE z powodu PPS.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. Periodic Safety Update Reports, PSURs).

Źródło: ChPL Dupixent, Projekt Nowego programu lekowego: "Leczenie chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (ICD-10: J44)".

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease <https://goldcopd.org/>;
- Polskie Towarzystwo Chorób płuc <https://ptchp.org/>;
- Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej <https://ptmr.info.pl/>;
- European Respiratory Society <https://www.ersnet.org/>;
- American Thoracic Society <https://site.thoracic.org/>;
- American College of Chest Physicians <https://www.chestnet.org/>;
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.05.2026. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych polskich, światowych, europejskich oraz amerykańskich. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: przewlekła obturacyjna choroba płuc, POChP, wytyczne / zalecenia / rekomendacje / konsensus / stanowisko; COPD, chronic obstructive pulmonary disease, guideline / management / recommendation / consensus / statement.

Do raportu włączono 4 dokumenty wytycznych klinicznych: polskie PTMR 2024, światowe GOLD 2026, europejskie ERS 2020 oraz amerykańskie ATS 2020.

Wytyczne dotyczące leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), w tym dokumenty GOLD 2026, PTMR 2024, ERS 2020 oraz ATS 2020, podkreślają, że postępowanie terapeutyczne powinno mieć charakter kompleksowy. Obejmuje ono nie tylko farmakoterapię, ale także działania nefarmakologiczne, takie jak zaprzestanie palenia tytoniu, zwiększenie aktywności fizycznej oraz edukację pacjenta, które stanowią podstawę leczenia na każdym etapie choroby.

Kluczowym elementem jest indywidualizacja terapii w oparciu o klasyfikację ABE (grupy A, B, E), która uwzględnia nasilenie objawów i ryzyko zaostrzeń. W grupie A stosuje się zwykle pojedynczy lek rozszerzający oskrzela, w grupie B zalecana jest terapia dwulekowa (LABA + LAMA), natomiast u pacjentów z grupy E – obciążonych wysokim ryzykiem zaostrzeń – standardem jest terapia trójklekowa (LABA + LAMA + wGKS), szczególnie przy podwyższonym poziomie eozynofili. Wszystkie wytyczne podkreślają znaczenie właściwego doboru inhalatora oraz dopasowania leczenia do możliwości i preferencji pacjenta.

Wytyczne ERS i ATS koncentrują się dodatkowo na optymalizacji stosowania wziewnych glikokortykosteroidów. Wskazują one, że u pacjentów bez częstych zaostrzeń można rozważyć ich odstawienie, natomiast u chorych z wysoką liczbą eozynofili i nawracającymi zaostrzeniami nie powinno się ich wycofywać. Podkreśla to rosnące znaczenie fenotypu zapalnego w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

W wytycznych PTMR 2024, ATS 2020 oraz ERS 2020 nie uwzględniono dupilumabu, gdyż zostały one opracowane przed jego rejestracją w leczeniu POChP tj. 3 lipca 2024 roku.

Najnowsze wytyczne GOLD 2026 wprowadzają istotną zmianę, rozszerzając możliwości terapeutyczne o leczenie biologiczne. W tym kontekście dupilumab pojawia się jako opcja dla pacjentów z grupy E, szczególnie z fenotypem eozynofilowym i objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli, u których mimo stosowania terapii trójklekowej nadal występują zaostrzenia. Jego zastosowanie stanowi kolejny etap eskalacji leczenia i odzwierciedla przejście w kierunku terapii bardziej spersonalizowanej, ukierunkowanej na mechanizmy zapalne typu 2.

Podsumowując, wszystkie analizowane wytyczne są spójne w zakresie podstaw leczenia POChP i jego stopniowego charakteru, natomiast dupilumab jest nowym elementem pojawiającym się dopiero w najnowszych rekomendacjach (GOLD 2026).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																		
POChP w POZ 2024 (Polska) Konflikt interesów: nie podano Źródło finansowania: nie podano	<u>Wytyczne konsultanta krajowego w dziedzinie chorób płuc oraz konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej dotyczące diagnostyki i leczenia POCHP w POZ:</u> Schemat inicjacji leczenia na podstawie grup ABE: <table><tr><th>Grupa chorych</th><th>Nasilenie objawów i wystąpienie zaostrzeń</th><th>Leczenie</th></tr><tr><td>A</td><td>mMRC<2, CAT<10, ≤1 zaostrzenie umiarkowane, bez hospitalizacji</td><td>lek rozkurczający oskrzela, np. formoterol</td></tr><tr><td>B</td><td>mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10, ≤1 zaostrzenie umiarkowane, bez hospitalizacji</td><td>LABA+LAMA</td></tr><tr><td rowspan="2">E</td><td rowspan="2">≥ 2 zaostrzenia umiarkowane, ≥ 1 hospitalizacja</td><td>LAAB+LAMA</td></tr><tr><td>Rozważ LABA+LAMA+wGKS jeśli EOS ≥300µl</td></tr></table> Modyfikacja leczenia POChP: <table><tr><th rowspan="2">Dotychczasowe leczenie</th><th colspan="2">Zalecana modyfikacja leczenia</th></tr><tr><th>Wystąpienie duszności mimo leczenia</th><th>Wystąpienie zaostrzeń mimo leczenia</th></tr><tr><td>LAMA lub LABA</td><td>LAMA+LABA</td><td>LABA+LAMA EOS≥33µl → LABA+LABA+wGKS</td></tr><tr><td rowspan="2">LABA+LAMA</td><td rowspan="2">rozważ zmianę rodzaju inhalatora lub leku poszukuj innych przyczyn duszności wdroż lub intensyfikuj działania niefarmakologiczne rozważ powrót do stosowania inhalatorów z jednym lekiem (dwa oddzielne inhalatory)</td><td>EOS ≥100/µl → LABA+LABA+wGKS</td></tr><tr><td>EOS<100/µ→roflumilast (przy FEV₁<50% i przewlekłym kaszlu z odkrztuszaniem) lub azytromycyna (byli palacze)</td></tr><tr><td rowspan="2">LABA+wGKS</td><td colspan="2">LABA+LABA+wGKS</td></tr><tr><td colspan="2">W przypadku zapalenia płuc, braku wskazań do wGKS, braku odpowiedzi na leczenie wGKS → LABA+LABA</td></tr><tr><td rowspan="2">LABA+LABA+wGKS</td><td rowspan="2">poszukuj innych przyczyn duszności w przypadku zapalenia płuc, braku wskazań do wGKS, braku odpowiedzi na leczenie wGKS → LABA + LABA</td><td>Roflumilast (przy FEV₁<50% i przewlekłym kaszlu z odkrztuszaniem) lub azytromycyna (byli palacze)</td></tr><tr><td>W przypadku zapalenia płuc, braku wskazań do wGKS, braku odpowiedzi na leczenie wGKS → LABA + LABA</td></tr></table> skala mMRC - służy tylko do oceny duszności (wynik ≥2 wskazuje na duże nasilenie) test CAT- wynik ≥10 wskazuje na znaczne nasilenie objawów Brak informacji o sile wytycznych.	Grupa chorych	Nasilenie objawów i wystąpienie zaostrzeń	Leczenie	A	mMRC<2, CAT<10, ≤1 zaostrzenie umiarkowane, bez hospitalizacji	lek rozkurczający oskrzela, np. formoterol	B	mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10, ≤1 zaostrzenie umiarkowane, bez hospitalizacji	LABA+LAMA	E	≥ 2 zaostrzenia umiarkowane, ≥ 1 hospitalizacja	LAAB+LAMA	Rozważ LABA+LAMA+wGKS jeśli EOS ≥300µl	Dotychczasowe leczenie	Zalecana modyfikacja leczenia		Wystąpienie duszności mimo leczenia	Wystąpienie zaostrzeń mimo leczenia	LAMA lub LABA	LAMA+LABA	LABA+LAMA EOS≥33µl → LABA+LABA+wGKS	LABA+LAMA	rozważ zmianę rodzaju inhalatora lub leku poszukuj innych przyczyn duszności wdroż lub intensyfikuj działania niefarmakologiczne rozważ powrót do stosowania inhalatorów z jednym lekiem (dwa oddzielne inhalatory)	EOS ≥100/µl → LABA+LABA+wGKS	EOS<100/µ→roflumilast (przy FEV ₁ <50% i przewlekłym kaszlu z odkrztuszaniem) lub azytromycyna (byli palacze)	LABA+wGKS	LABA+LABA+wGKS		W przypadku zapalenia płuc, braku wskazań do wGKS, braku odpowiedzi na leczenie wGKS → LABA+LABA		LABA+LABA+wGKS	poszukuj innych przyczyn duszności w przypadku zapalenia płuc, braku wskazań do wGKS, braku odpowiedzi na leczenie wGKS → LABA + LABA	Roflumilast (przy FEV ₁ <50% i przewlekłym kaszlu z odkrztuszaniem) lub azytromycyna (byli palacze)	W przypadku zapalenia płuc, braku wskazań do wGKS, braku odpowiedzi na leczenie wGKS → LABA + LABA
	Grupa chorych	Nasilenie objawów i wystąpienie zaostrzeń	Leczenie																																
	A	mMRC<2, CAT<10, ≤1 zaostrzenie umiarkowane, bez hospitalizacji	lek rozkurczający oskrzela, np. formoterol																																
	B	mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10, ≤1 zaostrzenie umiarkowane, bez hospitalizacji	LABA+LAMA																																
	E	≥ 2 zaostrzenia umiarkowane, ≥ 1 hospitalizacja	LAAB+LAMA																																
			Rozważ LABA+LAMA+wGKS jeśli EOS ≥300µl																																
	Dotychczasowe leczenie	Zalecana modyfikacja leczenia																																	
		Wystąpienie duszności mimo leczenia	Wystąpienie zaostrzeń mimo leczenia																																
	LAMA lub LABA	LAMA+LABA	LABA+LAMA EOS≥33µl → LABA+LABA+wGKS																																
	LABA+LAMA	rozważ zmianę rodzaju inhalatora lub leku poszukuj innych przyczyn duszności wdroż lub intensyfikuj działania niefarmakologiczne rozważ powrót do stosowania inhalatorów z jednym lekiem (dwa oddzielne inhalatory)	EOS ≥100/µl → LABA+LABA+wGKS																																
EOS<100/µ→roflumilast (przy FEV ₁ <50% i przewlekłym kaszlu z odkrztuszaniem) lub azytromycyna (byli palacze)																																			
LABA+wGKS	LABA+LABA+wGKS																																		
	W przypadku zapalenia płuc, braku wskazań do wGKS, braku odpowiedzi na leczenie wGKS → LABA+LABA																																		
LABA+LABA+wGKS	poszukuj innych przyczyn duszności w przypadku zapalenia płuc, braku wskazań do wGKS, braku odpowiedzi na leczenie wGKS → LABA + LABA	Roflumilast (przy FEV ₁ <50% i przewlekłym kaszlu z odkrztuszaniem) lub azytromycyna (byli palacze)																																	
		W przypadku zapalenia płuc, braku wskazań do wGKS, braku odpowiedzi na leczenie wGKS → LABA + LABA																																	
GOLD 2025 (Świat) Konflikt interesów: nie podano Źródło finansowania: nie podano	<u>Wytyczne Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease dotyczące farmakoterapii POChP u pacjentów, u których nie uzyskuje się poprawy podczas jednoczesnego stosowania wGKS+LABA lub LABA+LAMA:</u> Grupa A: ≤1 umiarkowane zaostrzenie nie prowadzące do hospitalizacji (mMRC <2; CAT <10) U wszystkich pacjentów z grupy A należy rozważyć leczenie lekami rozszerzającymi oskrzela, ze względu na ich wpływ na duszność. Mogą to być leki krótko- lub długodziałające. Jeśli są dostępne i przystępne cenowo, preferowane są leki długodziałające, z wyjątkiem pacjentów z bardzo sporadyczną dusznością. Leczenie to należy kontynuować, jeśli przynosi udokumentowane korzyści. Grupa B: ≤1 umiarkowane zaostrzenie nie prowadzące do hospitalizacji (mMRC ≥2; CAT ≥10) Leczenie należy rozpocząć od terapii skojarzonej LABA+LAMA. W badaniu RCT wykazano, że u pacjentów z ≤ 1 umiarkowanym zaostrzeniem w roku poprzedzającym badanie oraz wynikiem CAT ≥ 10, terapia LABA+LAMA jest skuteczniejsza niż LAMA w odniesieniu do kilku punktów końcowych. Dlatego, o ile nie ma problemów z dostępnością, kosztami lub działaniami niepożądanymi, LABA+LAMA jest zalecanym początkowym wyborem leczenia. Jeśli terapia LABA+LAMA nie jest uznana za odpowiednią, brak jest dowodów pozwalających zalecić jedną klasę długodziałających leków rozszerzających oskrzela nad drugą (LABA lub LAMA) w początkowym łagodzeniu objawów w tej grupie pacjentów. W indywidualnym przypadku wybór powinien zależeć od odczuwanej przez pacjenta poprawy objawów. Pacjenci z grupy B często mają choroby współistniejące, które mogą nasilać objawy i wpływać na rokowanie. Należy je rozpoznawać i leczyć, jeśli występują, zgodnie z krajowymi i międzynarodowymi wytycznymi. Grupa E: ≥2 zaostrzenia umiarkowane lub ≥1, wymagające hospitalizacji Przegląd systematyczny Cochrane oraz metaanaliza sieciowa porównująca leczenie skojarzone (dwulekowe) z monoterapią długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela wykazały, że kombinacja LABA+LABA była																																		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	najwyżej ocenianą opcją w redukcji zaostrzeń. Dlatego, o ile nie ma problemów z dostępnością, kosztami i działaniami niepożądanymi, LABA+LAMA jest preferowanym wyborem w leczeniu początkowym pacjentów z grupy E. Stosowanie LABA+ICS w POChP nie jest zalecane. Jeśli istnieją wskazania do zastosowania ICS, wykazano, że LABA+LAMA+ICS jest skuteczniejsze niż LABA+ICS i dlatego stanowi preferowaną opcję. Rozważ zastosowanie LABA+LAMA+ICS jako leczenia początkowego w grupie E, jeśli liczba eozynofili wynosi ≥ 300 komórek/μl (zalecenie praktyczne). Jak omówiono w tym rozdziale, wpływ ICS na zapobieganie zaostrzeniom koreluje z liczbą eozynofili we krwi. Nie ma bezpośrednich danych w literaturze dotyczących rozpoczynania terapii trójkowej u nowo zdiagnozowanych pacjentów. Jednak dostępne badania, prowadzone głównie u pacjentów już leczonych, stanowią uzasadnienie dla rozważenia tej opcji jako leczenia początkowego u pacjentów z wysoką liczbą eozynofili (≥ 300 komórek/μl). Jeśli pacjenci z POChP mają współistniejącą astmę, powinni być leczeni jak pacjenci z astmą. W takich przypadkach stosowanie ICS jest obowiązkowe. Krótkodziałające leki rozszerzające oskrzela powinny być przepisane wszystkim pacjentom jako leczenie doraźne w celu natychmiastowego złagodzenia objawów. Zaostrzenia 1. U pacjentów, u których występuje zaostrzenie podczas monoterapii lekiem rozszerzającym oskrzela, zaleca się eskalację leczenia do LABA+LAMA. 2. U pacjentów, u których wystąpi umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie podczas terapii LABA+LAMA, sugeruje się eskalację do LABA+LAMA+ICS. Korzystną odpowiedź po dodaniu ICS można zaobserwować przy liczbie eozynofili we krwi ≥ 100 komórek/μl, przy czym większy efekt jest bardziej prawdopodobny przy wyższych wartościach eozynofili. 3. Jeśli pacjenci leczeni LABA+LAMA i z liczbą eozynofili < 100 komórek/μl nadal mają zaostrzenia, można rozważyć: a) U osób, które obecnie nie palą, rozważ dodanie azytromycyny. Należy uwzględnić ryzyko rozwoju oporności drobnoustrojów przy podejmowaniu decyzji. b) U pacjentów z FEV1 $< 50\%$, objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli i wywiadem wcześniejszego zaostrzenia wymagającego hospitalizacji, rozważ dodanie roflumilastu. 4. Jeśli pacjenci leczeni LABA+LAMA+ICS (lub z liczbą eozynofili < 100 komórek/μl) nadal mają zaostrzenia, można rozważyć: a) U pacjentów z eozynofilami ≥ 300 komórek/μl rozważ dodanie dupilumabu (jeśli występuje przewlekłe zapalenie oskrzeli) lub mepolizumabu (zarówno przy, jak i bez przewlekłego zapalenia oskrzeli) b) U osób, które obecnie nie palą, rozważ dodanie azytromycyny, z uwzględnieniem ryzyka rozwoju oporności. c) U pacjentów z FEV1 $< 50\%$, objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli i wywiadem ciężkiego zaostrzenia, rozważ dodanie roflumilastu. 5. U pacjentów leczonych LABA+LAMA+ICS nie należy odstawiać składnika ICS, chyba że został on włączony nieprawidłowo, nie ma na niego odpowiedzi lub powoduje istotne działania niepożądane, ciężkie lub nawracające zapalenie płuc. Należy rozważyć ryzyko i korzyści odstawienia ICS. Jeśli liczba eozynofili wynosi ≥ 300 komórek/μl, deeskalacja leczenia częściej wiąże się z nawrotem zaostrzeń. <u>Siła rekomendacji i jakości dowodów:</u> kategoria A: randomizowane badania kontrolowane (RCT), bogaty zbiór wysokiej jakości dowodów bez istotnych ograniczeń lub błędów; kategoria B: randomizowane badania kontrolowane (RCT) z istotnymi ograniczeniami, ograniczona ilość dowodów; kategoria C: nierandomizowane badania, badania obserwacyjne; kategoria D: stanowisko panelu eksperckiego.
ATS 2020 (USA) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy deklarują potencjalny konflikt interesów. Źródło finansowania: nie podano	<u>Wytczne American Thoracic Society dotyczące leczenia POChP niereagującego na terapię dwuskładnikową:</u> 1. U pacjentów z POChP, którzy zgłaszają duszność lub nietolerancję wysiłku, zalecamy stosowanie terapii skojarzonej LABA/LAMA zamiast monoterapii LABA lub LAMA (Silne zalecenie, umiarkowana pewność dowodów) 2. U pacjentów z POChP, którzy mimo terapii LABA/LAMA nadal zgłaszają duszność lub nietolerancję wysiłku, sugerujemy zastosowanie terapii potrójnej ICS/LABA/LAMA zamiast terapii podwójnej LABA/LAMA, szczególnie u tych, którzy w ostatnim roku mieli co najmniej jedno zaostrzenie wymagające antybiotyków, doustnych steroidów lub hospitalizacji (Zalecenie warunkowe, umiarkowana pewność dowodów) 3. U pacjentów z POChP otrzymujących terapię potrójną sugerujemy możliwość odstawienia ICS, jeśli w ostatnim roku nie wystąpiły zaostrzenia (Zalecenie warunkowe, umiarkowana pewność dowodów) 4. Nie wydajemy jednoznacznej rekomendacji za ani przeciw stosowaniu ICS jako dodatku do długo działających leków rozszerzających oskrzela u pacjentów z POChP i eozynofilią, z wyjątkiem pacjentów, którzy w ostatnim roku mieli co najmniej jedno zaostrzenie wymagające antybiotyków, doustnych steroidów lub hospitalizacji — u nich sugerujemy dodanie ICS (Zalecenie warunkowe, umiarkowana pewność dowodów) 5. U pacjentów z POChP i wywiadem ciężkich oraz częstych zaostrzeń mimo optymalnego leczenia odradzamy stosowanie przewlekłej terapii doustnymi glikokortykosteroidami (Zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów) 6. U pacjentów z POChP z zaawansowaną, oporną dusznością mimo optymalnej terapii sugerujemy rozważenie leczenia opioidami w celu kontroli duszności, w ramach zindywidualizowanego procesu wspólnego podejmowania decyzji (Zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Sila rekomendacji i jakość dowodów:</u> silna rekomendacja – przy użyciu sformułowania „zaleca się”, rekomendacja warunkowa – przy użyciu sformułowania „sugeruje się”. Zalecenia sformułowano z wykorzystaniem podejścia GRADE.
ERS 2020 (Europa) Autorzy deklarują potencjalny konflikt interesów. Źródło finansowania: nie podano	<u>Zalecenia terapeutyczne European Respiratory Society (ERS) dotyczące odstawienia wziewnych glikokortykosteroidów:</u> 1. U pacjentów z POChP bez wywiadu częstych zaostrzeń należy rozważyć odstawienie wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) (słabe zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). 2. Nie zaleca się odstawiania wGKS u pacjentów z liczbą eozynofili w krwi $\geq 300/\mu\text{l}$, niezależnie od tego, czy w wywiadzie występują częste zaostrzenia (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). 3. W przypadku odstawienia wGKS pacjenci powinni być leczeni jednym lub dwoma długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela (LABD) (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). U pacjentów z POChP z wywiadem częstych zaostrzeń, ale z liczbą eozynofili $< 300/\mu\text{l}$ nie można sformułować jednoznacznych zaleceń ze względu na brak wystarczających danych naukowych. Należy zaznaczyć, że pacjenci bez częstych zaostrzeń to osoby, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiło nie więcej niż jedno umiarkowane zaostrzenie. W przeglądzie literatury uwzględniono badania, w których wGKS odstawiano zarówno nagle, jak i stopniowo. Brak istotnych różnic w wynikach klinicznych między tymi podejściami sugeruje, że w większości przypadków wGKS można odstawić nagle. <u>Sila rekomendacji i jakość dowodów:</u> Rekomendacje zostały opracowane zgodnie z metodologią GRADE, z uwzględnieniem bilansu korzyści i ryzyka interwencji, jakości dostępnych dowodów naukowych, preferencji pacjentów oraz wykonalności wdrożenia. Silne zalecenia formułowano w sytuacji wyraźnej przewagi korzyści nad potencjalnymi szkodami (lub odwrotnie), natomiast zalecenia warunkowe w przypadku niepewności wynikającej m.in. z ograniczonej jakości dowodów lub zbliżonego bilansu efektów.

Skróty: ATS – American Thoracic Society, CAT – COPD Assessment Test, ERS – European Respiratory Society, EOS – eozynofile we krwi, FEV₁ – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa, GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, ICS/wGKS – wziewne glikokortykosteroidy, LABA – długodziałający agonista receptorów β_2 -adrenergicznych, LABD – długodziałające leki rozszerzające oskrzela, LAMA – długodziałający antagonist receptorów muskarynowych, mMRC – zmodyfikowana skala duszności Medical Research Council, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, POZ – podstawowa opieka zdrowotna.

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
Terapia standardowa (ST; ang. standard therapy) obecnie refundowana w Polsce w populacji docelowej tj. terapia trójkowa LABA + LAMA + wGKS lub terapia dwulekowa LABA + LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni.	TAK W ramach analizy klinicznej, analizy ekonomicznej oraz BIA wnioskodawca przeprowadził porównania względem terapii standardowej obecnie refundowanej w Polsce w populacji docelowej. Definicja terapii standardowej jest spójna w przedmiotowych analizach.	Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna – tj. opcja terapeutyczna, która ma największe szanse na bycie zastąpioną przez ocenianą interwencję. Dupilumab zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym jest terapią dodawaną do aktualnie stosowanej standardowej terapii podtrzymującej.	Wybór wnioskodawcy jest zasadny i zgodny z aktualną praktyką kliniczną oraz wytycznymi klinicznymi.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu (Dupixent) w skojarzeniu z glikokortykosteroidem wziewnym (wGKS), długodziałającym beta2-mimetykiem (LABA) i długodziałającym antagonistą muskarynowym (LAMA) lub w skojarzeniu z LABA i LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się liczbą eozynofili w krwi na poziomie ≥ 300 komórek/ μL , u których w ciągu 12 miesięcy wystąpiły co najmniej 2 umiarkowane zaostrzenia choroby tj. zaostrzenia wymagające stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub/i antybiotyku lub co najmniej 1 ciężkie zaostrzenie choroby tj. zaostrzenie wymagające hospitalizacji, oraz którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego względem zdefiniowanych komparatorów.

Kryteria selekcji badań dla dupilumabu przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2. AKL wnioskodawcy.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i z zapaleniem typu 2., charakteryzującym się podwyższoną liczbą eozynofili w krwi na poziomie ≥ 300 komórek/ μL , stosujący terapię trójkową złożoną z długodziałającego antagonisty muskarynowego (LAMA), długodziałającego beta-2-mimetyku (LABA) oraz kortykosteroidu wziewnego (wGKS) lub terapii dwulekowej złożonej z LABA i LAMA, jeśli stosowanie wGKS nie jest odpowiednie, u których w ciągu 12 mies. wystąpiły co najmniej 2 umiarkowane zaostrzenia choroby tj. zaostrzenia wymagające stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub co najmniej 1 ciężkie zaostrzenie choroby tj. zaostrzenie wymagające hospitalizacji, oraz którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.	-	
Interwencja	Dupilumab (DPL, produkt leczniczy Dupixent) stosowany w skojarzeniu z terapią standardową tj. LABA + LAMA + wGKS lub LABA + LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni.	-	
Komparatory	Terapia standardowa (ST; ang. standard therapy) obecnie refundowana w Polsce w populacji docelowej tj. terapia trójkowa LABA + LAMA + wGKS lub terapia dwulekowa LABA + LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni	-	
Punkty końcowe	- roczna liczba zaostrzeń, - czas do wystąpienia zaostrzenia, - nasilenie objawów, - czynność płuc, - zaprzestanie udziału w badaniu i zaprzestanie terapii, - bezpieczeństwo terapii, - jakość życia pacjentów	Parametry farmakokinetyczne	Jako główny punkt końcowy przyjęto roczną liczbę wszystkich zaostrzeń (umiarkowanych i ciężkich), podczas gdy z perspektywy klinicznej i zapisów wskazania większe znaczenie mają ciężkie zaostrzenia wymagające hospitalizacji. W związku z tym zastosowany punkt końcowy może nie w pełni odzwierciedlać wpływ leczenia na najistotniejsze klinicznie zdarzenia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	- randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, - badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), - przeglądy systematyczne	- badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, - opisy pojedynczych przypadków, - opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.	
Inne kryteria	- badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, - badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie - badanych opublikowanych w postaci pełnotekstowej.	-	

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 2 pierwotne badania randomizowane (RCT): BOREAS, NOTUS, porównujące stosowanie dupilumabu w skojarzeniu ze standardową terapią wziewną względem placebo dodanego do standardowej terapii.
- 7 przeglądów systematycznych: Xiong 2024, Hu 2025, Freund 2024, Mohamed 2024, Pitre 2025, Li 2025 oraz Young 2025
- 2 badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), przedstawione w trzech publikacjach: jedno retrospektywne badanie kohortowe dotyczące stosowania dupilumabu (Freund 2025a, 2025b) oraz jedno retrospektywne badanie oceniające terapię skojarzoną dupilumabem ze standardowym leczeniem (Shi 2024).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne oraz aktualizacyjne w bazach PubMed, Cochrane Library, EMBASE w dniu 08.05.2026 r. W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 1 badanie wtórne Ramakrishnan 2026, opublikowane po dacie złożenia wniosku, które zostało opisane w niniejszej analizie.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
BOREAS <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals National Institute for Health Research Manchester Biomedical Research Centre.	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III; <u>liczba ramion:</u> 2; randomizacja 1:1; <u>hipoteza:</u> superiority; <u>okres obserwacji:</u> 64 tygodnie (52 tyg. leczenia + 12 tyg. follow-up); <u>stratyfikacja:</u> kraj oraz stosowanie wysokich dawek wziewnych GKS (ICS) na początku badania	Grupa A: dupilumab + ST (n=468) Grupa B: placebo + ST (n=471)	<u>Kryteria włączenia:</u> Uczestnicy z rozpoznaniem Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) postawionym przez lekarza, którzy podczas kwalifikacji spełniali następujące kryteria: Aktualni lub byli palacze z wywiadem palenia ≥ 10 paczkolet*. - POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (stosunek FEV1/FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela $< 0,70$ oraz FEV1 po bronchodilatacji $> 30\%$ i $\leq 70\%$ wartości należytnej). - Stopień duszności ≥ 2 według skali Medical Research Council Dyspnea Scale (MRC). - Zgłaszany przez pacjenta wywiad oznak i objawów przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekły produktywny kaszel) utrzymujących się przez 3 miesiące w roku	<u>Pierwszorzędowy:</u> skorygowany roczny wskaźnik umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP <u>Pozostałe:</u> - zmiana FEV1; - jakość życia (np. SGRQ); - czas do pierwszego zaostrzenia; - bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			poprzedzającym kwalifikację, przy braku innych znanych przyczyn przewlekłego kaszlu. • Udokumentowany wywiad wysokiego ryzyka zaostrzeń, zdefiniowany jako ≥ 2 umiarkowane lub ≥ 1 ciężkie zaostrzenie w ciągu roku poprzedzającego włączenie. Co najmniej jedno zaostrzenie musiało wystąpić podczas stosowania wziewnego glikokortykosteroidu (ICS)/długo działającego agonisty receptora $\beta 2$ (LABA)/długo działającego antagonisty receptora muskarynowego (LAMA) (lub LABA/LAMA, jeśli ICS były przeciwwskazane). • Umiarkowane zaostrzenia były rejestrowane przez badacza i definiowane jako ostre zaostrzenie POChP (AECOPD) wymagające zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych (domięśniowo, dożylnie lub doustnie) i/lub antybiotyków. • Jedno z dwóch wymaganych umiarkowanych zaostrzeń musiało wymagać zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych. • Ciężkie zaostrzenia były rejestrowane przez badacza i definiowane jako AECOPD wymagające hospitalizacji lub obserwacji >24 godzin w oddziale ratunkowym/placówce pilnej opieki. • Leczenie podstawowe w postaci terapii trójkowej (ICS + LABA + LAMA) przez 3 miesiące przed randomizacją, ze stabilną dawką przez ≥ 1 miesiąc przed Wizytą 1; dopuszczalna była terapia dwulekowa (LABA + LAMA), jeśli ICS były przeciwwskazane. Dowody zapalenia typu 2: pacjenci z liczbą eozynofiliów we krwi ≥ 300 komórek/μl podczas Wizyty 1. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • Rozpoznanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) krócej niż 12 miesięcy przed randomizacją. • Aktualne rozpoznanie astmy lub wywiad astmy zgodnie z wytycznymi Global Initiative for Asthma z 2018 roku lub innymi uznanymi wytycznymi. • Istotna choroba płuc inna niż POChP (np. włóknienie płuc, sarkoidoza, śródmiąższowa choroba płuc, nadciśnienie płucne, rozstrzenie oskrzeli, zespół Churga-Strauss) lub inna rozpoznana choroba płucna bądź układowa związana ze zwiększoną liczbą eozynofili we krwi obwodowej.	

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			- Serce płucne (cor pulmonale) lub cechy niewydolności prawej komory serca. - Tlenoterapia trwająca ponad 12 godzin na dobę. - Hiperkapnia wymagająca wentylacji nieinwazyjnej typu Bi-level (BiPAP). - Zaostrzenie POChP (AECOPD), zgodnie z definicją w kryteriach włączenia, w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie. - Zakażenie dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie. - Przebyta pneumonektomia lub planowany zabieg pneumonektomii bądź operacja redukcji objętości płuc. Pacjenci będący w ostrej fazie rehabilitacji pulmonologicznej (tj. rozpoczętej <4 tygodnie przed badaniem przesiewowym) byli wykluczani; dopuszczano pacjentów w fazie podtrzymującej rehabilitacji. - Rozpoznany niedobór alfa-1-antytrypsyny (AATD).	
NOTUS <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals National Institute for Health Research Manchester Biomedical Research Centre.	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III; <u>liczba ramion:</u> 2; <u>randomizacja</u> 1:1; <u>hipoteza:</u> superiority; <u>okres obserwacji:</u> 64 tygodnie (52 tyg. leczenia + 12 tyg. follow-up); <u>stratyfikacja:</u> kraj, stosowanie wysokich dawek ICS oraz status palenia tytoniu	Grupa A: dupilumab + ST (n=470) Grupa B: placebo + ST (n=465)	<u>Kryteria włączenia:</u> Uczestnicy z rozpoznaniem POChP postawionym przez lekarza, którzy podczas badania przesiewowego spełniali następujące kryteria: obecni lub byli palacze z wywiadem palenia wynoszącym ≥ 10 paczkolet, - umiarkowana do ciężkiej POChP (stosunek FEV1/FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela $< 0,70$ oraz FEV1 po leku rozszerzającym oskrzela $> 30\%$ i $\leq 70\%$ wartości należnej), - stopień duszności ≥ 2 w skali duszności Medical Research Council Dyspnea Scale, - zgłaszany przez pacjenta wywiad objawów przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekły produktywny kaszel) utrzymujący się przez ≥ 3 miesiące w roku poprzedzającym badanie przesiewowe, przy braku innych znanych przyczyn przewlekłego kaszlu, - udokumentowane wysokie ryzyko zaostrzeń, definiowane jako: ≥ 2 umiarkowane zaostrzenia lub ≥ 1 ciężkie zaostrzenie w ciągu roku przed włączeniem do badania. - Co najmniej jedno zaostrzenie musiało wystąpić podczas stosowania terapii: wziewny kortykosteroid (ICS) + długo działający β_2-mimetyk (LABA) + długo działający antagonist	<u>Pierwszorzędowy:</u> skorygowany roczny wskaźnik umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP <u>Pozostałe (wybrane):</u> - zmiana FEV1; - jakość życia (SGRQ); - czas do pierwszego zaostrzenia; - bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			muskarynowy (LAMA) (lub LABA + LAMA, jeśli ICS był przeciwwskazany). - umiarkowane zaostrzenia definiowano jako zaostrzenia wymagające stosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych i/lub antybiotyków (co najmniej jedno z nich musiało obejmować steroidy ogólnoustrojowe), - ciężkie zaostrzenia definiowano jako wymagające hospitalizacji lub obserwacji >24 godziny w szpitalnym oddziale ratunkowym lub izbie przyjęć, - leczenie podstawowe: terapia trójjękowa (ICS + LABA + LAMA) przez ≥ 3 miesiące przed randomizacją, ze stabilną dawką przez ≥ 1 miesiąc przed wizytą 1; dopuszczano terapię dwulekową (LABA + LAMA), jeśli ICS był przeciwwskazany. Dowód zapalenia typu 2: - pacjenci z liczbą eozynofiliów we krwi ≥ 300 komórek/μl podczas wizyty 1 <u>Kryteria wykluczenia:</u> Analogiczne do kryteriów wykluczenia w badaniu BOREAS, z dodatkowym doprecyzowaniem dotyczącym ciężkości niewydolności oddechowej: wykluczano pacjentów wymagających długotrwałej tlenoterapii w dawce $>4,0$ L/min lub takich, u których konieczne było podawanie $>2,0$ L/min tlenu w celu utrzymania saturacji krwi tlenem $>88\%$.	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie B AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale Aneksie C AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (via PubMed), EMBASE i Cochrane Library, a także w rejestrach badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu), strony internetowej towarzystw naukowych (m.in. Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, European Respiratory Society, American Thoracic Society, Canadian Thoracic Society), strony internetowej z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych (Sanofi), a także strony internetowej wybranych agencji rządowych (EMA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 20 czerwca 2024 roku. Aktualizację przeszukania przeprowadzono 7 kwietnia (pierwsza aktualizacja) oraz 1 października 2025 roku (druga aktualizacja)

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

Wnioskodawca przeprowadziła ocenę wiarygodności badań RCT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2. Badania BOREUS i NOTUS zostały ocenione jako badania charakteryzujące się niskim ryzykiem błędu we wszystkich ocenianych domenach.

Przeglądy systematyczne oceniono przy użyciu skali AMSTAR 2. Jakość większości przeglądów oceniono jako krytycznie niską lub niską z powodu niepełnego raportowania metod statystycznych, niewystarczającego

uwzględnienia ryzyka błędu systematycznego, ograniczonej oceny heterogeniczności oraz braku lub niewystarczającej analizy błędu publikacji.

Ocena wiarygodności jednoramiennych badań efektywności praktycznej przeprowadzona w oparciu o skalę NICE wskazuje na umiarkowaną jakość metodyczną, przy ograniczeniach głównie w zakresie braku wielośrodkowości, niepełnej definicji kryteriów włączenia oraz braku analiz warstwowych.

Wnioskodawca wykazał homogeniczność badań RCT BOREAS i NOTUS, co umożliwiło ich ilościową kumulację w metaanalizie.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

1. *Badania BOREAS i NOTUS obejmują 52 tygodniowe okresy stosowania leczenia DPL oraz dodatkowo 12 tygodni obserwacji. Jak dotąd nie są dostępne dane dotyczące leczenia DPL w dłuższym horyzoncie czasowym, przy czym jest to typowa praktyka w tego rodzaju schorzeniach. Analogiczna sytuacja miała miejsce przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej dla innego preparatu leczniczego stosowanego u pacjentów z POChP tj. produktu Trelegy Eliipta, dla którego również dostępne były wyniki obejmujące 52-tygodniowy horyzont czasowy. W oparciu o takie dane wydana została pozytywna opinia Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendacją Prezesa AOTMiT, a od ponad 2 lat (od 1 maja 2022 roku) lek jest dostępny w katalogu otwartym obwieszczenia MZ [113, 114]. Ponadto DPL jest lekiem dobrze poznanym – jego pierwsza rejestracja nastąpiła w 2017 roku. Lek jest zarejestrowany poza POChP, w 5 innych wskazaniach, w tym w atopowym zapaleniu skóry oraz w astmie.*

Dodatkowe ograniczenia jakości badań według analityków Agencji

1. W ocenie jakości badań BOREAS i NOTUS obserwowano różnice w stratyfikacji pacjentów według poziomu eozynofili. W badaniu BOREAS nie zastosowano stratyfikacji według tego parametru, natomiast w badaniu NOTUS uwzględniono stratyfikację pacjentów w zależności od poziomu eozynofili (<300 vs ≥300 kom./μl), co stanowi odmienną metodologiczną między badaniami. W obu badaniach kryterium włączenia obejmowało poziom eozynofili ≥300 kom./μl, przy czym zgodnie z protokołem dopuszczano wykonanie do trzech oznaczeń w okresie kwalifikacji, a spełnienie kryterium wymagało uzyskania wartości powyżej progu w jednym z pomiarów. Takie podejście, w połączeniu z obserwowaną zmiennością biologiczną eozynofili (mediana ok. 330–340 kom./μl; IQR ok. 230–460), wskazuje na potencjalną heterogeniczność populacji oraz możliwość różnic pomiędzy wartościami kwalifikacyjnymi a wartościami w momencie randomizacji.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

1. *Zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego kryterium wykluczenia stanowi brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie w ocenie lekarza prowadzącego po każdym kolejnych 6 miesiącach leczenia, definiowany jako brak zmniejszenia objawów choroby w teście jako brak zmniejszenia objawów choroby w teście CAT. W badaniach klinicznych BOREAS i NOTUS nie prowadzono oceny nasilenia objawów choroby w teście CAT. Niemniej należy wskazać, że ocenę nasilenia objawów w skali CAT przedstawiono w 2 opisanych w Rozdz. 5.2 badaniach efektywności rzeczywistej dotyczącej DPL + PLC (Freund 2025 i Shi 2024). Wyniki oceny nasilenia objawów POChP w skali CAT w badaniu Freund 2025 zostały przedstawione w formie wyjściowej i końcowej mediany oraz wartości p. W przypadku badania Shi 2024 wyniki dotyczące nasilenia objawów POChP w skali CAT przedstawiono w formie wyjściowej i końcowej średniej w ramieniu DPL + ST oraz wartości p, a także średniej zmiany względem wartości wyjściowych oraz różnicy średnich pomiędzy DPL + ST i PLC + ST. W badaniu Freund 2025 i Shi 2024 u pacjentów stosujących DPL + ST wykazano redukcję wyniku testu CAT względem wartości wyjściowych oznaczającą zmniejszenie nasilenia objawów POChP (odpowiednio w Freund 2025 mediana 18 vs 15 i w badaniu Shi 2024 średnia 23,94 vs 20,00; MD = 3,94). W badaniu Shi 2024, w którym co warto podkreślić, oceniano wyniki w 6. miesiącu obserwacji pacjentów (co odpowiada definicji odpowiedzi z programu lekowego), występująca przewaga DPL + ST nad PLC + ST względem zmniejszenia nasilenia objawów została określona przez autorów badania jako znamienne statystycznie (p<0,05).*
2. *Badania kliniczne BOREAS i NOTUS nie uwzględniają okresu zawieszenia terapii, który jest wymieniony w uzgodnionym programie lekowym. Zapis o zawieszeniu terapii powstał na etapie ustaleń zapisów programu lekowego przez Ministra Zdrowia i ekspertów klinicznych. Należy zaznaczyć, że możliwość zawieszenia terapii jest uwzględniona także w istniejącym programie lekowym B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)” i podobnie jak w przypadku badań BOREAS i NOTUS badania kliniczne dla refundowanych w ramach programu lekowego B.44 terapii takich jak dupilumab, benralizumab, tezepelumab również nie uwzględniały okresu zawieszenia terapii.*
3. *W badaniach BOREAS i NOTUS kryterium wykluczenia stanowili pacjenci z astmą, podczas gdy we wnioskowanym programie lekowym kryterium wykluczenia jest jednocześnie leczenie biologiczne astmy*

oskrzelowej. Warto zwrócić jednak uwagę, że DPL został już przebadany i zarejestrowany u pacjentów z astmą, natomiast wykluczenie tej grupy chorych miało na celu zwiększenie wiarygodności wyników poprzez eliminację potencjalnych czynników zakłócających. Obecność w badaniach dla POChP pacjentów z astmą mogłoby z jednej strony generować niepewność, czy obserwowany efekt terapeutyczny był wynikiem działania leku na astmę czy na POChP. Z drugiej strony mogłyby się pojawić wątpliwości natury etycznej związane ze stosowaniem placebo (w grupie kontrolnej) u chorych, u których skuteczność leku została już potwierdzona.

4. Zgodnie z uzgodnionym programem lekowym ocena nasilenia objawów choroby przy kwalifikacji pacjentów oraz podczas oceny skuteczności leczenia przeprowadzana jest w skali mMRC. W badaniach klinicznych BOREAS i NOTUS, które uwzględniają pacjentów rekrutowanych od odpowiednio 2019 i 2020 roku wykorzystywano stosowaną wtedy skalę MRC. Skala mMRC została natomiast zastosowana w badaniu efektywności rzeczywistej Freund 2025 (Rozdz. 5.2). Należy wskazać, że skala mMRC jest uproszczoną i bardziej dopasowaną do rzeczywistych warunków wersją skali MRC, która opiera się na podobnych do uwzględnionych we wcześniejszej wersji pięciu poziomach duszności spowodowanej wysiłkiem fizycznym. Skala mMRC od niedawna stanowi standard w ocenie nasilenia objawów POChP i jest uwzględniana w aktualnych zaleceniach klinicznych.
5. Pierwszorzędnym punktem końcowym badań BOREAS i NOTUS był roczny odsetek umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP. Należy zaznaczyć, że występowanie zaostrzeń jest uznawane i klinicznie istotnym punktem końcowym w przebiegu POChP co zostało szerzej opisane w APD (Rozdz. 2.8.1). Zwiększenie częstości zaostrzeń przekłada się na pogorszenie jakości życia pacjentów, intensyfikację sposobu leczenia i zwiększenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Co szczególnie warto podkreślić, występowanie zaostrzeń jest powiązane ze zwiększoną śmiertelnością pacjentów.

Ograniczenia analizy i wyników według Analityków Agencji

1. Wysoki odsetek pacjentów w grupie placebo pozostawał bez zaostrzeń lub charakteryzował się stosunkowo niskim rocznym skorygowanym wskaźnikiem zaostrzeń (w badaniu BOREAS =1,1, NOTUS= 1,3), co może wskazywać na dobrą kontrolę choroby przy zastosowaniu terapii standardowej.
2. Ocena skuteczności oparta była przede wszystkim na złożonym punkcie końcowym obejmującym umiarkowane (wymagające leczenia ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami i/lub antybiotykami) oraz ciężkie zaostrzenia (prowadzące do hospitalizacji, pilnej interwencji medycznej lub zgonu), mimo że komponenty te różnią się istotnie znaczeniem klinicznym. Jednocześnie nie wykazano istotnej statystycznie redukcji częstości występowania wyłącznie ciężkich zaostrzeń, co ogranicza interpretację wpływu terapii na najbardziej klinicznie istotne zdarzenia.
3. W obu badaniach kryterium włączenia obejmowało poziom eozynofili ≥ 300 kom./ μ l, przy czym zgodnie z protokołem dopuszczano wykonanie do trzech oznaczeń w okresie kwalifikacji, a spełnienie kryterium wymagało uzyskania wartości powyżej progu w jednym z pomiarów. W badaniu NOTUS dodatkowo zastosowano stratyfikację pacjentów według wyjściowego poziomu eozynofili (<300 vs ≥ 300 kom./ μ l). Analizy podgrup według poziomu eozynofili w badaniu NOTUS nie wykazały jednoznacznych różnic w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (częstość zaostrzeń). Jednocześnie dla parametru FEV1 nie wykazano istotnego efektu w podgrupie pacjentów z poziomem eozynofili <300 kom./ μ l. Dodatkowo, w ocenie G-BA³ wskazano na modyfikację efektu leczenia w zależności od poziomu eozynofili w odniesieniu do jakości życia ocenianej kwestionariuszem SGRQ – w grupie pacjentów z <300 kom./ μ l nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami, natomiast w grupie ≥ 300 kom./ μ l zaobserwowano istotną przewagę dupilumabu.
4. W analizie wykazano istotną statystycznie poprawę parametrów czynności płuc (FEV1, FVC), jednak wielkość efektu nie osiągała progu minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID, ok. 100 ml),
5. Interpretacja wpływu dupilumabu na jakość życia ocenianą kwestionariuszem SGRQ jest ograniczona ze względu na niespójność wyników pomiędzy analizą średniej zmiany a analizą responderów. Średnia poprawa wynosiła ok. -3,4 punktu i nie osiągała progu minimalnej istotnej klinicznie różnicy (4 punkty), co wskazuje na ograniczone znaczenie kliniczne efektu w populacji ogólnej. Jednocześnie analiza odsetka pacjentów osiągających poprawę ≥ 4 punktów wykazała istotną statystycznie korzyść (51,5% vs 44,6%; NNT ok.15), jednak podejście to obejmuje jedynie część pacjentów i może prowadzić do przeszacowania rzeczywistego efektu klinicznego.
6. W analizie badań randomizowanych BOREAS i NOTUS nie oceniono wybranych parametrów klinicznych wymaganych w programie lekowym, takich jak nasilenie objawów w skali CAT oraz stopień duszności w skali

³ https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-11185/2025-02-06_AM-RL-XII_Dupilumab_D-1086_TrG_EN.pdf

mMRC,. Dane w tym zakresie pochodzą wyłącznie z badań skuteczności praktycznej (Freund 2025, Shi 2024). Badania te charakteryzują się istotnymi ograniczeniami metodologicznymi, w tym niewielką liczebnością próby (Freud 2025 n =23, Shi 2024 n=17), krótkim okresem obserwacji (6–12 miesięcy), jednoośrodkowym charakterem oraz krótkim okresem obserwacji (Ski 2024: 6 miesięcy, Freud 2025 12 miesięcy), a w przypadku badania Freund 2025 również brakiem grupy kontrolnej. W konsekwencji wyniki dotyczące CAT i mMRC, mimo wskazywania na potencjalną poprawę objawów, mają ograniczoną wiarygodność oraz możliwość uogólnienia w kontekście populacji objętej programem lekowym.

7. Interpretacja wyników badania skuteczności praktycznej Shi 2024 w zakresie wskaźnika FEV1/FVC jest ograniczona przez niespójność między raportowaną wartością p ($<0,05$) a przedziałem ufności ($-16,09$; $4,65$), co wskazuje na brak jednoznacznego potwierdzenia istotności statystycznej tego efektu.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Badania RCT

Zaostrzenia choroby

W badaniach BOREAS i NOTUS wykazano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w grupie DPL + ST w porównaniu z PLC + ST, odpowiednio o 30% i 34%. Skumulowane wyniki obu badań potwierdziły, że dodanie dupilumabu do terapii standardowej wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP o 31%. Metaanaliza badań BOREAS i NOTUS wykazała istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia (HR = 0,76 [0,65; 0,88] oraz pierwszego ciężkiego zaostrzenia (HR = 0,61 [0,41; 0,92]. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania wyłącznie ciężkich zaostrzeń.

Tabela 7. Skorygowany roczny wskaźnik umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP dla porównania DPL + ST vs PLC + ST (wg AKL Wnioskodawcy)

Badanie	DPL + ST		PLC + ST		DPL + ST vs PLC + ST	% zmniejszenie częstości vs PLC	p ^a
	N	Skorygowany roczny wskaźnik [95% CI]	N	Skorygowany roczny wskaźnik [95% CI]	ReR [95% CI]		
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia							
BOREAS	468	0,78 [0,64; 0,93]	471	1,10 [0,93; 1,30]	0,70 [0,58; 0,86]^b	30%	<0,001
NOTUS	470	0,86 [0,70; 1,06]	465	1,30 [1,05; 1,60]	0,66 [0,54; 0,82]^b	34%	<0,001
Metaanaliza ^c	938	0,79 [bd; bd]	936	1,56 [bd; bd]	0,69 [0,595; 0,79]	31%	<0,0001
Umiarkowane zaostrzenia							
BOREAS	468	bd	471	bd	bd	bd	bd
NOTUS	470	bd	465	bd	bd	bd	bd
Metaanaliza ^c	938	0,69 [bd; bd]	936	1,00 [bd; bd]	0,69 [0,59; 0,80]	31%	<0,0001
Ciężkie zaostrzenia							
BOREAS	468	0,07 [0,04; 0,132]	471	0,09 [0,05; 0,15]	0,85 [0,45; 1,60]	bd	bd
NOTUS	470	0,07 [0,04; 0,12]	465	0,12 [0,07; 0,22]	0,56 [0,31; 1,02]	bd	bd
Metaanaliza ^c	938	0,08 [bd; bd]	936	0,12 [bd; bd]	0,67 [0,44; 1,04**]	nd	0,0725

Skróty: bd – brak danych, DPL – dupilumab, PLC – placebo, ppb – liczba części na miliard (ang. *parts per bilion*), p- wartość p, ReR – iloraz częstości (ang. *rate ratio*), ST – terapia standardowa

a) Wartość p raportowana przez autorów badania.

b) Wartość ReR podana przez autorów badania.

c) Wynik metaanalizy pochodzi z raportu EMA.

Nasilenie objawów

Skumulowane wyniki badań BOREAS i NOTUS wykazały istotny statystycznie spadek średniego wyniku ogólnego w skali oceny nasilenia objawów POChP w skali E – RS COPD (E-RS COPD; ang. Evaluating Respiratory Symptoms of COPD) w grupie stosującej DPL w porównaniu z grupą PLC. Natomiast istotność efektu

dla tego punktu końcowego była niespójna pomiędzy badaniami, istotną statystycznie poprawę wykazano w badaniu BOREAS, natomiast w badaniu NOTUS efekt nie osiągnął istotności statystycznej.

Istotną statystycznie różnicę w grupie DPL + ST względem PLC + ST odnotowano również w zakresie nasilenia duszności, stanowiącej jedną z domen skali E – RS COPD. W pozostałych domenach tej skali, obejmujących kaszel i plwocinę oraz objawy w klatce piersiowej, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Dodatkowo brak pełnych danych dla poszczególnych domen w badaniu NOTUS uniemożliwia ocenę powtarzalności efektu, a wyniki metaanalizy wskazują, że obserwowana poprawa dotyczy głównie duszności, przy braku istotnego wpływu na inne komponenty objawowe.

Tabela 8. Zmiana wyniku w skali E – RS COPD dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP (Wg AKL wnioskodawcy)

Badanie	OI [tyg.]	DPL + ST		PLC + ST		DPL + ST vs PLC + ST	p ^b
		N	Średnia ^c [95% CI]	N	Średnia ^c [95% CI]	MD [95% CI]	
Wynik ogólny							
BOREAS	52	468	-2,7 [-3,2; -2,2]	471	-1,6 [-2,1; -1,1]	-1,1 [-1,8; -0,4]	0,001
NOTUS	52	362 ^d	-2,4 [-3,0; -1,8]	359 ^d	-1,8 [-2,4; -1,2]	-0,6 [-1,4; 0,2]	bd
Metaanaliza	52	830	-2,5 (0,2) ^{e,f}	830	-1,6 (0,2) ^{e,f}	WMD = -0,9 [-1,4; -0,4] ^f	0,0006 ^f
Duszność							
BOREAS	52	468	Bd	468	bd	-0,65 [-1,02; -0,29] ^g	bd
NOTUS	52	362 ^d	Bd	362 ^d	bd	bd	bd
Metaanaliza	52	830	-1,1 (0,1) ^{e,f}	830	-0,6 (0,1) ^{e,f}	WMD = -0,6 [-0,9; -0,3] ^f	<0,0001
Kaszel i plwociny							
BOREAS	52	468	Bd	468	bd	-0,27 [-0,49; -0,05] ^g	bd
NOTUS	52	362 ^d	Bd	362 ^d	bd	bd	bd
Metaanaliza	52	830	-0,7 (0,1) ^{e,f}	830	-0,5 (0,1) ^{e,f}	WMD = -0,2 [-0,3; 0,0]	0,0096
Objawy w klatce piersiowej							
BOREAS	52	468	Bd	468	bd	-0,23 [-0,42; -0,04] ^g	bd
NOTUS	52	362 ^d	Bd	362 ^d	bd	bd	bd
Metaanaliza	52	830	-0,7 (0,1) ^{e,f}	830	-0,5 (0,1) ^{e,f}	WMD = -0,1 [-0,3; 0,0]	0,0856

Skróty: bd – brak danych; DPL – dupilumab, PLC – placebo; E-RS COPD - skala oceny nasilenia objawów POChP (ang. *Evaluating Respiratory Symptoms of COPD*); OI – okres interwencji; WMD – ważona różnica średnich, N- liczba pacjentów, MD – różnica średnich; p - wartość p, ST – terapia standardowa.

a) Wynik ujemny oznacza zmniejszenie nasilenia objawów POChP względem wartości wyjściowej.

b) Wartość p raportowana przez autorów badania.

c) Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least square mean*).

d) Dane pochodzą wyłącznie od pacjentów, którzy w 52. tygodniu pozostawali w badaniu.

e) Średnia (SE).

f) Dane pochodzą z publikacji Bhatt 2025.

g) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Papi 2024a

Parametry czynności płuc

a) FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela

Wyniki badań BOREAS i NOTUS wykazały, że stosowanie DPL + ST w porównaniu z PLC + ST wiąże się z istotną statystycznie poprawą wartości FEV1 (objętość wydechu pierwszosekundowa, ang. Forced Expiratory Volume in 1 second) przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela. Po 52. tygodniach różnice między grupami wynosiły odpowiednio 0,083 (BOREAS) i 0,062 (NOTUS), a metaanaliza potwierdziła istotny statystycznie efekt (WMD = 0,07). IS wyniki odnotowano także po 12. tygodniach obserwacji zarówno w badaniu BOREAS, jak i NOTUS, a także w metaanalizie (WMD = 0,08).

Tabela 9. Zmiana w wartości FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela dla porównania DPL + ST vs PLC + ST (wg AKL Wnioskodawcy)

Badanie	OI [tyg.]	DPL + ST		PLC + ST		DPL + ST vs PLC + ST	p/TH*
		N	Średnia ^a [95% CI]	N	Średnia ^a [95% CI]	MD [95% CI]	
BOREAS	52	468	0,153 [0,116; 0,189]	471	0,070 [0,033; 0,107]	0,083 [0,038; 0,128]	<0,001
NOTUS	52	362 ^b	0,115 [0,075; 0,156]	359 ^b	0,054 [0,014; 0,093]	0,062 [0,011; 0,113]	0,02
Metaanaliza	52	830	0,133 [bd] ^c	830	0,073 [bd] ^c	WMD = 0,07 [0,04; 0,11]^c	<0,0001
BOREAS	12	468	0,160 [0,126; 0,195]	471	0,077 [0,042; 0,112]	0,083 [0,053; 0,112]	<0,0001
NOTUS	12	470	0,139 [0,105; 0,173]	465	0,057 [0,023; 0,091]	0,082 [0,040; 0,124]	<0,001
Metaanaliza	12	938	0,147 [bd] ^c	936	0,064 [bd] ^c	WMD = 0,08 [0,05; 0,11]^c	<0,001

Skróty: OI – okres interwencji, DPL – dupilumab, PLC – placebo, ST – terapia standardowa, N – liczba pacjentów; MD – różnica średnich między grupami

*Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least square mean);

b) Dane pochodzą wyłącznie od pacjentów, którzy w 52. tygodniu pozostawali w badaniu.

c) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR.

b) FEV1 po podaniu leku rozkurczającego oskrzela (wyniki z badania BOREAS)

W badaniu BOREAS stosowanie DPL + ST w porównaniu z PLC + ST wiązało się z IS poprawą wartości FEV1 po podaniu leku rozkurczającego oskrzela, zarówno po 52 tygodniach stosowania leczenia (MD 0,079 [0,034; 0,124]), jak i po 12 tygodniach obserwacji (MD 0,072 [0,030; 0,115]).

Tabela 10. Zmiana wartości FEV1 w stosunku do stanu wyjściowego po podaniu leku rozkurczającego oskrzela dla porównania DPL + ST vs PLC + ST – badanie BOREAS (wg AKL Wnioskodawcy)

OI [tyg.]	DPL + ST		PLC + ST		DPL + ST vs PLC + ST	p*
	N	Średnia ^a [95% CI]	N	Średnia ^a [95% CI]	MD [95% CI]	
52	468	0,138 [0,101; 0,174]	471	0,058 [0,021; 0,096]	0,079 [0,034; 0,124]	0,001
12		0,156 [0,121; 0,192]		0,084 [0,048; 0,120]	0,072 [0,030; 0,115]	0,001

Skróty: OI – okres interwencji, DPL – dupilumab, PLC – placebo, ST – terapia standardowa, N – liczba pacjentów; MD – różnica średnich między grupami

*wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least square mean);

c) wskaźnik FEV1/FVC

W zakresie zmiany stosunku FEV1/FVC (stosunek objętości wydechowej pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej płuc) podanie leku rozkurczającego oskrzela stosowanie DPL + ST w porównaniu z PLC + ST wiązało się z różnicą między grupami wynoszącą 0,01 po 52 tygodniach w badaniu BOREAS, która nie była istotna statystycznie (p=0,055). Po 12 tygodniach obserwacji w tym badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę (MD 0,014 [0,01; 0,02]). W badaniu NOTUS po 12 tygodniach różnica między grupami wynosiła 0,02 [0,01; 0,03]. Metaanaliza wyników z badania BOREAS i NOTUS po 12 tygodniach obserwacji wykazała brak różnic IS pomiędzy grupami.

Tabela 11. Zmiana stosunku FEV1/FVC po podaniu leku rozkurczającego oskrzela dla porównania DPL + ST vs PLC + ST – badanie BOREAS (wg AKL Wnioskodawcy)

Badanie	OI [tyg.]	DPL + ST		PLC + ST		DPL + ST vs PLC + ST	p/TH*
		N	Średnia ^a [95% CI]	N	Średnia ^a [95% CI]	MD [95% CI]	
BOREAS	52	468	0,033 [0,025; 0,041]	471	0,023 [0,016; 0,031]	0,01 [0,000; 0,019];	0,055
NOTUS	52	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Metaanaliza	52	bd	bd	bd	bd	bd	bd
BOREAS	12	468	0,037 [0,030; 0,044]	471	0,023 [0,015; 0,030]	0,014 [0,01; 0,02]	0,002
NOTUS	12	470	0,030 [bd; bd] ^b	465	0,013 [bd; bd] ^b	0,02 [0,01; 0,03]^b	bd
Metaanaliza	12	938	bd	935	bd	WMD = 0,02 [0,01; 0,02]	0,68

Skróty: OI – okres interwencji, DPL – dupilumab, PLC – placebo, ST – terapia standardowa, N – liczba pacjentów; MD – różnica średnich.

*Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least square mean);

b) Dane pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Dupixent.

d) parametr FVC przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (wyniki dla 12 tyg. obserwacji z badania BOREAS i NOTUS)

Tabela 12. Zmiana FVC przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela dla porównania DPL + ST vs PLC + ST^a

Badanie	OI [tyg.]	DPL + ST		PLC + ST		DPL + ST vs PLC + ST	p*
		N	Średnia ^b (SE)	N	Średnia ^b (SE)	MD [95% CI]	
BOREAS	12	468	0,098 (0,022)	471	0,029 (0,022)	0,069 [0,016; 0,121]	0,0103
NOTUS		470	0,083 (0,024)	465	0,018 (0,024)	0,066 [0,005; 0,126]	0,0327
Metaanaliza		938	x	936	x	WMD = 0,07 [0,03, 0,11]	0,94

Skróty: OI – okres interwencji, DPL – dupilumab, PLC – placebo, ST – terapia standardowa, N – liczba pacjentów; MD – różnica średnich
^aWartość p raportowana przez autorów, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Dane pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Dupixent.

b) Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least square mean*);

Stosowanie DPL + ST wiązało się z istotną statystycznie poprawą wartości FVC w porównaniu z PLC + ST, jednak wielkość obserwowanego efektu (69 ml dla badania BOREAS i 66 ml dla badania NOTUS) nie była istotna klinicznie.

Uzyskane różnice w zakresie parametrów czynności płuc (FEV1, FVC) były istotne statystycznie, jednak nie osiągały progu minimalnej istotnej klinicznej różnicy (MCID) wynoszącej ok. 100 ml. Wskazuje to na umiarkowany efekt leczenia w zakresie poprawy czynności płuc, który może mieć ograniczone znaczenie kliniczne w populacji ogólnej

Zaprzestanie udziału w badaniu i zaprzestanie leczenia

W metaanalizie badań BOREAS i NOTUS nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem ryzyka zaprzestania udziału w badaniu. Odsetek pacjentów zaprzestających terapii był niski – w grupie DPL + ST wyniósł 9%, a w przypadku pacjentów stosujących PLC + ST wyniósł 10%. Zaprzestanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych występowało bardzo rzadko i dotyczyło 3% pacjentów w każdej z grup.

Jakość życia

W zakresie jakości życia ocenianej za pomocą zwalidowanego kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego (SGRQ; ang. St George's Respiratory Questionnaire), stosowanie DPL + ST w porównaniu z PLC + ST wiązało się z istotną statystycznie poprawą wyniku całkowitego zarówno w badaniu BOREAS (MD -3,4 [-5,5; -1,3]), jak i NOTUS (MD -3,4 [-5,8; -0,9]). Metaanaliza potwierdziła istotną różnicę między grupami (MD -3,4 [-5,0; -1,8]).

W analizie domen SGRQ dane dla badania BOREAS nie były dostępne.

W badaniu NOTUS wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie jakości życia, o wartościach zbliżonych do progu istotności klinicznej (4 pkt), w domenach: objawów (MD -3,4; 95% CI: -6,4; -0,4), aktywności (MD -3,2; 95% CI: -6,1; -0,4) oraz wpływu choroby na życie (MD -3,3; 95% CI: -6,0; -0,52).

Wyniki metaanalizy potwierdziły istotne statystycznie różnice między grupami we wszystkich domenach SGRQ. Dla wyniku ogólnego (MD -3,4; 95% CI: -5,0; -1,8), domeny objawów (MD -3,5; 95% CI: -5,5; -1,5) oraz domeny wpływu na życie (MD -2,9; 95% CI: -4,6; -1,1) efekt nie osiągał progu istotności klinicznej. Jedynie w domenie aktywności (MD -4,0; 95% CI: -5,9; -2,1) obserwowano efekt graniczny względem progu istotności klinicznej.

Tabela 13. Poprawa jakości życia ocenianej kwestionariuszem SGRQ dla porównania DPL + ST vs PLC + ST w leczeniu POChP (Wg AKL Wnioskodawcy).

Badanie	OI [tyg.]	DPL + ST		PLC + ST		DPL + ST vs PLC + ST	p ^b
		N	Średnia ^a [95% CI]	N	Średnia ^a [95% CI]	MD [95% CI]	
Zmiana wyniku ogólnego SGRQ [pkt]							
BOREAS	52	468	-9,7 [-11,3; -8,1]	471	-6,4 [-8,0; -4,8]	-3,4 [-5,5; -1,3]	0,002
NOTUS	52	362 ^c	-9,8 [-11,6; -8,0]	359 ^c	-6,4 [-8,3; -4,6]	-3,4 [-5,8; -0,9]	bd
Metaanaliza ^d	52	830	-10,0 (0,6) ^e	830	-6,6 (0,6) ^e	-3,4 [-5,0; -1,8]	<0,0001
Zmiana wyniku SGRQ w domenie objawów							
BOREAS	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
NOTUS	52	362 ^c	-12,7 [1,1]	359 ^c	-9,4 [1,1]	-3,4 [-6,4; -0,4]	bd
Metaanaliza ^d	52	830	-13,5 (0,8) ^e	830	-10,0 (0,8) ^e	-3,5 [-5,5; -1,5]	0,0006

Badanie	OI [tyg.]	DPL + ST		PLC + ST		DPL + ST vs PLC + ST	p ^b
		N	Średnia ^a [95% CI]	N	Średnia ^a [95% CI]	MD [95% CI]	
Zmiana wyniku SGRQ w domenie aktywności							
BOREAS	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
NOTUS	52	362 ^c	-8,8 [1,1]	359 ^c	-5,6 [1,1]	-3,2 [-6,1; -0,4]	bd
Metaanaliza ^d	52	830	-10,0 (0,8) ^d	830	-5,9 (0,8) ^e	-4,0 [-5,9; -2,1]	<0,0001
Zmiana wyniku SGRQ w domenie wpływu na życie							
BOREAS	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
NOTUS	52	362 ^c	-9,5 [1,0]	359 ^c	-6,2 [1,1]	-3,3 [-6,0; -0,52]	bd
Metaanaliza ^d	52	830	-9,0 (0,7) ^e	x	-6,2 (0,7) ^e	-2,9 [-4,6; -1,1]	0,0012

Skróty: OI – okres interwencji, DPL – dupilumab, PLC – placebo, ST – terapia standardowa, N – liczba pacjentów; MD – różnica średnich

a) Średnia najmniejszych kwadratów (ang. *Least square mean*);

b) Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

c) Dane pochodzą wyłącznie od pacjentów, którzy w 52. tygodniu pozostawali w badaniu.

d) Wyniki metaanalizy pochodzą z publikacji Bhatt 2025.

e) Średnia (SE).

Stosowanie DPL + ST w porównaniu z PLC + ST wiązało się z wyższym odsetkiem pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę jakości życia w skali SGRQ. W zakresie poprawy wyniku ogólnego o ≥ 4 punkty odsetek odpowiedzi wynosił 51% vs 43% w badaniu BOREAS oraz 51% vs 47% w badaniu NOTUS, przy istotności statystycznej w BOREAS i braku istotności w NOTUS; metaanaliza potwierdziła istotną różnicę (OR 1,3 [1,1; 1,6]). W zakresie poprawy wyniku ogólnego o ≥ 8 i ≥ 12 punktów wyniki metaanalizy również wskazywały na istotne statystycznie różnice DPL + ST vs PLC + ST, zarówno dla wyniku ogólnego (OR odpowiednio 1,4 [1,1; 1,7] i 1,5 [1,2; 1,9]), jak i dla poszczególnych domen SGRQ (objawy, aktywność, wpływ na życie).

Tabela 14. Odsetek pacjentów uzyskujących klinicznie istotną poprawę jakości życia w skali SGRQ względem wartości wyjściowej dla porównania DPL + ST vs PLC + ST, poprawa wyniku ogólnego o ≥ 4 punkty względem wartości wyjściowej (Wg AKL Wnioskodawcy).

Badanie	DPL + ST	PLC + ST	DPL + ST vs PLC + ST		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	
Poprawa wyniku ogólnego o ≥4 punkty względem wartości wyjściowej					
BOREAS	241/468 (51%)	203/471 (43%)	1,40 [1,08; 1,81] 1,4 [1,1; 1,9]	15 [9; 49]	0,009
NOTUS	186/362 (51%)	167/359 (47%)	1,22 [0,91; 1,63] 1,2 [0,9; 1,6]	RD = 0,05 [-0,02; 0,12]	0,09
Metaanaliza	427/830 (51%)	370/830 (45%)	1,3 [1,1; 1,6] ^c	15 [9; 49]	0,0089 ^d

Skróty: OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), n/N (%) – liczba pacjentów spełniających kryterium / liczba pacjentów, NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby uzyskać jedną dodatkową korzyść (ang. *number needed to treat*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

a) Wartość p raportowana przez autorów badania.

b) Wartość OR podana przez autorów badania.

c) Wynik pochodzi z publikacji Bhatt 2025.

Badania skuteczności praktycznej

Freud 2025

Badanie miało charakter prospektywnego badania kohortowego obejmującego 23 pacjentów z POChP leczonych dupilumabem w jednym z izraelskich ośrodków w okresie lipiec 2023–luty 2025.

W analizowanej kohorcie obserwowano istotną statystycznie redukcję częstości zaostrzeń POChP – średni roczny wskaźnik zaostrzeń zmniejszył się o około 55% (MD CI 95% 1,92 [1,30; 2,54]) w porównaniu z okresem sprzed leczenia, czemu towarzyszyło również IS zmniejszenie liczby ciężkich zaostrzeń.

Tabela 15. Liczba zaostrzeń POChP u pacjentów leczonych DPL + ST w ramach badania Freund 2025 (Wg AKL Wnioskodawcy)

Punkt końcowy	N	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Wartość p ^a
		Mediana [IQR]	Mediana [IQR]	
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie	23	3 [2; 3]	1 [0; 2]	<0,001
Ciężkie zaostrzenie POChP	23	1 [0; 1]	0 [0; 1]	0,040

Skróty: IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*), N – liczba badanych, p – wartość p.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Odnotowano istotną statystycznie poprawę objawów klinicznych, w tym zmniejszenie wyniku CAT (18 [15–22] vs 15 [12–20], $p=0,003$). Dodatkowo u części pacjentów (30%) obserwowano poprawę w zakresie produkcji płwociny, a w podgrupie z wyjściowo podwyższonym wynikiem CAT odnotowano istotne statystycznie obniżenie tego wskaźnika (3 [3–4] vs 2 [1–3], $p=0,011$), co korelowało z wysokim poziomem satysfakcji z leczenia (73%).

Tabela 16. Zmiana nasilenia objawów POChP mierzona testem CAT względem wartości wyjściowych u pacjentów leczonych DPL + ST w ramach badania Freund 2025 (Wg AKL Wnioskodawcy).

Punkt końcowy	Wartości wyjściowe		Wartości końcowe		Wartość p ^a
	N	Mediana [IQR]	N	Mediana [IQR]	
Wynik CAT	23	18 [15; 22]	23	15 [12; 20]	0,003

Skróty: CAT – test oceny POChP (ang. *COPD Assessment Test*), IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*).

Okres obserwacji: 1 rok.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie duszności ocenianej skalą mMRC ($p=0,005$), przy czym poprawę o ≥ 1 punkt odnotowano u 48% pacjentów.

Nie obserwowano istotnych zmian w zakresie parametrów wentylacyjnych (FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela 48 [37–57] vs 49 [30–60] % wartości należnej), ani zmian w stosowanej terapii wziewnej.

W ocenie subiektywnej większość pacjentów raportowała korzyści kliniczne – 61% było zadowolonych z leczenia, a 74% deklarowało, że poleciłoby terapię innym chorym. Najczęściej wskazywanymi ograniczeniami były koszty leczenia (48%) oraz konieczność powtarzanych iniekcji (21%). W ocenie GETE (globalna ocena skuteczności leczenia, ang. *Global Evaluation of Treatment Effectiveness*) 30% pacjentów zgłaszało znaczną lub całkowitą poprawę, 48% umiarkowaną poprawę, a 22% brak istotnej zmiany.

Shi 2024

Badanie retrospektywne przeprowadzone w jednym z chińskich szpitali uniwersyteckich. W badaniu wzięło udział 17 pacjentów, którzy pomiędzy styczniem 2020 roku, a październikiem 2023 roku otrzymywali terapię DPL + ST. W ramach badania uwzględniona została również grupa kontrolna, którą stanowiło 17 pacjentów z POChP i zapaleniem typu 2., którzy otrzymywali wyłącznie standardową terapię trójlekową (ST).

U pacjentów z badania Shi 2024 zarówno w grupie DPL + ST, jak i ST nie wystąpiły żadne zaostrzenia choroby. Autorzy badania zauważyli, że mogło to wynikać z krótkiego okresu leczenia pacjentów wynoszącego 6 miesięcy.

Tabela 17. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie POChP dla porównania DPL + ST i ST w ramach badania Shi 2024 (Wg AKL Wnioskodawcy).

Punkt końcowy	DPL + ST	ST
	n/N (%)	n/N (%)
Jakiegolwiek zaostrzenie POChP	0/17 (0%)	0/17 (0%)

Skróty: DPL – dupilumab, PLC – placebo, ST – terapia standardowa, N – liczba pacjentów; n – liczba zdarzeń.

W badaniu wykazano istotną statystycznie poprawę wyniku CAT w grupie DPL + ST zarówno względem wartości wyjściowych (–3,94 punktu), jak i w porównaniu z grupą ST (różnica –2,73 punktu). Wielkość obserwowanego efektu przekracza próg minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla CAT (ok. 2 punkty⁴), co wskazuje, że uzyskana poprawa ma znaczenie kliniczne.

⁴ Kon S, Canavan J, Jones S et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis, *The Lancet Respiratory Medicine*, 2014; 2, 195-203

Tabela 18. Zmiana nasilenia objawów POChP mierzona testem CAT względem wartości wyjściowych u pacjentów leczonych DPL + ST w ramach badania Shi 2024.

Punkt końcowy	N	Wartości wyjściowe	Wartości końcowe	MD [95% CI] ^a	Wartość p ^b
		Średnia (SD)	Średnia (SD)		
Wynik CAT	17	23,94 (5,02)	20,00 (4,64)	3,94 [0,69; 7,19]	<0,001

CAT – test oceny POChP (ang. *COPD Assessment Test*), SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard deviation*).

Okres obserwacji: 6 miesięcy.

a) Obliczenia własne Wnioskodawcy

b) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 19. Zmiana wyniku testu CAT dla porównania DPL + ST i ST w badaniu Shi 2024.

Punkt końcowy	N	DPL + ST	N	ST	MD ^a [95% CI] ^a	Wartość p ^b
		Średnia (SD)		Średnia (SD)		
Wynik CAT	17	-3,94 (2,97)	17	-1,21 (2,64)	-2,73 [-4,62; -0,84]	<0,05

CAT – test oceny POChP (ang. *COPD Assessment Test*), SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard deviation*).

Okres obserwacji: 6 miesięcy.

a) Obliczenia własne Wnioskodawcy

W ramach badania Shi 2024 w grupie leczonej DPL + ST wykazano istotną statystycznie poprawę parametru FEV1 i FVC względem wartości wyjściowych. W przypadku parametru FEV1/FVC uzyskano numeryczną poprawę względem wartości wyjściowej.

Tabela 20. Zmiany wartości FEV1 i FVC względem wartości wyjściowej w badaniu Shi 2024 w grupie leczonej DPL + ST (Wg AKL Wnioskodawcy).

Punkt końcowy	N	Wartości wyjściowe	Wartości końcowe	MD (95% CI) ^a	Wartość p ^b
		Średnia (SD)	Średnia (SD)		
FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (przewidywany %)	17	70,51 (17,88)	89,93 (15,61)	-19,42 [-30,72; -8,14]	<0,001
FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (przewidywany %)	17	41,48 (17,18)	60,15 (24,96)	-18,67 [-33,07; -4,27]	<0,001
FEV1/FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (%)	17	46,71 (12,93)	52,43 (17,58)	-5,72 [-16,09; 4,65]	<0,05

Skróty: SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard deviation*)

Okres obserwacji: 6 miesięcy.

a) Obliczenia własne Wnioskodawcy.

b) Wartość raportowana przez autorów badania.

Przeglądy systematyczne

We wszystkich przeglądach systematycznych wykazano, że stosowanie terapii DPL + ST wiąże się z istotną statystycznie redukcją częstości zaostrzeń POChP. Dodatkowo część analiz wskazywała na poprawę parametrów czynności płuc (FEV1) oraz jakości życia (SGRQ) u pacjentów leczonych dupilumabem.

Opracowania wtórne zostały opisane szczegółowo w rozdziale 7 AKL Wnioskodawcy.

Dodatkowe dowody naukowe zidentyfikowane przez analityków Agencji

W analizie win ratio uwzględniono dane z dwóch badań fazy III – BOREAS i NOTUS – oceniających skuteczność dupilumabu jako terapii dodanej u pacjentów z POChP i zapaleniem typu 2.

Zastosowano metodę win ratio, która umożliwia hierarchiczne porównanie wielu punktów końcowych, uwzględniając ich znaczenie kliniczne. W przeciwieństwie do klasycznych złożonych punktów końcowych, analiza ta priorytetyzuje zdarzenia o największej istotności klinicznej, takie jak zgon i hospitalizacja, a następnie obejmuje mniej ciężkie zdarzenia, w tym zaostrzenia POChP, pogorszenie funkcji płuc oraz nasilenie objawów.

Hierarchiczny zestaw punktów końcowych obejmował: zgon, hospitalizację, wizyty w oddziale ratunkowym, zaostrzenia, spadek funkcji płuc oraz objawy. Analizę przeprowadzono w połączonej populacji bezpieczeństwa w podejściu intention-to-treat (ITT).

Analiza win ratio wskazuje na przewagę dupilumabu nad placebo (łączna różnica wygranych 10,9%), jednak największy wkład w obserwowany efekt pochodzi z punktów końcowych o mniejszym znaczeniu klinicznym, takich jak umiarkowane zaostrzenia oraz zmiany wskaźników czynności płuc i jakości życia.

Dla punktów końcowych o najwyższym znaczeniu klinicznym, takich jak zgon, hospitalizacja lub ciężkie zaostrenia, różnice między grupami były niewielkie. Wysoki odsetek remisów (do 86,8%) wskazuje dodatkowo, że w wielu porównaniach nie obserwowano różnic pomiędzy terapiami.

Tabela 21. Szczegółowe zestawienie wygranych, remisów i przegranych w analizie win ratio (Ramakrishnan 2026).

Punkt końcowy	Wygrane dupilumabu (%) (liczba par)	Remisy (%) (liczba par)	Wygrane placebo (%) (liczba par)	Różnica wygranych
Zgon, hospitalizacja lub wizyta na SOR ≥ 24 h	7,6 (66 956)	86,8 (760 230)	5,6 (48 906)	2,1
Umiarkowane zaostrenie lub wizyta na SOR < 24 h	22,1 (193 162)	46,8 (410 133)	17,9 (156 935)	4,1
Całkowita liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostreń w trakcie badania	3,8 (33 230)	40,2 (352 001)	2,8 (24 902)	1,0
Pogorszenie FEV ₁ po bronchodilatacji o $\geq 10\%$ wartości należnej lub ≥ 100 ml po 52 tyg.	5,9 (51 272)	30,6 (267 609)	3,8 (33 120)	2,1
Poprawa wyniku SGRQ o ≥ 4 pkt lub E-RS: COPD o ≥ 2 pkt po 52 tyg.	7,1 (62 358)	18,0 (157 634)	5,4 (47 617)	1,7
Łącznie	46,5	ND	35,6	10,9

Skróty: SOR – szpitalny oddział ratunkowy, FEV₁ – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, SGRQ – kwestionariusz St. George'a (jakość życia), E-RS: COPD – skala oceny objawów oddechowych.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania RCT

Metaanaliza wyników badań BOREAS i NOTUS wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy DPL + ST a PLC + ST pod względem ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń prowadzących do zgonu. Podobnie ryzyko wystąpienia zdarzeń specjalnego zainteresowania, zdarzeń prowadzących do zaprzestania leczenia oraz zdarzeń uznanych za związane z leczeniem nie różniło się istotnie pomiędzy porównywanymi grupami.

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania DPL + ST vs PLC + ST^a (Wg AKL Wnioskodawcy).

Badanie	DPL + ST n/N (%)	PLC + ST n/N (%)	DPL + ST vs PLC + ST		p/TH*
			OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
AE niezależnie od stopnia					
BOREAS	363/469 (77%)	357/470 (76%)	1,08 [0,80; 1,47]	0,01 [-0,04; 0,07]	bd
NOTUS	313/469 (67%)	306/464 (66%)	1,04 [0,79; 1,36]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd
Metaanaliza	676/938 (72%)	663/934 (71%)	1,06 [0,86; 1,29]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,83
SAE niezależnie od stopnia					
BOREAS	64/469 (14%)	73/470 (16%)	0,86 [0,60; 1,24]	-0,02 [-0,06; 0,03]	bd
NOTUS	61/469 (13%)	74/464 (16%)	0,79 [0,55; 1,14]	-0,03 [-0,07; 0,02]	bd
Metaanaliza	125/938 (13%)	147/934 (16%)	0,82 [0,64; 1,07]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,74
AE specjalnego zainteresowania (AESI)					
BOREAS	40/469 (9%)	43/470 (9%)	0,93 [0,59; 1,45]	-0,01 [-0,04; 0,03]	bd
NOTUS	39/469 (8%)	33/464 (7%)	1,18 [0,73; 1,92]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
Metaanaliza	79/938 (8%)	76/934 (8%)	1,04 [0,75; 1,44]	0,003 [-0,02; 0,03]	0,46
AE prowadzące do zgonu					
BOREAS	7/469 (1%)	8/470 (2%)	0,88 [0,31; 2,43]	-0,002 [-0,02; 0,01]	bd
NOTUS	12/469 (3%)	7/464 (2%)	1,71 [0,67; 4,39]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Metaanaliza	19/938 (2%)	15/934 (2%)	1,27 [0,64; 2,51]	0,004 [-0,01; 0,02]	0,34
AE prowadzące do trwałego zaprzestania stosowania DPL lub PLC					
BOREAS	14/469 (3%)	16/470 (3%)	0,87 [0,42; 1,81]	-0,004 [-0,03; 0,02]	bd

Badanie	DPL + ST n/N (%)	PLC + ST n/N (%)	DPL + ST vs PLC + ST		p/TH*
			OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
NOTUS	18/469 (4%)	12/464 (3%)	1,50 [0,72; 3,16]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd
Metaanaliza	32/938 (3%)	28/934 (3%)	1,14 [0,68; 1,91]	0,004 [-0,01; 0,02]	0,31
AE uznane za związane z leczeniem^b					
BOREAS	35/469 (7%)	18/470 (4%)	2,03 [1,13; 3,63]	NNH = 27 [15; 145]	bd
NOTUS	15/469 (3%)	18/464 (4%)	0,82 [0,41; 1,64]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Metaanaliza	50/938 (5%)	36/934 (4%)	1,39 [0,89; 2,18]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,051

*Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Okres obserwacji wynosił 64 tygodnie.

b) Dane pochodzą z raportu EMA.

W porównaniu DPL + ST vs PLC + ST obserwowano ogólnie zbliżony profil bezpieczeństwa, bez istotnych różnic klinicznych w częstości większości zdarzeń niepożądanych raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów. Najczęściej występujące zdarzenia obejmowały m.in. infekcje, zaburzenia układu nerwowego, oddechowego, żołądkowo-jelitowego oraz mięśniowo-szkieletowego, a ich częstość była porównywalna pomiędzy grupami.

W metaanalizie dla większości ocenianych zdarzeń nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między ramionami leczenia.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Niektóre zdarzenia osiągały częstość $\geq 5\%$ w obu ramionach, jednak bez istotnych różnic między grupami, w tym m.in. zaburzenia układu oddechowego (13% vs 14%; OR 0,91 [0,70; 1,19]), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (14% vs 14%; OR 1,04 [0,80; 1,35]) oraz zaburzenia układu nerwowego (12% vs 12%; OR 1,00 [0,75; 1,32]).

Jedynym konsekwentnie wyższym ryzykiem obserwowanym dla DPL + ST były reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz zdarzenia ogólne i w miejscu podania. W metaanalizie reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały istotnie częściej w grupie DPL + ST (2% vs $<1\%$; OR 5,75 [1,97; 16,74]), podobnie jak zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (8% vs 4%; OR 1,85 [1,24; 2,74]; NNH = 29 [17; 80]).

Szczegółowe analizy bezpieczeństwa przedstawione zostały w rozdziale 5.1.5 AKL Wnioskodawcy.

Badania skuteczności praktycznej

W badaniu Freund 2025 podano informacje o rzadkim występowaniu zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych DPL + ST. U 2 (9%) pacjentów wystąpił obrzęk w miejscu podania leku. Pojawiły się także pojedyncze przypadki przejściowej migreny oraz reakcji skórnej, która była przyczyną przerwania leczenia.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych DPL + ST w ramach badania Freund 2025

Punkt końcowy	n/N (%)
Obrzęk w miejscu podania	2/23 (9%)
Przejściowa migrena	1/23 (4%)
Reakcja skórna	1/23 (4%)

a) Wysypka na kończynach dolnych, która była powodem przerwania terapii.

W badaniu Shi 2024 nie przedstawiono informacji o zdarzeniach niepożądanych.

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

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Dupixent (dupilumab) w skojarzeniu z terapią standardową (ang. standard therapy, ST) porównano z ST. Jako terapię standardową w obu ramionach przyjęto skojarzenia:

- LABA + LAMA + wGKS,
- LABA + LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni.

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z POChP i z zapaleniem typu 2., charakteryzującym się podwyższoną liczbą eozynofiliów we krwi na poziomie ≥ 300 komórek/ μL , stosujący terapię trójkową złożoną z LAMA, LABA oraz wGKS lub terapii dwulekowej złożonej z LAMA i LABA, jeśli stosowanie wGKS nie jest odpowiednie, u których w ciągu 12 mies. wystąpiły co najmniej 2 umiarkowane zaostrzenia choroby tj. zaostrzenia wymagające stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i/lub antybiotyku lub co najmniej 1 ciężkie zaostrzenie choroby tj. zaostrzenie wymagające hospitalizacji, oraz którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (analiza wrażliwości).

Horyzont czasowy

Horyzont dożywności (35 lat).

Model

Dostarczony przez wnioskodawcę model kosztów użyteczności, opracowany w programie MS Excel, jest dostosowanym do warunków polskich modelem łączącym:

- drzewo decyzyjne odzwierciedlające pierwsze 52 tygodnie (okres obserwacji w badaniach BOREAS i NOTUS) oraz,
- model Markowa odzwierciedlający czas po zakończeniu 52 tygodni do końca horyzontu czasowego analizy.

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu Markowa z roczną długością cyklu, w dożywności horyzoncie czasowym analizy. Horyzont analizy ograniczono do 100. roku życia pacjentów, co odpowiada 35-letniemu okresowi modelowania. Średni wiek wejściowy pacjentów do modelu wynosił 65 lat. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu. W analizie podstawowej przyjęto roczne stopy dyskontowe równe 5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Szczegółowy opis struktury modelu przedstawiono w rozdz. 2.2 AE wnioskodawcy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Dane wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 3 AE wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji w zakresie:

- stopnia zaawansowania choroby (w odniesieniu do wartości FEV1),
- odpowiedzi na leczenie (w przypadku DPL),
- częstości występowania zaostrzeń i ich liczby,
- śmiertelności,
- występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych,
- występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane wejściowe dot. efektywności leczenia w ramach drzewa decyzyjnego tj. dla pierwszych 52 tyg. zaczerpnięto z badań BOREAS i NOTUS.

W okresie utrzymywania się efektu terapeutycznego nie modelowano przejść pomiędzy stanami odpowiadającymi stopniom zaawansowania choroby, przyjmując, że pacjenci pozostają w stanach osiągniętych na zakończenie etapu drzewa decyzyjnego. W analizie podstawowej założono, że efekt terapeutyczny DPL w zakresie stopnia zaawansowania POChP utrzymuje się przez 3 lata, analogicznie do obserwacji u pacjentów z astmą (badanie TRAVERSE). Dla ST nie przyjęto utrzymywania się efektu terapeutycznego, na podstawie wyników badań BOREAS i NOTUS.

Po zakończeniu okresu utrzymywania się efektu terapeutycznego prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia określono na podstawie danych literaturowych. Wartości parametrów zaczerpnięto z analizy ekonomicznej Fenwick 2021. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy podstanami związanymi z występowaniem zaostrzeń w ramieniu ST określono na podstawie badań Wallace 2019 oraz Whittaker 2022. W ramieniu DPL + ST zastosowano względne ryzyka występowania zaostrzeń oszacowane na podstawie badań BOREAS i NOTUS, które wykorzystano do modyfikacji prawdopodobieństw przyjętych dla ramienia ST.

W modelu uwzględniono przerywanie leczenia DPL z dowolnej przyczyny. W pierwszym roku terapii, w oparciu o wyniki badań BOREAS i NOTUS, przyjęto, że 90,7% pacjentów kontynuuje leczenie po 52 tygodniach obserwacji. W kolejnych latach przyjęto 15% roczny wskaźnik przerywania leczenia, [redacted] Założono, że pacjenci leczeni ST pozostają na terapii przez cały horyzont czasowy analizy.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 3.10):

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania w programie lekowym,
- koszty stanów zdrowia,
- koszty leczenia zaostrzeń,
- koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W analizie podstawowej przy wyznaczaniu kosztów przyjęto, że pacjenci są w wieku powyżej 65 lat i w konsekwencji koszty ST z obydwu perspektyw tj. płatnika i wspólnej są tożsame.

Użyteczności stanów zdrowia

Do określenia użyteczności stanów zdrowia wykorzystano dane dot. oceny jakości życia uzyskane za pomocą kwestionariusza SGRQ w pochodzące z badań klinicznych NOTUS oraz BOREAS. Dla danych z obu badań w całym okresie obserwacji przeprowadzono mapowanie wyników kwestionariusza SGRQ na EQ-5D, uzyskane użyteczności zostały przeliczone zgodnie z polskimi normami użyteczności EQ-5D-5L. W analizie podstawowej wagi użyteczności były zależne od stanu zdrowia oraz zależne od zastosowanej interwencji.

W modelu uwzględniono utratę użyteczności związaną z zaostrzeniami, zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i zdarzeniami niepożądanymi oraz zmianę jakości życia związanej z wiekiem.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wartości użyteczności – analiza podstawowa

Stan zdrowia	Ramię		Źródło
	DPL + ST	ST	
Łagodne POChP			Wartości użyteczności zmapowane z SGRQ na podstawie badań klinicznych NOTUS oraz BOREAS oraz przeliczone zgodnie z polskimi normami użyteczności (SE)
Umiarkowane POChP			
Ciężkie POChP			
Bardzo ciężkie POChP			

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	DPL + ST	ST
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		417 995
RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie dupilumabu w skojarzeniu z terapią standardową w miejsce terapii standardowej jest . Oszacowany ICUR dla porównania DPL + ST vs ST wyniósł 417 995 PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz . Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

W związku z wykazaniem wyższości DPL + ST nad ST w randomizowanych badaniach klinicznych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

⁵ 244 821 PLN

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (27 wariantów) oraz analizę probabilistyczną (szczegóły: rozdz. 2.13 AE wnioskodawcy). Zestawienie parametrów wykorzystanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości znajduje się w rozdz. 5.1 AE wnioskodawcy.

Deterministyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 5.2 AE wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę probabilistyczną (1000 iteracji).

[Redacted text block]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	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 dożywności, w ramach AW testowano krótszy horyzont czasowy analizy.
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	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono dane niepublikowane uzyskane od wnioskodawcy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	-

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu, zaś zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać:

niepewność dotyczącą długoterminowego wpływu dupilumabu na progresję choroby, wykraczającego poza horyzont czasowy badań klinicznych (52 tygodnie).

brak dowodów na redukcję śmiertelności.

W zakresie danych kosztowych, wnioskodawca wykorzystał najbardziej wiarygodne dostępne dane odpowiadające rzeczywistym wydatkom płatnika publicznego. W zakresie terapii ST jej udziały są zgodne z danymi polskimi danymi refundacyjnymi, brak jest jednak danych sprzedażowych dotyczących wyłącznie populacji docelowej. Uwzględniając fakt, że koszty leków uwzględnionych w analizie (LAMA, LABA i wGKS) są relatywnie niskie i występują zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora, oraz znikomy ich wpływ na wyniki co potwierdziła analiza wrażliwości, w której przetestowano skrajne wartości (najtańsza i najdroższa kombinacja leków), nie stanowi to istotnego ograniczenia analizy. Nie zidentyfikowano również bardziej wiarygodnych danych niż te uwzględnione w analizach.

W analizie ekonomicznej nie przeanalizowano wariantu uwzględniającego potencjalne różnice w skuteczności terapii w zależności od statusu palenia (aktualni palacze vs byli palacze), co ogranicza ocenę wpływu tego czynnika na wyniki koszt-efektywności. Niemniej należy zaznaczyć, że analizy podgrup z badania NOTUS wskazuje, że dupilumab wykazuje zbliżoną skuteczność zarówno u aktualnych, jak i byłych palaczy w zakresie redukcji częstości zaostrzeń i poprawy czynności płuc. Wyniki badania BOREAS nie były zaś analizowane w zależności od statusu palenia.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

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

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, 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 wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (analiza wrażliwości).

Horyzont czasowy

W ramach AWB przyjęto horyzont 2 letni.

Struktura modelu

W analizie porównano scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

W scenariuszu istniejącym założono, że DPL nie będzie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Pacjenci będą poddani terapii standardowej składającej się ze schematów trójkowych zawierających LAMA, LABA, wGKS lub terapii dwulekowych zawierających LAMA i LABA.

W scenariuszu nowym założono, że DPL będzie finansowany w populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego w ramach istniejącej grupy limitowej 1230.0 Dupilumab.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Dane wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 2 AWB wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Populacja

Liczebność populacji docelowej określono uwzględniając dane uzyskane od NFZ, dane z randomizowanych badań BOREAS i NOTUS uwzględnionych w analizie klinicznej oraz dane odnalezione w wyniku przeglądu literatury (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.5).

Podsumowanie oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa

Parametr	I rok	II rok
Liczba pacjentów stosujących terapię LAMA + LABA + wGKS		
Odsetek pacjentów, u których wGKS nie jest odpowiedni (stosujący terapię LAMA + LABA)	98,2% - terapia trójkowa 1,8% terapia dwulekowa	
Liczba pacjentów stosujących terapię LAMA + LABA + wGKS lub LAMA + LABA, u których wGKS nie jest odpowiedni	73 385	73 385
Odsetek pacjentów ze zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi	25%	
Liczba pacjentów ze zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi	18 507	18 507
Liczba pacjentów w populacji docelowej	18 507	18 507

Udziały w rynku

Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej w scenariuszu nowych określono na podstawie opinii dwóch ekspertów klinicznych. [REDACTED]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Liczebność populacji rozpoczynającą leczenie DPL w PL – analiza podstawowa oraz wrażliwości

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono kategorie kosztów zaczerpnięte z AE.

Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki są koszty leków wchodzących w skład ST. W analizie podstawowej przy wyznaczaniu kosztów przyjęto, że pacjenci są w wieku powyżej 65 lat i w konsekwencji koszty ST z obydwu perspektyw są tożsame.

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	18 507	18 507
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	2 189*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

* Obecnie dupilumab jest w Polsce stosowany w następujących wskazaniach: ciężka astma z zapaleniem typu 2; atopowe zapalenie skóry; zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją terapii Dupixent w skojarzeniu z terapią standardową nastąpi oraz wzrost o ok. 14,7 mln PLN oraz ok. 42,3 mln PLN odpowiednio w I. i II. roku analizy bez uwzględnienia RSS.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	14 688 864	42 279 680		

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach AWB przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (16 wariantów). Zestawienie parametrów wykorzystanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości znajduje się w aneksie A.2.1 AWB wnioskodawcy.

Przeprowadzona AW wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej. W wariancie z RSS

Szczegółowe wyniki przedstawiono w aneksie A.2 AWB wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Liczebność populacji docelowej określono uwzględniając dane uzyskane od NFZ, dane z randomizowanych badań BOREAS i NOTUS uwzględnionych w analizie klinicznej oraz dane odnalezione w wyniku przeglądu literatury. Ostatecznie w oszacowaniach określających liczebność populacji stosującej DPL w scenariuszu nowym uwzględniono opinię dwóch ekspertów klinicznych, co związane jest z niepewnością.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W oszacowaniach określających liczebność populacji stosującej DPL, a tym samym udziały interwencji w rynku, uwzględniono opinię dwóch ekspertów klinicznych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Należy wskazać, że aktualnie dostępne dane sprawozdawcze NFZ nie pozwalają na precyzyjne oszacowanie liczebności populacji docelowej, co wynika z braku refundowanych leków w analizowanym wskazaniu. Dostępne są wyłącznie dane dla szerszej populacji.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości z uwzględnieniem parametrów wpływających zarówno na liczebność populacji, jak i zużycie zasobów. Ponadto, zaprezentowano wyniki w scenariuszu maksymalnym i minimalnym.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Analiza AWB jest spójna z analizą ekonomiczną, w kontekście kosztów stosowania poszczególnych schematów terapeutycznych oraz danych klinicznych.

W zakresie liczebności populacji docelowej, wnioskodawca wykorzystał wiarygodne źródła informacji (dane NFZ, dane literaturowe), jednak w zakresie udziałów terapii DPL w rynku w przypadku objęcia jej refundacją uwzględniono opinię dwóch ekspertów klinicznych, co związane jest z niepewnością.

Jednocześnie należy mieć na uwadze, że włączanie pacjentów do programu będzie miało charakter stopniowy, a liczebność populacji będzie prawdopodobnie ulegać dalszemu wzrostowi poza przyjęty 2-letni horyzont analizy.

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny dr hab. Monika Maria Kosacka, KW w dziedzinie chorób płuc, wskazała, że *„Bardzo mi trudno oszacować liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do programu. Większość źródeł podaje, że u około 30-40% pacjentów z POChP dominuje zapalenie typu 2. Jednak liczba chorych, u których oceniany lek mógłby być zastosowany zależy od wielu czynników, w tym świadomości lekarzy i pacjentów, dostępności do programu. Należy liczyć się, że w miarę trwania programu liczba chorych kwalifikowanych będzie systematycznie rosła.*

Nie odnaleziono alternatywnych wiarygodnych źródeł danych w zakresie przyszłych udziałów terapii, wobec czego odstąpiono od obliczeń własnych.

W przypadku wprowadzenia dodatkowego kryterium kwalifikacji tj. „niepalenie tytoniu w okresie co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia”

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

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

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Ministerstwo zdrowia w zleceniu zwróciło się do Agencji z prośbą o ocenę następujących zagadnień:

1. zasadności utworzenia Zespołu Koordynacyjnego dla przedmiotowej jednostki, z uwzględnieniem jej populacyjnego charakteru;
2. zasadności umieszczenia dodatkowych kryteriów, tj.:
 - Kryteria kwalifikacji: „6) niepalenie tytoniu w okresie co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia”,
 - Kryteria wyłączenia z programu: „5) palenie tytoniu”,

Z związku z powyższym wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie stanowiska.

Zgodnie z odpowiedzią udzieloną przez Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc dr hab. n. med. Monika Maria Kosacka w ankiecie przeprowadzonej przez Agencję:

Dot. pkt. 1. *Moim zdaniem rozważenie utworzenia Zespołu Koordynacyjnego dla przedmiotowej jednostki chorobowej może być zasadne.*

Dot. pkt 2. *Trudno mi jednoznacznie odpowiedzieć, z jednej strony mogłoby to dodatkowo zmobilizować pacjentów do rzucenia palenia, ale z drugiej strony może to przekreślić szanse wejścia do programu pacjentom, którzy mogliby odnieść potencjalne korzyści z udziału w tym programie. Przy czym należy podkreślić, że przewlekła obturacyjna choroba płuc dotyczy głównie palaczy.*

Opinie ekspertów MZ

Ankietowani przez MZ eksperci byli zgodni, że wprowadzenie kryterium wykluczającego pacjentów aktywnie palących tytoń z programu lekowego leczenia POChP dupilumabem nie znajduje uzasadnienia klinicznego ani etycznego.

Z perspektywy medycznej eksperci zwrócili uwagę, że wyniki badań klinicznych (BOREAS, NOTUS) nie wskazywały na różnice w skuteczności leczenia pomiędzy aktualnymi i byłymi palaczami, a zaostżenia POChP występowały niezależnie od statusu palenia, co oznacza, że status palenia nie stanowił czynnika predykcyjnego odpowiedzi na terapię.

Dodatkowo podkreślono, że POChP jest chorobą silnie powiązaną z ekspozycją na tytoń, a znaczna część populacji chorych to osoby aktywnie palące lub uzależnione od nikotyny.

W aspekcie systemowym i regulacyjnym wskazano, że dotychczas refundowane terapie w POChP nie wprowadzały ograniczeń związanych ze statusem palenia, a proponowane kryterium mogło prowadzić do nierównego dostępu do leczenia.

Z punktu widzenia etycznego eksperci zwracali uwagę, że wykluczenie pacjentów ze względu na palenie tytoniu mogło być postrzegane jako forma dyskryminacji i naruszenie zasad równego dostępu do świadczeń zdrowotnych, szczególnie w kontekście przewlekłego uzależnienia.

Dodatkowo wskazywali, że zaprzestanie palenia jest trudne do osiągnięcia przez pacjenta, brakuje także odpowiedniego wsparcia systemowego

Co istotne, zaprzestanie palenia jest deklaratywne i trudne do obiektywnej weryfikacji

Część ekspertów podkreśliła konieczność wypracowania kompromisowego rozwiązania, które uwzględniałoby znaczenie zaprzestania palenia, ale nie stanowiłoby bezwzględnej bariery w dostępie do leczenia.

Uwagi Analityków do zapisów projektu programu lekowego

1. Uzasadnienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów w zależności od statusu palenia na podstawie dowodów naukowych:

Do badania BOREAS i NOTUS włączani byli zarówno aktywni jak i byli palacze.

„Aktualni palacze” definiowani byli jako pacjenci, którzy w wywiadzie wskazali, że obecnie palą tytoń (≥ 10 paczkolet, palenie obejmuje papierosy, e papierosy, cygara, fajki itp.). „Byli palacze” definiowani byli jako pacjenci, którzy wcześniej palili tytoń (≥ 10 paczkolet, obejmujące papierosy, e papierosy, cygara, fajki itp.) i zaprzestali palenia co najmniej 6 miesięcy przed wizytą 1.

W badaniu BOREAS (populacja ITT) większość pacjentów stanowili byli palacze ($n=657$; 70,0%), natomiast aktualni palacze stanowili ($n=282$; 30,0%). Wyniki badania nie były analizowane w zależności od statusu palenia.

W badaniu NOTUS w populacji ITT większość stanowili byli palacze – 70,5% ($n=659$), natomiast aktualni palacze stanowili 29,5% ($n=276$); w populacji ITT-52 odsetek byłych palaczy wynosił 65,0% ($n=469$), a aktualnych palaczy 35,0% ($n=252$).

W analizie podgrup według statusu palenia redukcja częstości zaostrzeń POChP była obserwowana zarówno u aktualnych palaczy (RR=0,618; 95% CI: 0,423–0,902), jak i byłych palaczy (RR=0,682; 95% CI: 0,525–0,888), a efekt leczenia dupilumabem był istotny statystycznie w obu podgrupach.

W analizie podgrup według statusu palenia poprawa FEV₁ była obserwowana zarówno u aktualnych palaczy (różnica LS = 0,070 l; 95% CI: 0,006–0,134), jak i byłych palaczy (różnica LS = 0,085 l; 95% CI: 0,031–0,138), a efekt leczenia był istotny statystycznie w obu podgrupach.

2. W obecnym opisie programu lekowego dla pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) brak jest jednoznacznego odniesienia do konieczności wykluczenia niedoboru alfa-1-antytrypsyny (AATD) jako potencjalnej przyczyny choroby.

Zgodnie z aktualną wiedzą kliniczną oraz rekomendacjami towarzystw naukowych⁶, niedobór alfa-1-antytrypsyny stanowi odrębną jednostkę etiologiczną prowadzącą do rozwoju POChP, wymagającą odmiennego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego.

Dodatkowo pacjenci z niedoborem AAT1 nie byli kwalifikowani do badań BOREUS i NOTUS.

W związku z powyższym pacjenci z potwierdzonym ciężkim niedoborem AAT nie powinni być kwalifikowani do programu lekowego.

Tym samym zasadne jest uzupełnienie programu lekowego o następujący zapisy w punktach dotyczących:

1. Kryteria kwalifikacji:

- wykluczenie ciężkiego niedoboru alfa-1-antytrypsyny (AATD)

1. Badania przy kwalifikacji do leczenia:

- oznaczenie stężenia alfa-1-antytrypsyny (AAT) w surowicy krwi jako badania przesiewowego,
- w przypadku stwierdzenia obniżonego stężenia AAT – obligatoryjne wykonanie diagnostyki pogłębionej w kierunku AATD (fenotypowanie i/lub genotypowanie genu SERPINA1).

⁶ Feitosa PHR, Castellano MVCO, Costa CHD, Cardoso ADRO, Pereira LFF, Fernandes FLA, Costa FM, Felisbino MB, Oliveira AFF, Jardim JR, Miravittles M. Recommendations for the diagnosis and treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency. J Bras Pneumol. 2024 Dec 6;50(5):e20240235. doi: 10.36416/1806-3756/e20240235. PMID: 39661838; PMCID: PMC11601085.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w skojarzeniu z terapią standardową we wskazaniu dorośli pacjenci z POChP z zapaleniem typu 2., spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.05.2026 r. przy zastosowaniu Dupixent, dupilumab, chronic obstructive pulmonary disease. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (HAS 2024), 2 rekomendacje pozytywne warunkowo (CDA-AMC 2026, NICE 2026) oraz rekomendację G-BA 2025, w której stwierdzono niewielką dodatkową korzyść kliniczną dupilumabu jako leczenia uzupełniającego (add-on) u dorosłych pacjentów z niekontrolowaną POChP i podwyższonym poziomem eozynofili, wyłącznie w populacji z mniej zaawansowaną obturacją (post-BD FEV₁ ≥ 50%), natomiast w populacji z cięższą obturacją (post-BD FEV₁ < 50%) dodatkowa korzyść nie została wykazana z uwagi na brak danych.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazanie wyższości Dupixentu wobec placebo jako leczenie add-on do terapii podtrzymującej u pacjentów z POChP, prowadząc do umiarkowanego, lecz istotnego klinicznie zmniejszenia częstości umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń oraz niewielkiej poprawy czynności płuc, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i istnieniu niezaspokojonej potrzeby medycznej. Jednocześnie wartość kliniczna interwencji jest ograniczona ze względu na niewielką skalę efektu, przewagę zaostrzeń umiarkowanych, brak danych długoterminowych oraz nieoptymalne wdrożenie interwencji niefarmakologicznych, w tym zaprzestania palenia i rehabilitacji oddechowej. Jako warunki refundacji wskazano poprawę efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu (CADTH 2026) oraz udostępnienie leku po uzgodnionej cenie (NICE 2026). Rekomendacja G-BA 2025 opiera się przede wszystkim na redukcji częstości zaostrzeń, przy braku istotnych różnic w śmiertelności i bezpieczeństwie.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Dupixent (dupilumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CDA-AMC 2026	Leczenie podtrzymujące, uzupełniające (add-on) u dorosłych pacjentów z POChP charakteryzującą się podwyższonym poziomem eozynofili we krwi, niewystarczająco kontrolowaną pomimo stosowania skojarzenia wGKS, LABA oraz LAMA, lub skojarzenia LABA i LAMA, jeżeli zastosowanie wGKS nie jest odpowiednie.	Rekomendacja pozytywna warunkowa Warunki (wybrane): – Poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu, – Zostanie uwzględniona analiza możliwości włączenia do refundacji (ang. feasibility of adoption), w tym wpływu na budżet. Uzasadnienie (wybrane): Dwa randomizowane badania kliniczne fazy III, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby (badanie BOREAS [N = 939] oraz badanie NOTUS [N = 935]), wykazały, że u dorosłych pacjentów z POChP charakteryzującą się podwyższonym poziomem eozynofili we krwi (≥ 300 komórek/μl) oraz umiarkowanym do ciężkiego ograniczeniem przepływu powietrza, pomimo stosowania potrójnej terapii wziewnej (ICS, LABA i LAMA) lub podwójnej terapii wziewnej (LABA i LAMA), jeśli ICS nie jest odpowiedni, leczenie dupilumabem przez 52 tygodnie prowadziło do klinicznie istotnego zmniejszenia częstości umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w porównaniu z placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym. W obu badaniach skorygowana roczna częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w 52-tygodniowym okresie interwencji była niższa w grupie dupilumabu niż w grupie placebo. Ponadto dupilumab był dobrze tolerowany i nie zidentyfikowano nowych sygnałów bezpieczeństwa. Dupilumab stosowany jako leczenie uzupełniające do terapii podstawowej nie jest opłacalny kosztowo. Wymagana jest redukcja ceny dupilumabu, aby jego stosowanie jako leczenia uzupełniającego do terapii podstawowej mogło zostać uznane za opłacalne przy progu 50 000 USD za QALY.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
GBA 2025	Leczenie podtrzymujące, uzupełniające (add-on) u dorosłych pacjentów z POChP charakteryzującą się podwyższonym poziomem eozynofiliów we krwi, niewystarczająco kontrolowaną pomimo stosowania skojarzenia WGKS, LABA oraz LAMA, lub skojarzenia LABA i LAMA, jeżeli zastosowanie WGKS nie jest odpowiednie	<u>Dodatkowa korzyść produktu leczniczego w odniesieniu do komparatorów</u> 1. Populacja z $\text{post-BD-FEV}_1 \geq 50\%$ wartości należnej Wskazano na niewielką dodatkową korzyść względem komparatorów. Komparatory: LABA + LAMA + WGKS (jeśli właściwe) Uzasadnienie (wybrane): – istotna redukcja częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń, – korzystny wpływ na chorobowo-specyficzną jakość życia (SGRQ), – brak istotnych różnic w śmiertelności i profilu bezpieczeństwa. 2. Populacja z $\text{post-BD-FEV}_1 < 50\%$ wartości należnej Wskazano na brak udowodnionej dodatkowej korzyści względem komparatorów. Komparatory: LABA + LAMA + WGKS (jeśli właściwe) oraz roflumilast (jeśli spełnione kryteria) Uzasadnienie (wybrane): Brak dostępnych danych.
HAS 2024	Leczenie podtrzymujące uzupełniające (add-on) u dorosłych pacjentów z POChP charakteryzującą się podwyższonym stężeniem eozynofiliów we krwi, niewystarczająco kontrolowaną pomimo stosowania skojarzenia WGKS, LABA oraz LAMA, lub skojarzenia LABA i LAMA w przypadkach, gdy zastosowanie WGKS nie jest odpowiednie	Rekomendacja pozytywna <u>Korzyść kliniczna – Service Médical Rendu (SMR)</u> Umiarkowana Uzasadnienie (wybrane): – POChP jest chorobą prowadzącą do istotnej niepełnosprawności i pogorszenia jakości życia, potencjalnie zagrażającą życiu. – Dupilumab jest lekiem objawowym, a stosunek korzyści do ryzyka oceniono jako umiarkowany. – Brak innych leków zarejestrowanych w tym wskazaniu. <u>Dodatkowa korzyść kliniczna – Amélioration du service médical rendu (ASMR)</u> Niewielka (IV) w porównaniu z placebo. Uzasadnienie (wybrane): – Uwzględniając: ○ dowody potwierdzające wyższość produktu DUPIXENT (dupilumab) w porównaniu z placebo, stosowanego jako leczenie uzupełniające (add-on) do terapii podtrzymującej WGKS/LABA/LAMA lub LABA/LAMA, jeśli WGKS jest przeciwwskazany, w dwóch randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach klinicznych, w odniesieniu do rocznej częstości umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP po 52 tygodniach, stanowiącej klinicznie istotny punkt końcowy; ○ umiarkowaną wielkość efektu, z redukcją ryzyka o 30% (RR = 0,70; 95% CI: [0,58; 0,86], p = 0,0005) w badaniu BOREAS oraz o 34% (RR = 0,66; 95% CI: [0,53; 0,82], p = 0,0002) w badaniu NOTUS w porównaniu z samą terapią podtrzymującą; ○ wpływ na czynność oddechową po 52 tygodniach, z poprawą wartości FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela o +83 ml (95% CI: [38; 128], p < 0,0001) w badaniu BOREAS oraz o +62 ml (95% CI: [11; 113], p = 0,0182) w badaniu NOTUS w porównaniu z samą terapią podtrzymującą; ○ poprawę jakości życia po 52 tygodniach (ocenianą za pomocą kwestionariusza SGRQ, obejmującą zmianę całkowitego wyniku SGRQ oraz odsetek pacjentów z redukcją wyniku SGRQ ≥ 4 punkty) w badaniu BOREAS w porównaniu z samą terapią podtrzymującą; ○ akceptowalny profil bezpieczeństwa; ○ niezaspokojoną potrzebę medyczną u pacjentów z POChP niewystarczająco kontrolowaną leczeniem skojarzonym ICS/LABA/LAMA lub LABA/LAMA, – jednakże mając na uwadze: ○ liczbę pacjentów w grupie placebo bez zaostrzeń w trakcie badania, odzwierciedlającą skuteczną kontrolę choroby dzięki terapii podstawowej; ○ niską roczną częstość zaostrzeń w trakcie badania u pacjentów otrzymujących placebo (1,1–1,3); ocenę skuteczności opartą na łącznym punkcie końcowym obejmującym umiarkowane i ciężkie zaostrzenia, bez odrębnej oceny wpływu na każdą z tych składowych, które mają odmienne znaczenie kliniczne dla pacjentów (umiarkowane i ciężkie zaostrzenia różnią się pod względem nasilenia objawów, wpływu na jakość życia oraz częstości hospitalizacji); ○ fakt, że zaobserwowany efekt dotyczył głównie zaostrzeń umiarkowanych (około 90% wszystkich odnotowanych zaostrzeń);

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		nieoptymalne wdrożenie zaprzestania palenia oraz rehabilitacji oddechowej; - o brak dostępnych danych dotyczących przebiegu POChP, w szczególności rocznej częstości zaostrzeń, w okresie dłuższym niż jeden rok leczenia; - o brak dowodów na poprawę jakości życia w jednym z badań.
NICE 2026	Leczenie podtrzymujące niekontrolowanej POChP z podwyższonym poziomem eozynofiliów we krwi	Rekomendacja pozytywna warunkowa Warunki: – pacjent otrzymuje: - o terapię potrójną: wGKS + LABA + LAMA lub - o terapię podwójną: LABA + LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni, – wnioskodawca dostarczy lek po uzgodnionej cenie. Uzasadnienie (wybrane): Dane z badań klinicznych wskazują, że dupilumab stosowany w skojarzeniu z terapią potrójną lub z terapią podwójną, jeśli stosowanie wziewnego kortykosteroidu nie jest odpowiednie, zmniejsza liczbę zaostrzeń oraz poprawia czynność płuc i jakość życia w porównaniu z samą terapią podwójną lub potrójną u pacjentów z niekontrolowaną POChP. Szacunki dotyczące opłacalności kosztowej mieszczą się w przedziale, który NICE uznaje za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku 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	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Belgia	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Bułgaria	NIE	Nie dotyczy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Chorwacja	NIE	Nie dotyczy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Cypr	NIE	Nie dotyczy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Czechy	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Dania	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Estonia	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Finlandia	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Francja	NIE	Nie dotyczy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Grecja	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Hiszpania	NIE	Nie dotyczy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Holandia	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Irlandia	NIE	Nie dotyczy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Islandia	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Liechtenstein	NIE	Nie dotyczy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Litwa	NIE	Nie dotyczy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Luksemburg	NIE	Nie dotyczy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Łotwa	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Malta	NIE	Nie dotyczy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Niemcy	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Norwegia	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Portugalia	NIE	Nie dotyczy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Rumunia	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Słowacja	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Słowenia	NIE	Nie dotyczy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Szwajcaria	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Szwecja	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Węgry	NIE	Nie dotyczy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Włochy	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Dupixent (dupilumabum) jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Poziom refundacji ze środków publicznych [REDAKTOWANE]

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza kliniczna	Dupilumab (Dupixent®) w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, Kraków, październik 2025, uzupełnienie analiz kwiecień 2026
Analiza ekonomiczna	Dupilumab (Dupixent®) w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, Kraków, październik 2025, uzupełnienie analiz kwiecień 2026
Analiza wpływu na budżet	Dupilumab (Dupixent®) w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, Kraków, październik 2025, uzupełnienie analiz kwiecień 2026
Analiza Problemu Decyzyjnego	Dupilumab (Dupixent®) w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, Kraków, październik 2025, uzupełnienie analiz kwiecień 2026
Uzupełnienie	Dupilumab (Dupixent®) w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc; Uzupełnienie wymagań minimalnych, kwiecień 2026

Badania pierwotne i wtórne

Bhatt 2023	Bhatt SP, et al (2023) Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. <i>N Engl J Med</i> 389(3):205–214.
Bhatt 2025	Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Dakin P, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Abdulai RM, i in. (2025) Dupilumab for chronic obstructive pulmonary disease with type 2 inflammation: a pooled analysis of two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. <i>Lancet Respir Med</i> 13(3):234–243.
EMA 2024	Assessment report Dupixent International non-proprietary name: Dupilumab. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0079-epar-assessment-report-variation_en.pdf .
Freund 2024	Freund O, Wand O, Kutzkel S, Tiran B, Pumin I, Friedman Regev I, Levy L, Bar-Shai A. (2024) Real-World and Patient-Reported Outcomes of Dupilumab and Other Biological Drugs for Chronic Obstructive Pulmonary Disease-A Systematic Review. <i>Diagnostics (Basel)</i> 14(21):2390.
Freund 2025a	Freund O, Meoded O, Cohn-Schwartz D, Tiran B, Melloul A, Engelberg S, Levy L, Bar-Shai A. (2025) Real-World Experience of Dupilumab Treatment for Patients With COPD. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 211(Abstracts):A6177–A6177.
Freund 2025b	Freund O, Meoded O, Arnaout T, Friedman Regev I, Kupersmidt A, Enghelberg S, Cohn-Schwartz D, Levy L, Bar-Shai A. (2025) Real-World Experience of Dupilumab Treatment for Patients with COPD - A Single Center Prospective Study. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i> 20:2753–2760.
Hu 2025	Hu K-C, Chuang M-H, Lai C-C, Liao K-M. (2025) Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials Assessing the Effectiveness and Safety of Biological Treatments in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. <i>Clin Ther</i> 47(3):226–234
Li 2025	Li S, Yi B, Wang H, Xu X, Yu L. (2025) Efficacy and Safety of Biologics Targeting Type 2 Inflammation in COPD: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i> 20:2143–2159.
Mohamed 2024	Mohamed MMG, Kamel G, Charbek E. (2024) Role of Monoclonal Antibodies in the Management of Eosinophilic COPD: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Ann Am Thorac Soc</i> .
Papi 2024a	Papi A, Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Singh D, Laws E, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson LB, Abdulai RM. (2024) Dupilumab improves respiratory symptoms in patients with moderate-to-severe COPD with type 2 inflammation in phase 3 BOREAS trial. <i>European Respiratory Journal</i> 64(suppl 68):
Pitre 2025	Pitre T, Lupas D, Mah J, Stanbrook M, Blazer A, Zeraatkar D, Ho T. (2025) Biologic Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>COPD</i> 22(1):2449889.
Ramakrishnan 2026	Ramakrishnan S, et al Win Ratio Analysis to Clarify Clinical Benefits: A Post Hoc Analysis of Phase 3 BOREAS and NOTUS. <i>Chest</i> . 2026 Mar 5:S0012-3692(26)00268-0. doi: 10.1016/j.chest.2026.02.005. Epub ahead of print. PMID: 41794122.
Shi 2024	Shi X, Tan C, Chen X, Wang W, Xian M, Chen R, Li J. (2024) Efficacy of dupilumab in the treatment of COPD with type 2 inflammation: A real-world study. <i>Allergy Medicine</i> 2:100015.
Xiong 2024	Xiong Y, Hu J-Q, Tang H-L, Zhao Z-X, Liu L-H. (2024) Network meta-analysis of the efficacy and safety of monoclonal antibodies and traditional conventional dichotomous agents for chronic obstructive pulmonary disease. <i>Front Med (Lausanne)</i> 11:1334442
Young 2025	Young J, Spisany T, Guidry CM, Hong J, Le J, El Rassi E, Boylan PM. (2025) Dupilumab for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. <i>Biologics</i> 5(1):5.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ATS 2020	Gartman EJ, Mulpuru SS, Mammen MJ, Alexander PE, Nici L, Aaron SD, Ruminjo JK, Thomson CC. (2021) Summary for Clinicians: Clinical Practice Guideline on Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <i>Annals ATS</i> 18(1):11–16.
CDA-AMC 2026	CDA-AMC. <i>Dupilumab (Dupixent) – Reimbursement Review</i> . Final recommendation, March 2026. Dostęp: https://www.cda-amc.ca/dupilumab-8
ERS 2020	Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME, Janssens W, Pavord I, Rigau D, McDonnell MJ, Roche N, Sin DD, Stolz D, Suissa S, Wedzicha J, Miravittles M. (2020) Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. <i>European Respiratory Journal</i> 55(6):.
GBA 2025	G-BA. <i>Beschluss über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Dupilumab (COPD)</i> . 06.02.2025. Dostęp: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1104/#beschluesse
GOLD 2026	The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Report 2026 https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2026/01/GOLD-REPORT-2026-v1.3-8Dec2025_WMv2.pdf (Dostęp 06.05.2026)
HAS 2024	HAS. DUPIXENT (dupilumab) – Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Avis de la Commission de la Transparence, 2024/2025. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3556159/fr/dupixent-dupilumab-bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpc
NICE 2026	NICE. Dupilumab for maintenance treatment of uncontrolled chronic obstructive pulmonary disease with raised blood eosinophils (TA1142). 26 March 2026. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1142
PTMR 2024	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej. (2024) Wytoczne konsultanta krajowego w dziedzinie chorób płuc oraz konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej dotyczące diagnostyki i leczenia POCHP w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej z dnia 16 lutego 2024; https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/2024/02/Standard-POCHP-16.02.2024.pdf (dostęp 06.05.2026).

Pozostałe publikacje

ChPL Lek Dupixent	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent (data aktualizacji przez EMA: 08.05.2026)
-------------------	---