



IGNORANTIA NOCET

# Dupixent<sup>®</sup> (dupilumab) w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:  
Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Warszawa, 19.12.2022 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
cezary.pruszko@mahta.pl

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
michal.jachimowicz@mahta.pl

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Modelowanie;</li> <li>⊗ Wnioski i dyskusja;</li> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Analiza wrażliwości;</li> <li>⊗ Opracowanie wyników;</li> <li>⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Sanofi-Aventis Sp. z o. o., która finansowała pracę.

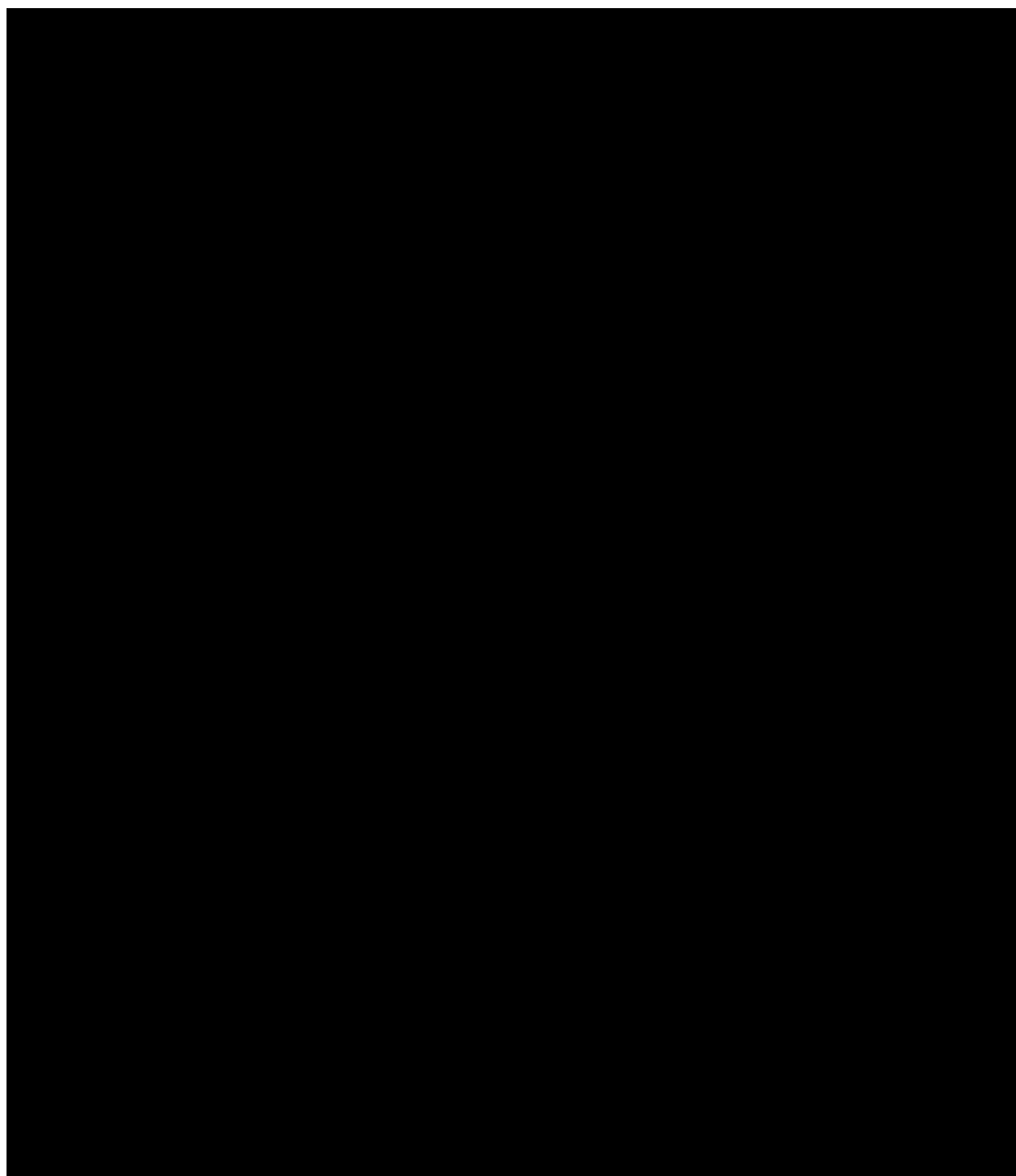
Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>16</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>17</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>17</b>
<b>4. Technika analityczna.....</b>	<b>18</b>
<b>5. Modelowanie.....</b>	<b>18</b>
5.1. Struktura modelu.....	18
5.1.1. Struktura drzewa decyzyjnego .....	23
5.1.2. Struktura modelu Markowa.....	25
5.2. Charakterystyka modelowanych chorych .....	27
5.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami .....	28
5.3.1. Prawdopodobieństwa przejść między gałęziami drzewa decyzyjnego.....	28
5.3.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu Markowa .....	30
5.3.3. Śmiertelność .....	34
5.4. Jakość życia w modelu.....	34
5.5. Horyzont czasowy w modelu .....	38
5.6. Dyskontowanie.....	40
<b>6. Analiza kosztów.....</b>	<b>40</b>

---



<b>7. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>68</b>
<b>8. Wyniki analizy .....</b>	<b>77</b>
8.1. Analiza kosztów-użyteczności .....	77
8.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	79

---

<b>9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>82</b>
9.1. Analiza wartości skrajnych .....	82
9.1. Analiza scenariuszy .....	92
<b>10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>94</b>
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	96
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) .....	97
<b>11. Walidacja modelu .....</b>	<b>101</b>
11.1. Walidacja wewnętrzna.....	101
11.2. Walidacja konwergencji.....	104
11.3. Walidacja zewnętrzna .....	104
<b>12. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>107</b>
<b>13. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>109</b>
<b>14. Dyskusja .....</b>	<b>110</b>
<b>15. Załączniki .....</b>	<b>113</b>
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	113
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	113
15.1.2. Strategia wyszukiwania .....	114
15.1.3. Selekcja badań.....	115
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przebiegu systematycznego i włączone do analizy .....	116
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	116
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	118

---

---

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	118
15.2.2. Strategia wyszukiwania .....	119
15.2.3. Selekcja badań.....	119
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	122
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	122
15.3. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej .....	123
15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	123
<b>16. Spis tabel .....</b>	<b>126</b>
<b>17. Spis rysunków .....</b>	<b>130</b>
<b>18. Bibliografia.....</b>	<b>131</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
ANCOVA	ang. <i>Analysis of Covariance</i> – analiza kowariancji
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginowa
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BENRA	benralizumab
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRP	białko C-reaktywne
CRS	ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyposis</i> – przewlekłe zapalenie zatok
CRSwNP	ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyposis</i> – przewlekłe zapalenie zatok z polipami nosa
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
DUP	dupilumab
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EPOS	ang. <i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps</i> – europejski dokument przedstawiający stanowisko w sprawie zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EUR	Euro
EUFOR EA	ang. <i>European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases</i> – europejskie forum badań i edukacji w zakresie alergii i chorób dróg oddechowych
FESS	ang. <i>functional endoscopy sinus surgery</i> - funkcjonalna endoskopowa operacja zatok
GKS	glikokortykosteroidy

Skrót	Rozwinięcie
GTIN	ang. <i>Global Trade Item Number</i> , Globalny Numer Jednostki Handlowej
HCG	gonadotropina kosmówkowa
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MEPO	mepolizumab
MI	ang. <i>multiple imputation</i> - wielokrotna imputacja
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NCS	ang. <i>Nasal congestion score</i> – skala przekrwienia nosa
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NPS	ang. <i>Nasal polyp score</i> – skala polipa nosa
NSAID-ERD	ang. <i>non-steroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease</i> - choroba układu oddechowego zaostrzona przez niesteroidowe leki przeciwzapalne
OMA	omalizumab
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RT	radioterapia
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SNOT-22	ang. <i>Sino-Nasal Outcome Test -22</i> – kwestionariusz oceny dolegliwości zatokowych
TK	tomografia komputerowa
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WOCF	ang. <i>worst observation carried forward</i> – przypisanie brakującym danym wartości z najgorszej obserwacji



## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce dupilumabu (Dupixent®, DUP) w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem, projektem *Programu lekowego* i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy na ciężkie, przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, u których:

- ⊗ udokumentowano 2 zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych w wywiadzie lub występują przeciwwskazania do operacji;
- ⊗ występuje brak zadowalającej kontroli choroby mimo stosowania donosowych glikokortykosteroidów<sup>1</sup> i zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, chyba że występują przeciwwskazania do zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych.

Wskazana populacja chorych odznacza się wyjątkowym obciążeniem i niezaspokojoną potrzebą medyczną. W aktualnej praktyce klinicznej chorzy nie mają dostępu do skutecznego leczenia. Jediną dostępną opcją terapeutyczną jest najlepsze leczenie wspomagające BSC (ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające), które nie ma wpływu na przyczynę choroby. Chorzy, zwłaszcza po niepowodzeniu wielokrotnego stosowania różnych opcji terapeutycznych (kortykosteroidów i zabiegów operacyjnych), doświadczają wyjątkowo uciążliwych symptomów przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa. Wydaje się, że objawy jakich doświadczają chorzy, mogą być bagatelizowane w przypadku braku doświadczenia w postępowaniu z takimi pacjentami, gdyż symptomy opisywanej choroby mogą wydawać się mało obciążające.

Problem jest jednak bardzo istotny, gdyż występujące uciążliwe, nawracające objawy jak napięciowe bóle głowy, bóle gardła, gorączka, zaburzenia węchu i smaku, zaburzenia snu, bezdech, przewlekłe zmęczenie, czy zmniejszona wydolność organizmu nie tylko znacząco wpływają na jakość życia, ale mogą również prowadzić do skrócenia przewidywanej długości życia. Ponadto, brak skutecznego leczenia przy wskazywanych licznych, obciążających

---

<sup>1</sup> Zgodnie z aktualnymi zaleceniami EPOS (ang. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* – europejski dokument przedstawiający stanowisko w sprawie zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa)

symptomach może prowadzić do problemów w interakcjach społecznych, wycofania z życia społecznego, izolacji, utraty pewności siebie, smutku, a także depresji. Występujące objawy choroby prowadzą do osłabienia wydolności organizmu, problemów z koncentracją i zmniejszenia produktywności. Dostępna najlepsza terapia wspomagająca może prowadzić do występowania działań niepożądanych (zwłaszcza w przypadku kortykosteroidów ogólnoustrojowych), które również mają istotny wpływ na jakość życia chorych - np. przyrost masy ciała, występowanie bezsenności, nadpobudliwości oraz niepokoju. Niekontrolowane symptomy nasilające się w okresach zaostrzeń prowadzą zaś do wysokich kosztów społecznych związanych z absencją chorobową, czy niezdolnością do pracy. Część chorych ponosi również dodatkowe nakłady finansowe ze względu na długi czas oczekiwania na świadczenia diagnostyczne i terapeutyczne, brak refundacji części ze wskazanych do stosowania glikokortykosteroidów donosowych, czy preparatów wspomagających leczenie.

Dotychczas stosowanego leczenia BSC nie może więc zostać uznane za satysfakcjonujące, a zapotrzebowanie na skuteczną terapię jest bardzo duże.

Istnieje więc bardzo duża potrzeba na wdrożenie terapii ukierunkowanej na przyczyny choroby, która może zapewnić skuteczne leczenie analizowanej populacji chorych. Dupilumab może stanowić odpowiedź na tę niezaspokojoną potrzebę leczniczą. Jako nowoczesny lek biologiczny, Dupixent® działa poprzez blokowanie szlaków specyficznych interleukin, prowadząc do ograniczenia stanu zapalnego typu 2. Dodatkowo, stosowanie dupilumabu jako leczenia w terapii uzupełniającej donosowymi kortykosteroidami, prowadzi do zmniejszenia zapotrzebowania na czasowe terapie związanych z występowaniem stanów zapalnych (kortykosteroidów ogólnoustrojowych i antybiotyków). Stosowanie dupilumabu ma na celu zapewnienie kontroli objawów choroby oraz poprawy jakości życia chorych, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

## **METODYKA**

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną dupilumab, jako terapię dodaną (DUP+BSC), porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. BSC.

Do oceny opłacalności stosowania DUP+BSC względem BSC wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych: SINUS-24 oraz SINUS-52. Większość danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa w niniejszym modelowaniu, ze względu na ograniczenie populacji zapisami projektowanego *Programu lekowego* (względem całkowitej populacji uwzględnionej w badaniu), oparto na *Danych od Wnioskodawcy* uwzględnionych w modelu globalnym dostarczonym przez Wnioskodawcę. Dane dla uwzględnionej podgrupy nie stanowią danych publikowanych, jednak pozwalają one na dokładne modelowanie efektu zastosowania dupilumabu w analizowanej populacji chorych.

W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty przepisania i podania leku, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty leczenia astmy (w analizie wrażliwości), koszty zabiegu operacyjnego oraz powikłań pooperacyjnych, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia (w tym koszty kwalifikacji do programu lekowego). Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największą niepewnością.

W niniejszej analizie uwzględniono dodatkowy wariant, w którym estymowano koszty leczenia astmy dla obu rozpatrywanych ramion. Chorzy z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa bardzo często chorują również na astmę (zgodnie z badaniem SINUS, 59,1% włączonych chorych miało astmę), która dodatkowo obciąża pacjentów, mogąc znacząco obniżyć jakość ich życia. Dodatkowo, leczenie ciężkiej astmy łączy się ze znaczącymi kosztami, w tym z wykorzystaniem nowoczesnych leków biologicznych, takich jak

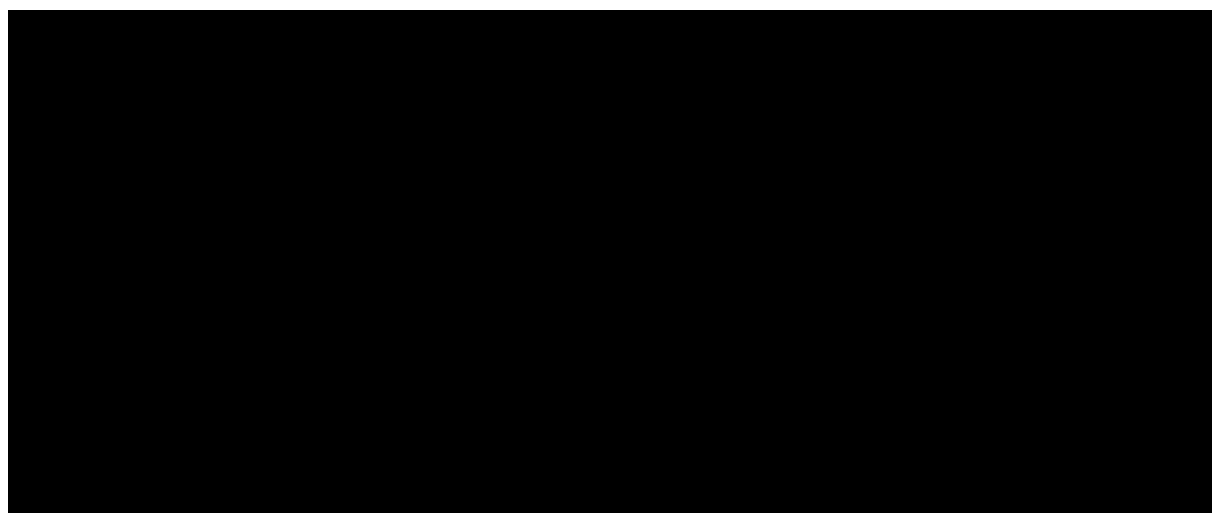
dupilumab, dostępnych w ramach *Programu lekowego*. Uwzględniając stosowanie leku Dupixent® u chorych z przewlekłym zapaleniem zatok, w trakcie trwania terapii można spodziewać się również korzyści w postaci kontroli objawów współistniejącej astmy, zgodnie z wynikami przedstawionymi w *Analizie klinicznej*. W niniejszej analizie rozpatrywano więc wariant, który uwzględnia koszty leczenia astmy, jako istotnej choroby współistniejącej, która dotyczy dużej części rozpatrywanych chorych z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych. Leczenie astmy nie jest brane pod uwagę w analizie podstawowej, ze względu na fakt, że nie można do końca oszacować efektów zdrowotnych dodanej terapii, zwłaszcza w ramieniu komparatora. Częściowy efekt zdrowotny związany z leczeniem współistniejącej astmy, może już być natomiast uchwycony w ramach oceny jakości życia chorych z badań klinicznych.

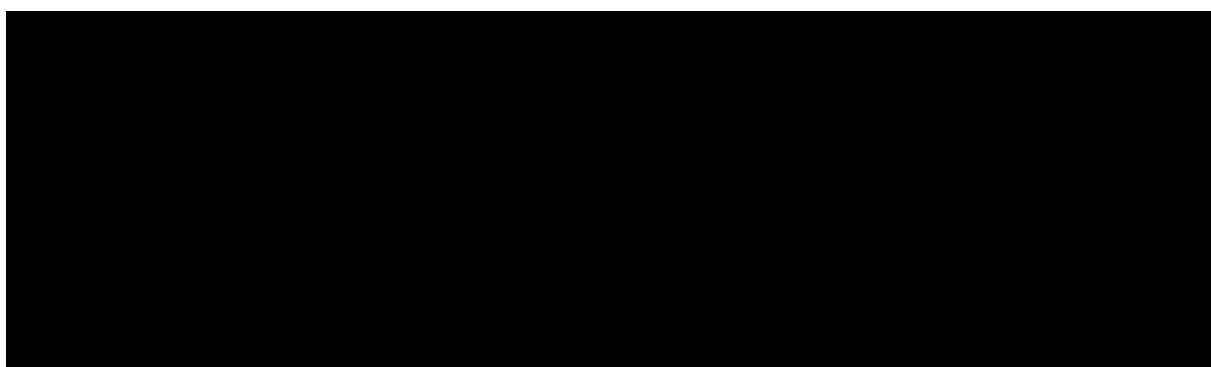
Przedmiotem niniejszej analizy jest określenie opłacalności dupilumabu we wskazaniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Leczenie współistniejącej astmy łączy się jednak z istotnym obciążeniem płatnika publicznego i wpływem na życie chorych, nie powinno więc być zupełnie pomijane. W niniejszej analizie uwzględniono więc koszty leczenia astmy w ramach wariantu dodatkowego, co stanowi podejście konserwatywne. Warto przy tym zaznaczyć, że ze względu na znaczące współwystępowanie chorób zapalnych typu 2, kierunek wyników związanych z opłacalnością stosowania dupilumabu powinien realnie być bliższy wynikom rozpatrywanego wariantu.

## WYNIKI

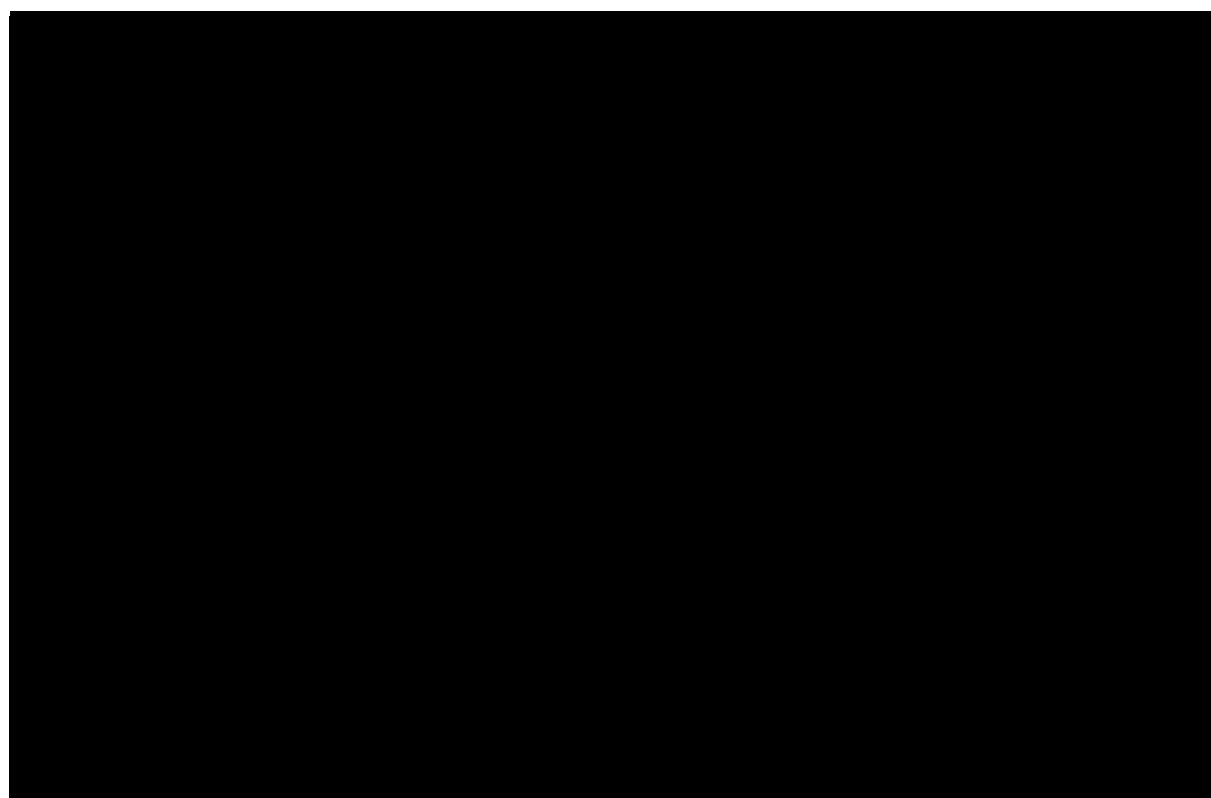
### Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla DUP+BSC vs BSC

#### Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS



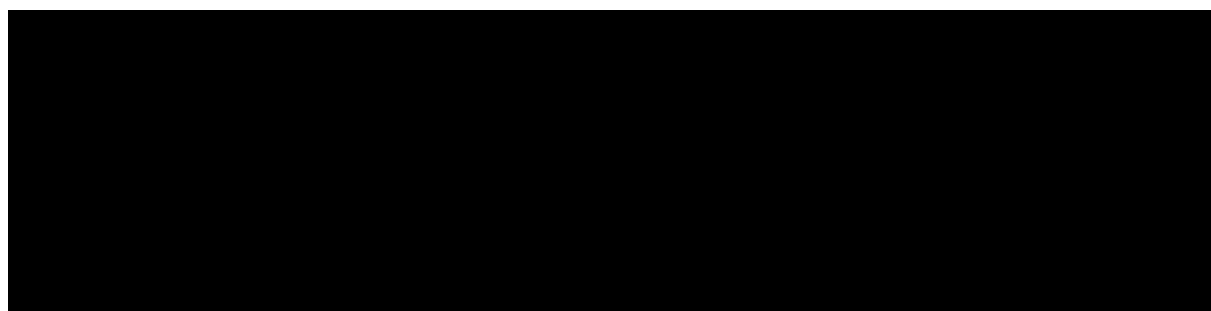


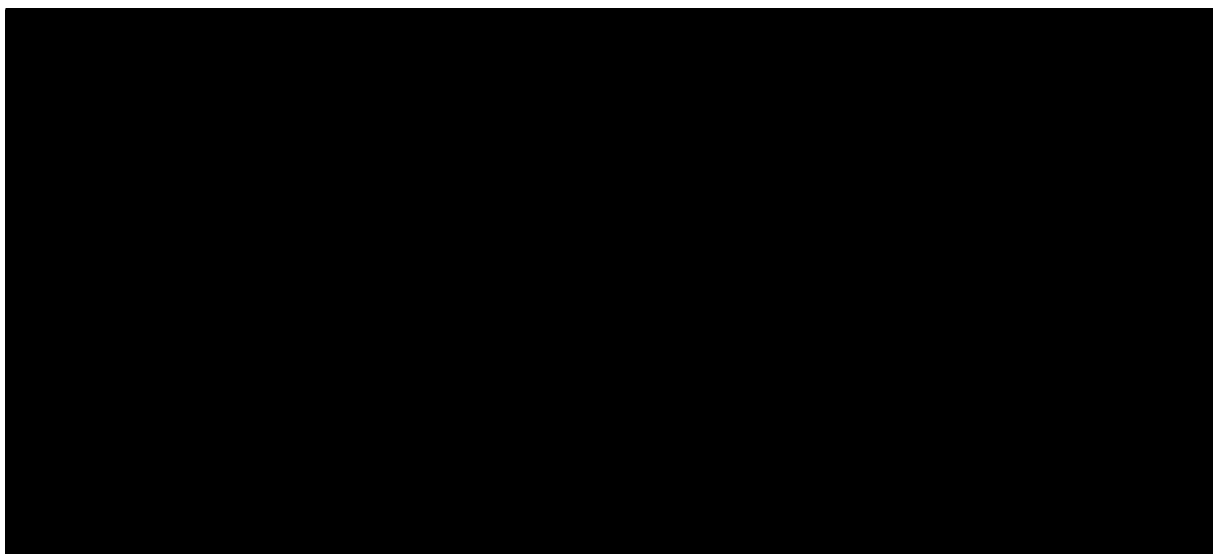
Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS



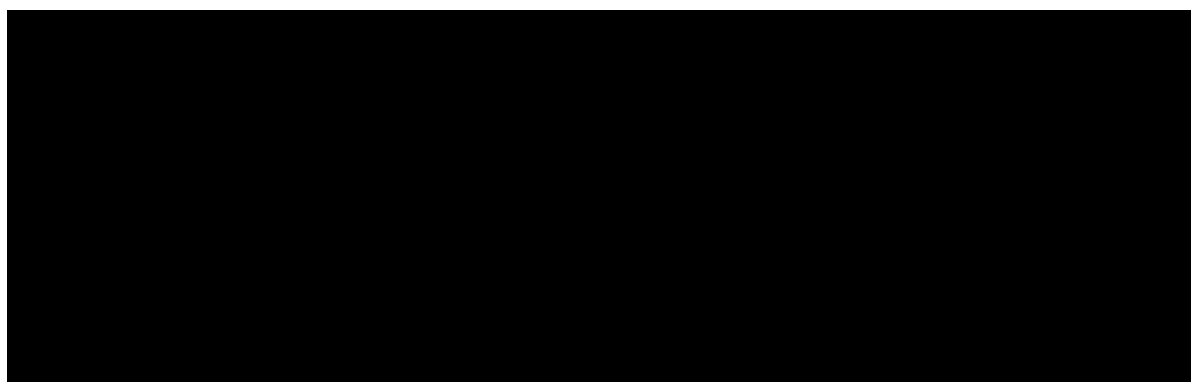
**Dodatkowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla DUP+BSC vs BSC, z uwzględnieniem kosztów leczenia astmy**

Wyniki dodatkowego wariantu analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS





Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki mają następujące parametry:



---

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Dupixent® jest pierwszą terapią dedykowaną chorym na przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce dupilumabu (Dupixent®) w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na ciężkie, przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa;
- ⊕ z udokumentowanymi 2 zabiegami chirurgicznymi zatok przynosowych w wywiadzie lub z występującymi przeciwwskazaniami do operacji;
- ⊕ z występującym brakiem zadowalającej kontroli choroby mimo stosowania donosowych GKS (GKS, glikokortykosteroidy) i zastosowaniem kortykosteroidów ogólnoustrojowych, chyba że występują przeciwwskazania do zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych<sup>2</sup>.

Interwencja:

- ⊕ dupilumab (DUP) + najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Komparator:

- ⊕ najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
  - ⊗ lat życia skorygowanych o jakość.

---

<sup>2</sup>W Programie lekowym doprecyzowano kryteria włączenia w odniesieniu do zaawansowania przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych w zależności od wyników w skali NPS  $\geq 5$  (ang. *Nasal polyp score*, skali polipów nosa) oraz SNOT-22  $\geq 40$  (ang. *Sino-Nasal Outcome Test-22* – kwestionariusz oceny dolegliwości zatokowych), jak również czasu od ostatniego udokumentowanego zabiegu chirurgicznego zatok przynosowych (co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do PL)



Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa oraz danych z badań SINUS-24 oraz SINUS-52 [Analiza kliniczna, Dane od Wnioskodawcy].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla dupilumabu + BSC względem BSC stosowanego w Polsce w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model ekonomiczny zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

## 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

## 4. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego, a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 58 642 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **175 926 PLN**.

## 5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania DUP+BSC vs BSC, w rozpatrywanym wskazaniu dostosowano do polskich warunków model drzewa decyzyjnego połączony z jednorodnym modelem Markowa, który otrzymano od Wnioskodawcy.

### 5.1. Struktura modelu

*Wytyczne AOTMiT* wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu

i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnąć należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym, do przekroczenia przez kohortę wieku 100 lat (rozpatrywany jest horyzont ok. 50-letni).

Model został wykonany z wykorzystaniem program MS Excel.

Struktura modelu wykorzystanego w niniejszej analizie obejmuje 2 okresy. W pierwszym z nich, trwającym 52 tygodnie, model przyjmuje formę drzewa decyzyjnego, uwzględniającego rozgałęzienia ze względu na odpowiedź chorego na leczenie w 24. oraz 52. tygodniu od rozpoczęcia terapii. Struktura ta, odzwierciedla metodykę badań klinicznych nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania dupilumabu (SINUS).

Czas oceny wstępnej odpowiedzi na leczenie (24. tydzień) uwzględniony w strukturze drzewa decyzyjnego spójny jest z proponowanymi zapisami projektu *Programu lekowego* związanymi z oceną skuteczności leczenia. Zgodnie z zapisami *Programu lekowego* decyzję o zakończeniu leczenia podejmuje lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia, które obejmują ocenę skuteczności leczenia, przeciwwskazania, brak stosowania się chorego do zaleceń lekarskich, występowanie działań niepożądanych oraz nadwrażliwość na dupilumab.

Wytyczne *EPOS 2020* [Fokkens 2019] zatwierdziły konsensus Europejskiego Forum Badań i Edukacji w Alergii i Chorób Dróg Oddechowych (EUFOREA, ang. *European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases*) z 2019 r. w sprawie odpowiedzi na leczenie biologiczne w CRSwNP (ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyposis*, przewlekłe zapalenie zatok z polipami nosa). Zgodnie z EPOS/EUFOREA odpowiedź na leczenie należy ocenić na podstawie następujących kryteriów: wielkość polipów nosa, stosowanie GKS systemowych, jakość życia, węch oraz wpływ chorób współistniejących. Dodatkowo eksperci dyskutowali o uwzględnionych w wytycznych *EPOS/EUFOREA* kryteriach i w ramach aktualizacji wytycznych potwierdzili uwzględnienie wspomnianych kryteriów w ocenie odpowiedzi na leczenie biologiczne u chorych z CRSwNP [Fokkens 2023]. W obu publikacjach *Fokkens 2019* oraz *Fokkens 2023* wskazano, że zgodnie z zalecaniami choroby powinni przerwać leczenie, gdy nie ma odpowiedzi na żadne z rozważanych kryteriów.

W aktualizacji wytycznych *Fokkens 2023* zaznaczono również, że w przypadku analizy odpowiedzi na leczenie biologiczne chorych trzeba pamiętać, że nie dla wszystkich chorych kryteria mogą być rozpatrywane – np. część pacjentów może nie mieć chorób współistniejących. Wskazano również, że chorzy, którzy nie mają astmy nigdy nie będą w stanie osiągnąć doskonałej odpowiedzi wedle wstępnych kryteriów *EPOS/EUFOREA*. Eksperti w ramach aktualizacji wytycznych zaproponowali więc uproszczony sposób oceny odpowiedzi, wydzielając trójstopniowy podział odpowiedzi w zależności od liczby spełnionych kryteriów (Rysunek 1).

### Rysunek 1.

#### Zmiany w ocenie odpowiedzi na leczenie biologiczne w CRSwNP na podstawie publikacji *Fokkens 2023*

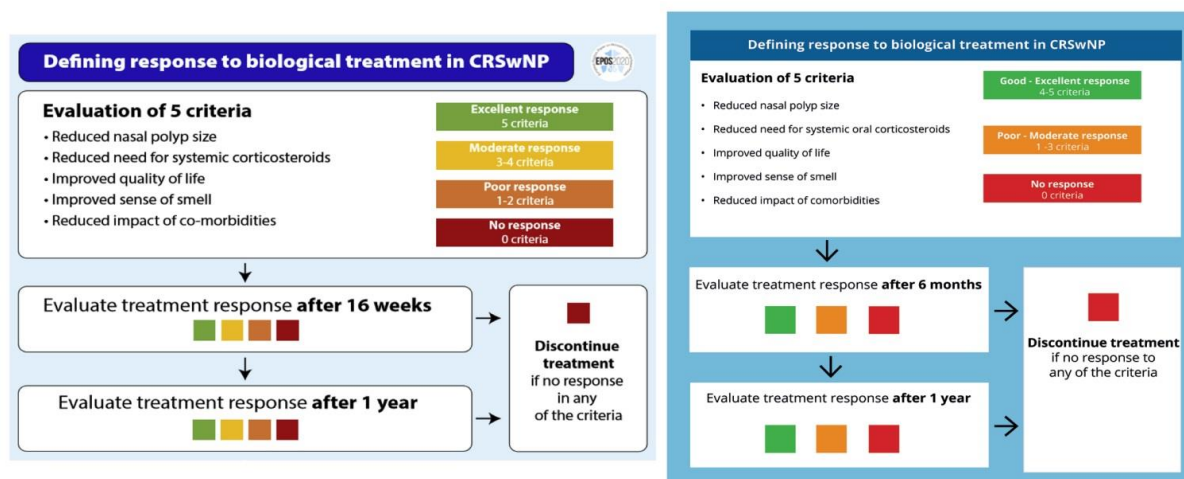


Figure 2. Adjustments in EPOS/EUFOREA response criteria.

Również w polskim stanowisku ekspertów *Polskiego Towarzystwa Otolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi* oraz *Polskiego Towarzystwa Alergologicznego* dotyczącym leczenia biologicznego CRSwNP eksperci powołują się na konieczność rozpatrywania 5 wspomnianych kryteriów oceny na leczenie biologiczne przedstawianych w EPOS 2020 i zgodnych z wytycznymi EUFOREA. Podobnie jak w ww. wytycznych europejskich, polskie wytyczne wskazują, że w przypadku braku odpowiedzi w którymkolwiek z kryteriów należy odstawić leczenie biologiczne [Jurkiewicz 2023].

Biorąc pod uwagę miary uwzględnione w badaniach SINUS, twórcy modelu globalnego określili, że najlepszym odzwierciedleniem kryteriów odpowiedzi EPOS/EUFOREA jest zmiana wyniku SNOT-22 o  $\geq 8,9$  względem wartości wyjściowej i wyniku NPS o  $\geq 1$  względem wartości wyjściowej, które to najpełniej obrazują ww. objawy, jak również określają minimalną istotną klinicznie zmianę. W związku z tym kryterium odpowiedzi na leczenie uwzględnione w

niniejszej analizie zdefiniowano w oparciu o zmianę wyniku SNOT-22 oraz NPS względem wartości początkowej.

W zapisach *Programu lekowego* w kryteriach wyłączenia określono, że za brak skuteczności leczenia pacjenta, uznaje się niespełnienie przynajmniej jednego z kryteriów:

- obniżenie wyniku w skali NPS o  $\geq 1$  pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia dupilumabem),
- obniżenie wyniku w skali SNOT-22 o  $\geq 8,9$  pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia dupilumabem),
- redukcji zapotrzebowania na kortykosteroidy ogólnoustrojowe,
- zmniejszenia wpływu chorób współistniejących.

Konieczne jest zwrócenie uwagi na to, że nie ma danych, które w modelowaniu pozwoliłyby uwzględnić wszystkie kryteria łącznie. Jak wskazano powyżej, biorąc pod uwagę uwzględnione mierzalne, obiektywne miary z badań *SINUS* oraz podejście twórców modelowania globalnego, oparcie kryteriów oceny skuteczności możliwe jest jedynie na dwóch pomiarach NPS oraz SNOT. Nie jest to w pełni spójne ze zmienionymi zapisami *Programu lekowego*, gdyż uwzględniają one konieczność spełnienia wszystkich wymienionych kryteriów, w tym również redukcji zapotrzebowania na kortykosteroidy ogólnoustrojowe oraz zmniejszenia wpływu chorób współistniejących. Proponowane zapisy zmienionego programu lekowego nie są jednak również spójne ani z wytycznymi EPOS/EUFOREA [Fokkens 2019, Fokkens 2023], ani też polskimi wytycznymi leczenia [Jurkiewicz 2023], wprowadzając bardziej restrykcyjną ocenę skuteczności leczenia biologicznego w analizowanej jednostce chorobowej tj. konieczność spełnienia 4 z 5 kryteriów vs 1 z 5 wg wytycznych.

Oba wskazywane dodatkowe kryteria, tj. redukcja zapotrzebowania na kortykosteroidy ogólnoustrojowe, jak i zmniejszenie wpływu chorób współistniejących nie określają ponadto ściśle stopnia redukcji zarówno zapotrzebowania, czy wpływu chorób współistniejących. Mogą być więc traktowane przez lekarzy subiektywnie. Nie będą one dotyczyć również wszystkich chorych, gdyż część z pacjentów spełniających kryteria włączenia do *Programu lekowego* może nie musieć stosować kortykosteroidów ogólnoustrojowych (bądź przy włączaniu mieć do nich przeciwwskazania). Analogicznie można odnieść się do wpływu chorób współistniejących, które nie muszą istnieć u wszystkich kwalifikujących się do Programu chorych.

Biorąc pod uwagę obciążenie chorobami współistniejącymi, część z chorych z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami choruje na choroby układu oddechowego takie jak astma, czy inne choroby o podłożu zapalnym, takie jak atopowe zapalenie skóry. W obu tych przypadkach dupilumab może być stosowany u chorych i charakteryzuje się skutecznością w leczeniu objawów wskazywanych chorób. Skuteczność odpowiedzi na leczenie CRSwNP może więc być również z dużym prawdopodobieństwem skorelowana z odpowiedzią na leczenie w przypadku rozważanych chorób współistniejących.

Podsumowując, uwzględnione ograniczenie do dwóch najistotniejszych kryteriów wymienianych w zapisach *Programu lekowego*, tj. NPS oraz SNOT nie powinno stanowić istotnego ograniczenia niniejszej analizy.

Struktura modelu zakłada uwzględnienie dodatkowej oceny w 52. tygodniu od rozpoczęcia terapii na podstawie danych z badań SINUS a następnie coroczne zmiany pomiędzy stanami. Uwzględnione zapisy proponowanego *Programu lekowego* określają większą częstotliwość monitorowania terapii w okresach nie rzadszych niż 4 miesiące, która może wpłynąć na decyzję lekarza w sprawie kontynuacji leczenia chorego. Ze względu na uwzględnienie rocznych cykli w części modelowania Markowa, dyskontynuacja leczenia kumulowana jest do wielkości rocznych. Możliwość częstszego monitorowania leczenia w stosunku do uwzględnionych cykli stanowi niewielkie ograniczenie, przy tym wpływ tego ograniczenia pomniejsza korekta połowy cyklu zastosowana w modelowaniu.

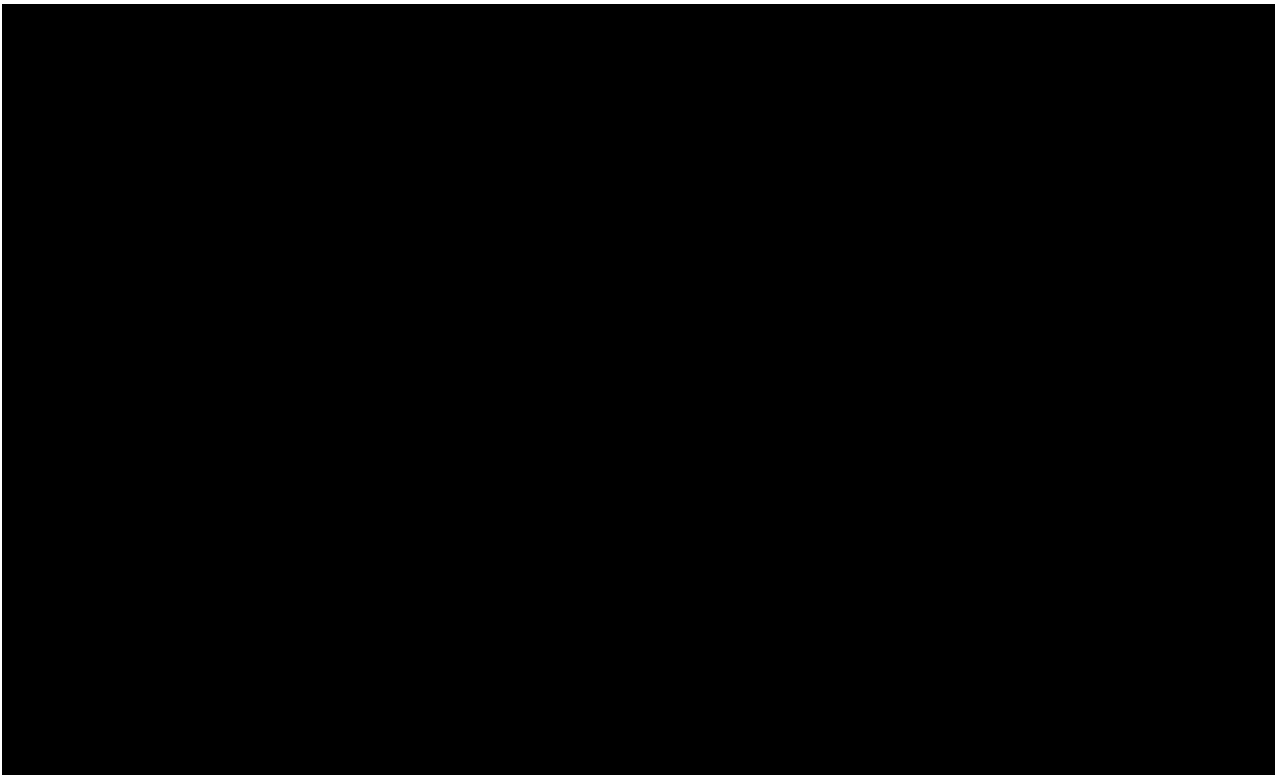
Drzewo decyzyjne związane jest z krótkoterminowymi decyzjami dotyczącymi leczenia CRSwNP oraz wstępną odpowiedzią chorych na leczenie. Podczas gdy model Markowa związany jest z terapią w długoterminowej perspektywie, potencjalną możliwością zastosowania operacji zatok (gdy u chorego przestaną być kontrolowane objawy choroby), okresem po operacji oraz możliwością powikłań pooperacyjnych, w tym kolejnych zabiegów. W modelowaniu uwzględniono, że chory będzie przyjmował lek (DUP) jedynie w stanach związanych z uzyskaniem odpowiedzi oraz w przypadku choroby kontrolowanej po zastosowaniu terapii lekiem (po odpowiedzi na leczenie). Przejście do dalszych stanów

---

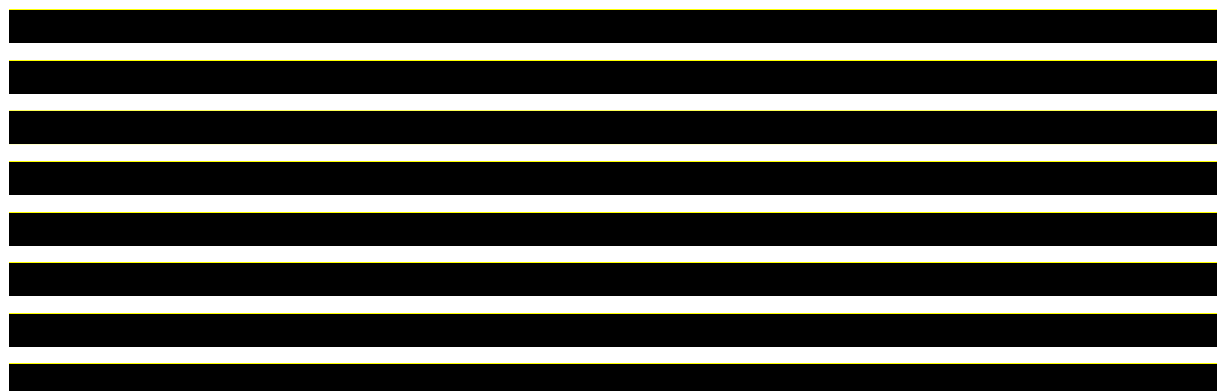
Markową związanych z niekontrolowaną chorobą oraz możliwością uwzględnienia kolejnych operacji nie uwzględnia stosowania dupilumabu.

Podobną strukturę modelu wykorzystano w analizie ekonomicznej, dotyczącej leczenia atopowego zapalenia skóry dupilumabem, opisaną w publikacji *Kuznik 2017*, jak również w analizie *De Corso 2022* dla CRSwNP, przeprowadzonej z perspektywy włoskiego płatnika publicznego, przy uwzględnieniu tych samych komparatorów (co w niniejszej analizie) oraz większości analogicznych źródeł danych (na podstawie badań SINUS).

### 5.1.1. Struktura drzewa decyzyjnego



**Rysunek 2.**  
**Struktura drzewa decyzyjnego uwzględnionego w analizie ekonomicznej**





[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 5.1.2. Struktura modelu Markowa

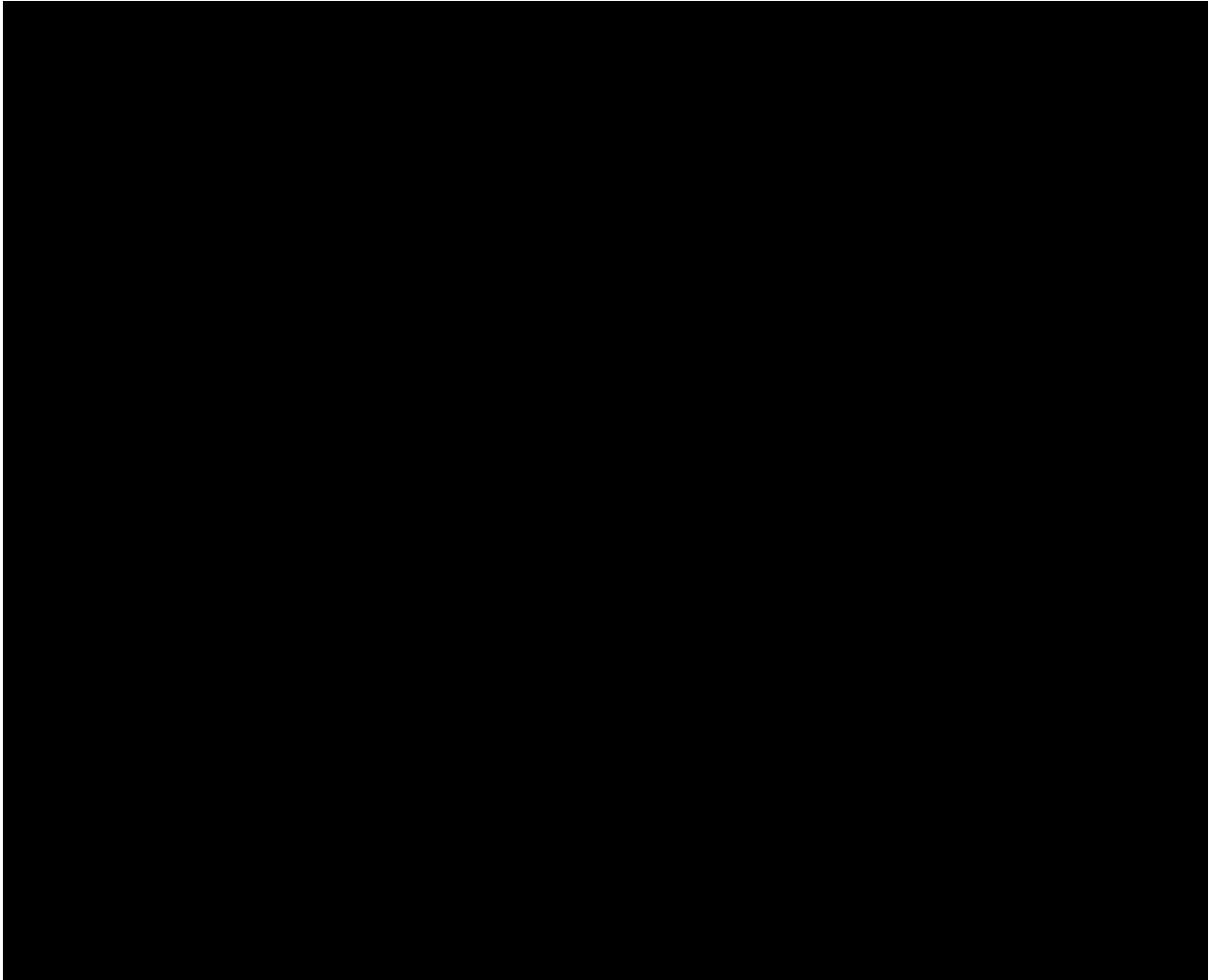
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Rysunek 3.**  
**Struktura modelu Markowa uwzględnionego w analizie ekonomicznej**

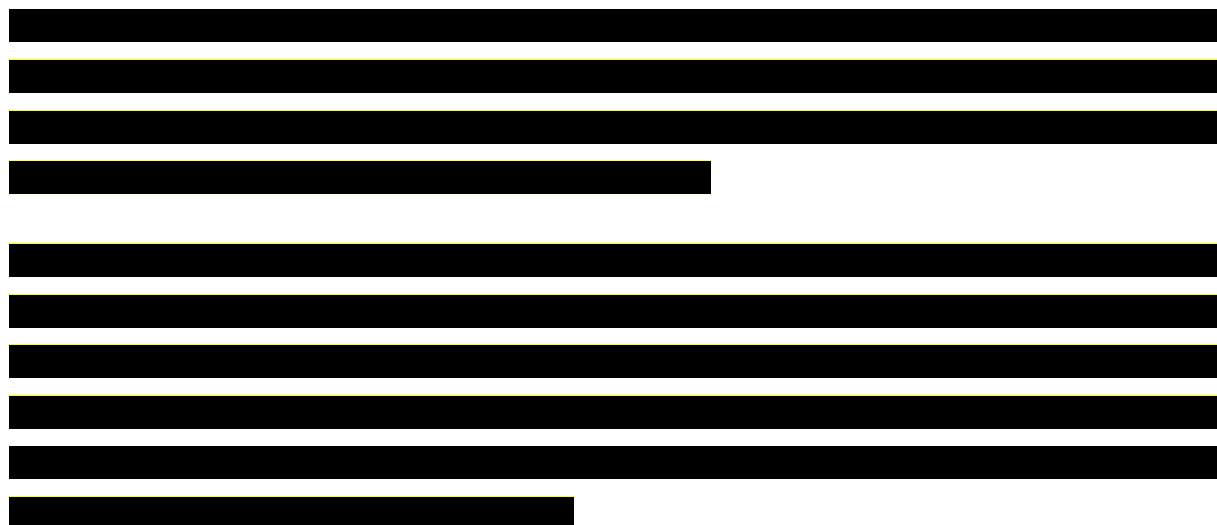


Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Stanem końcowym w modelu jest stan „zgon”. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów w modelu Markowa.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 7.

Dodatkowe założenia dotyczące budowy modelu ekonomicznego przedstawiono w rozdziale 12. Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi gałęziami drzewa decyzyjnego oraz stanami.

## 5.2. Charakterystyka modelowanych chorych

Modelowana populacja pacjentów była populacją spełniająca kryteria do stosowania DUP w leczeniu CRSwNP, tj. chorzy z niewystarczająco kontrolowanym CRSwNP pomimo stosowania kortykosteroidów systemowych i/lub zabiegu chirurgicznego (*ChPL Dupixent®*). Dodatkowo przyjęto ograniczenia populacji zgodnie z zapisami *Programu lekowego* uwzględniające przebyte wcześniej dwa zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych lub przeciwwskazania do wykonania takiej operacji. Wyjściową charakterystykę chorych (wiek początkowy, rozkład płci, wyjściową wartość użyteczność) w modelu, dane dotyczące odsetków odpowiedzi na leczenie oraz użyteczności chorych oparto na zbiorczej analizie

badań SINUS-24 oraz SINUS-52 [Dane od Wnioskodawcy] dla odpowiednio wybranej podgrupy chorych<sup>3</sup>.

[Redacted text]

[Redacted text] W analizie podstawowej pozostano więc przy danych z badań SINUS by zachować spójność z pozostałymi parametrami charakterystyki chorych uwzględnionymi na podstawie wspomnianych badań.

Rozkład płci i średni wiek populacji wykorzystano do oszacowania śmiertelności ogólnej. Wyjściowa wartość użyteczności jest wykorzystywana do szacowania wartości użyteczności dla stanów zdrowia. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 7. (Tabela 27.).

## 5.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami

### 5.3.1. Prawdopodobieństwa przejść między gałęziami drzewa decyzyjnego

[Redacted text]

[Redacted text]

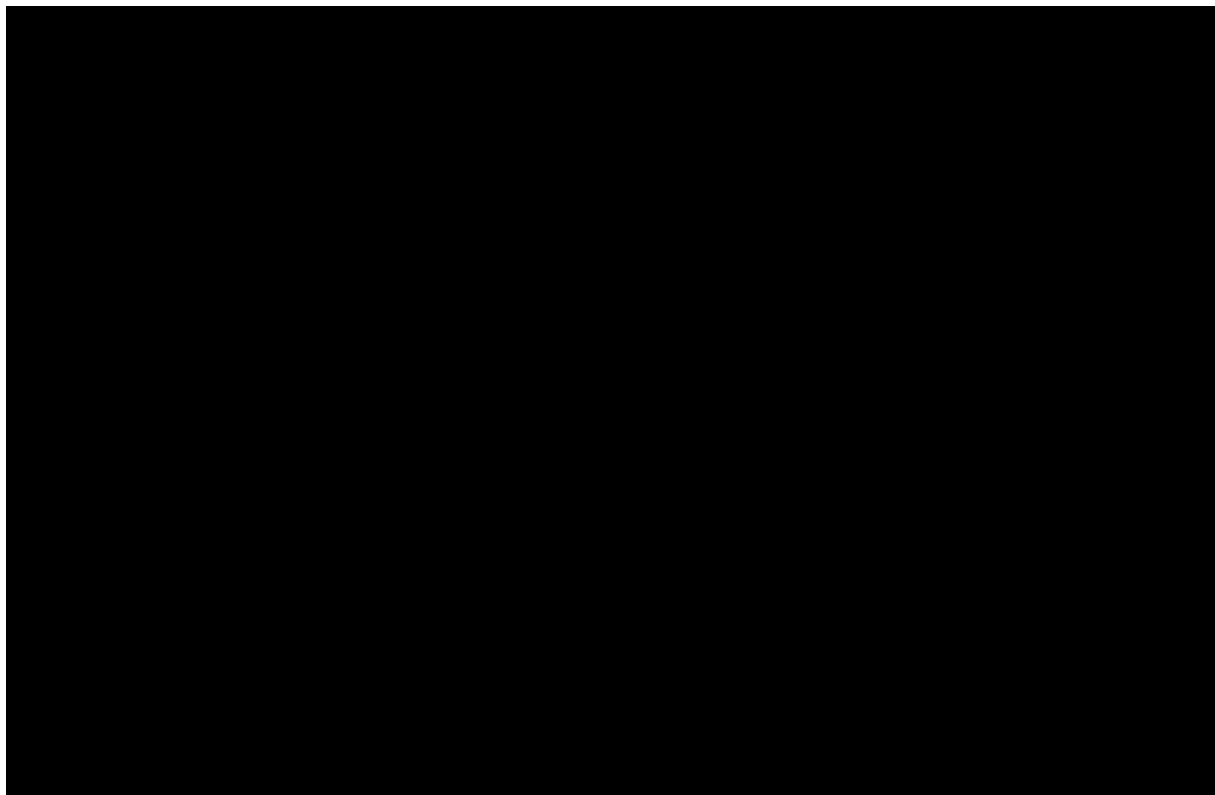
[Redacted text]

---

<sup>3</sup> Przy czym brak kwalifikacji do zabiegu operacyjnego odnosił się do stanu z pierwszej wizyty chorego uwzględnionego w badaniu

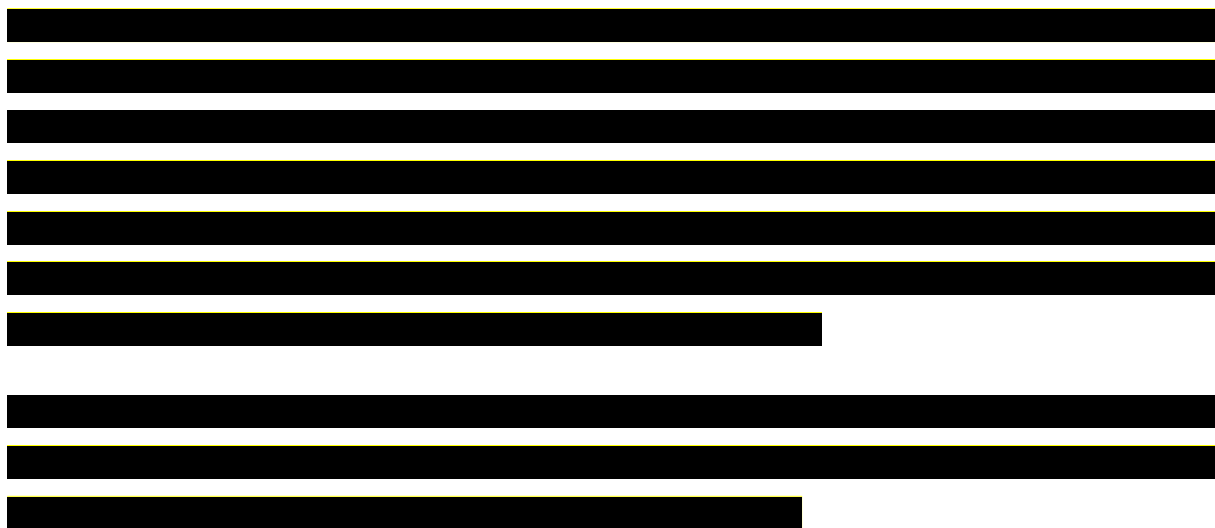
**Tabela 1.**  
**Odpowiedzi na leczenie uwzględnione w analizie podstawowej**

**Tabela 2.**  
**Dane dotyczące chorych, u których wykonywane są operacje w pierwszych 52. tygodniach od rozpoczęcia leczenia**



### **5.3.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu Markowa**

#### **PRZEJŚCIA ZE STANU CHOROBY KONTROLOWANEJ**



[Redacted text block]

Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 7. (Tabela 27.).

### **PRZEJŚCIA ZE STANU CHOROBY NIEDOSTATECZNIE KONTROLOWANEJ**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**PRZEJŚCIA ZE STANU CHOROBY NIEKONTROLOWANEJ**

[Redacted text block]

**PRZEJŚCIA ZE STANU CHOROBY KONTROLOWANEJ PO OPERACJI**

[Redacted text block]

---

4 [Redacted footnote text]

5 [Redacted footnote text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

6 [Redacted footnote text]

7 [Redacted footnote text]

### 5.3.3. Śmiertelność

Modelowanie opisane w powyższych rozdziałach nie uwzględnia możliwości przejścia do stanu „zgon”. Zatem prawdopodobieństwa przejść między gałęziami drzewa decyzyjnego oraz między stanami w modelu Markowa odpowiednio przeskalowano tak, aby uwzględnić śmiertelność chorych. Założono, że śmiertelność jest niezależna od stanu w jakim znajduje się chory i równa jest śmiertelności podstawowej. Śmiertelność podstawową, zależną od wieku, oszacowano w oparciu o dane GUS dotyczące ryzyka zgonu z *tablic trwania życia za rok 2021* [Tablice trwania życia 2021] według wieku i płci. Dane te, z uwzględnieniem rozkładu płci uwzględnionego w niniejszej analizie (rozdział 5.2.), przypisano do modelowanych chorych.

### 5.4. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 5.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

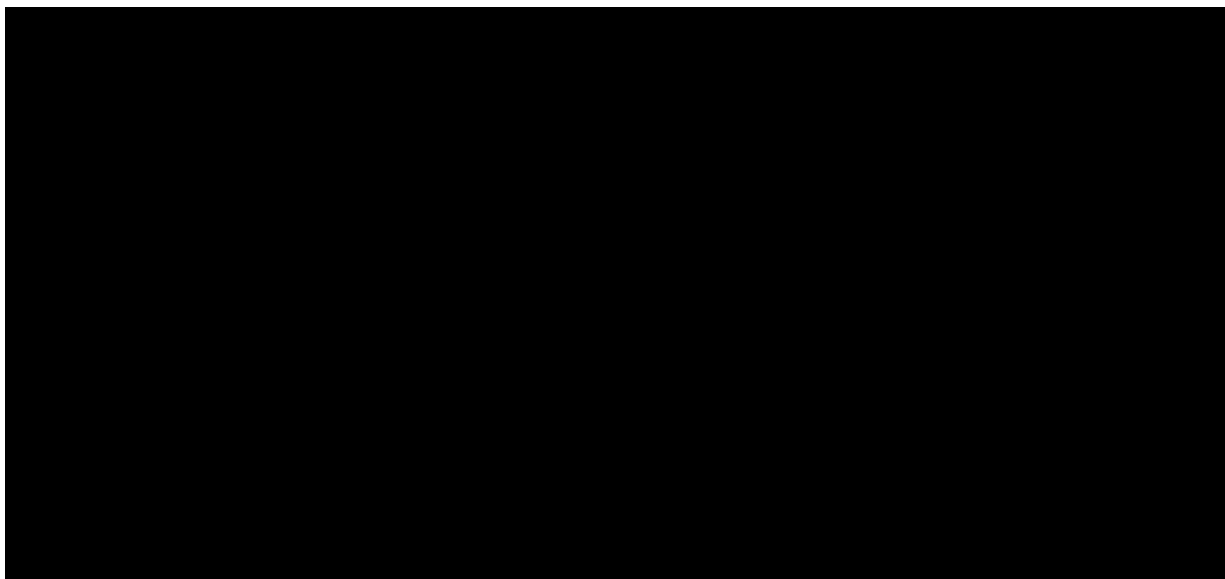
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Tabela 3.**  
**Użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej**

[Redacted table content]



## 5.5. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, do osiągnięcia przez kohortę wieku 100 lat (rozpatrywany jest horyzont ok. 50-letni). Przyjęty horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na uwzględnienie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. Oszacowanie odnoszące się do okresu trwania badania klinicznego należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [*Orlewska 1999, Drummond 2003*].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Wobec powyższego przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione (w analizie wrażliwości przyjęto alternatywny horyzont 10-letni).

Dodatkowo, w niniejszej analizie uwzględniono horyzont roczny, który spójny jest z długością badania SINUS-52, jednak został on wykorzystany jedynie w celu walidacji poprawności modelowania.

## 5.6. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 6. Analiza kosztów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

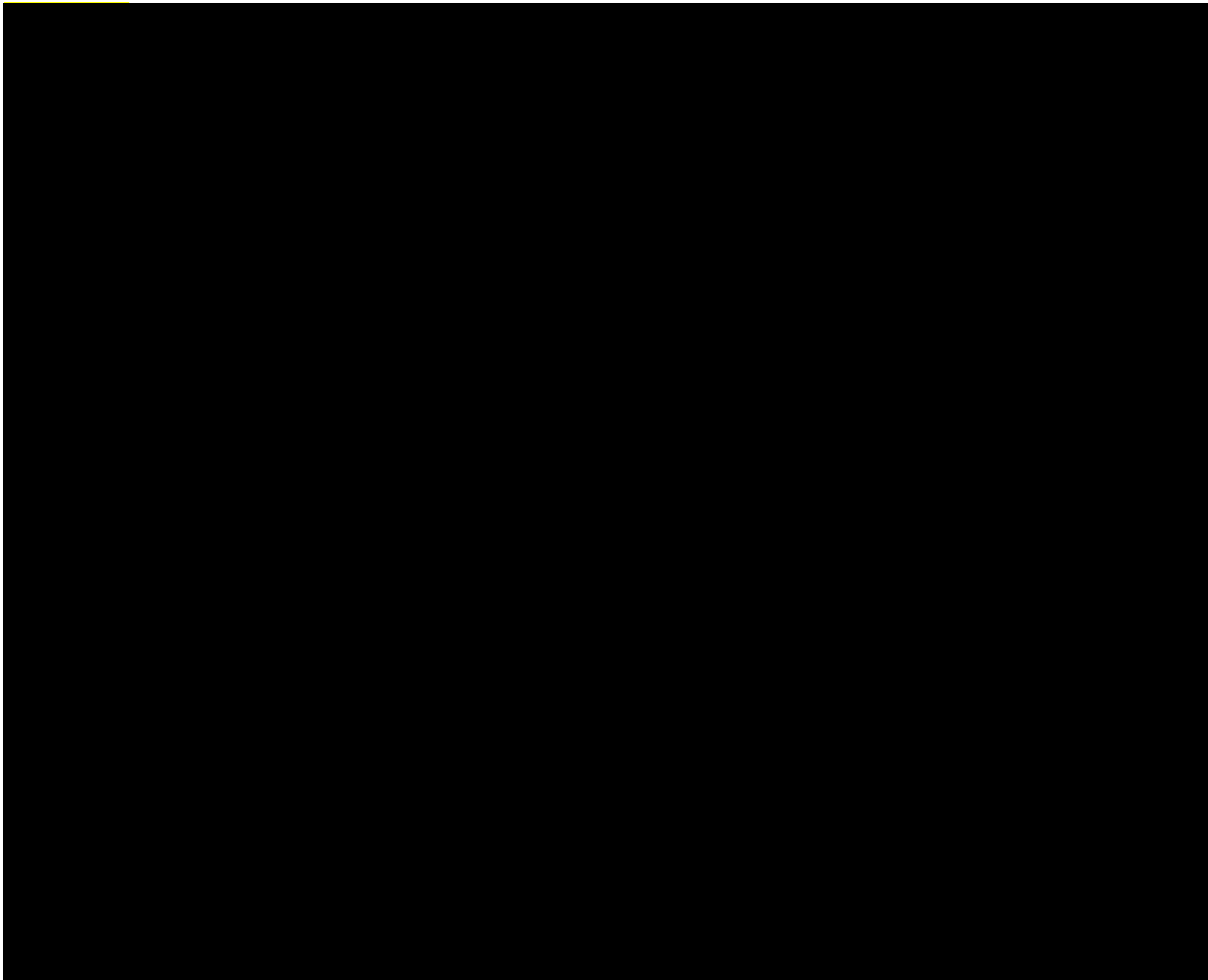
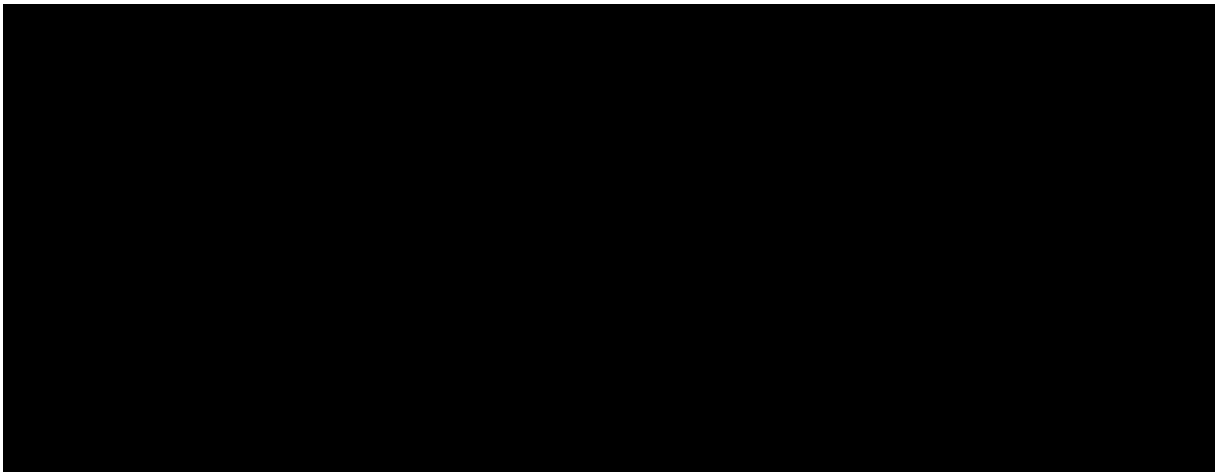
### ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

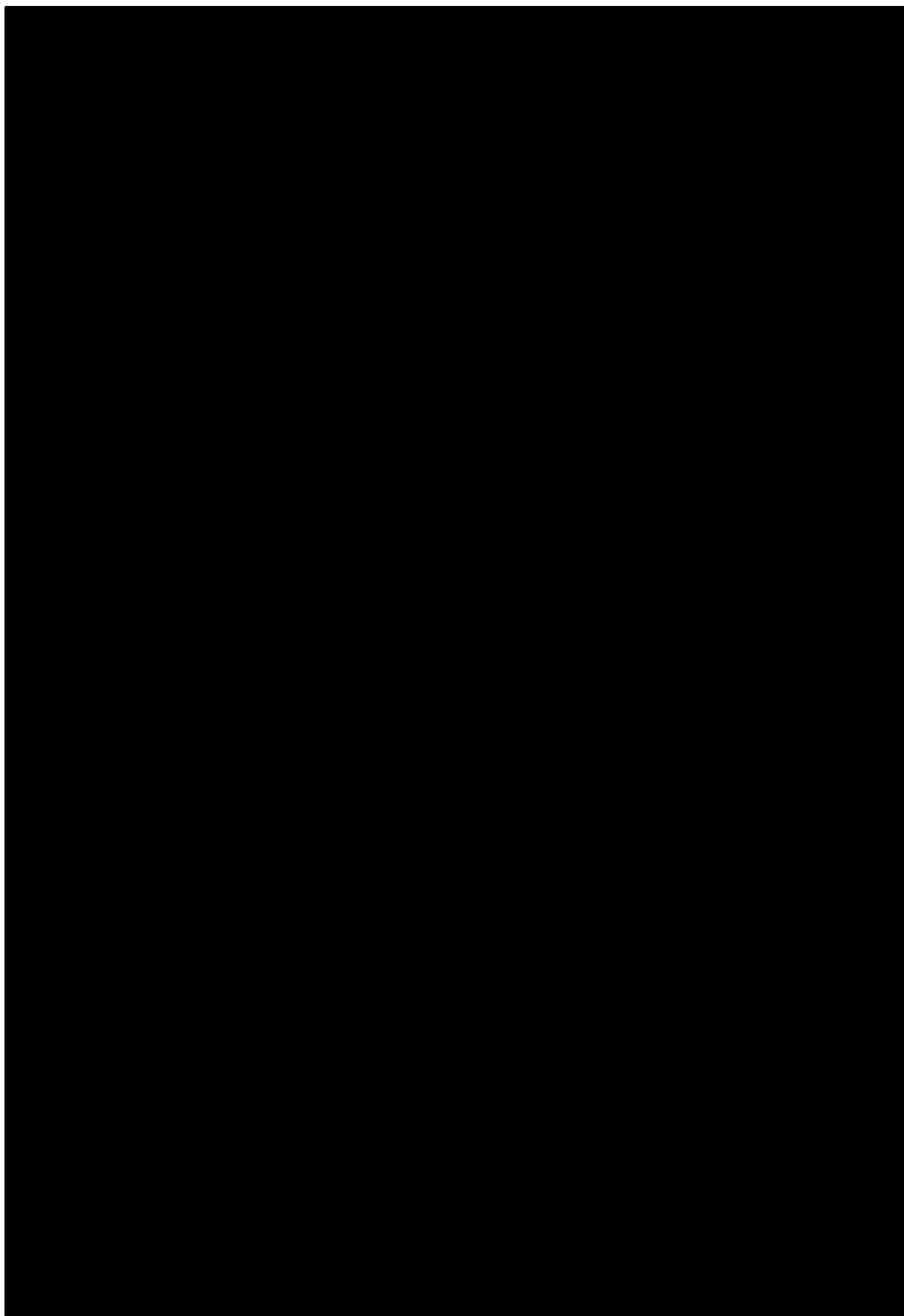
[Redacted text block]

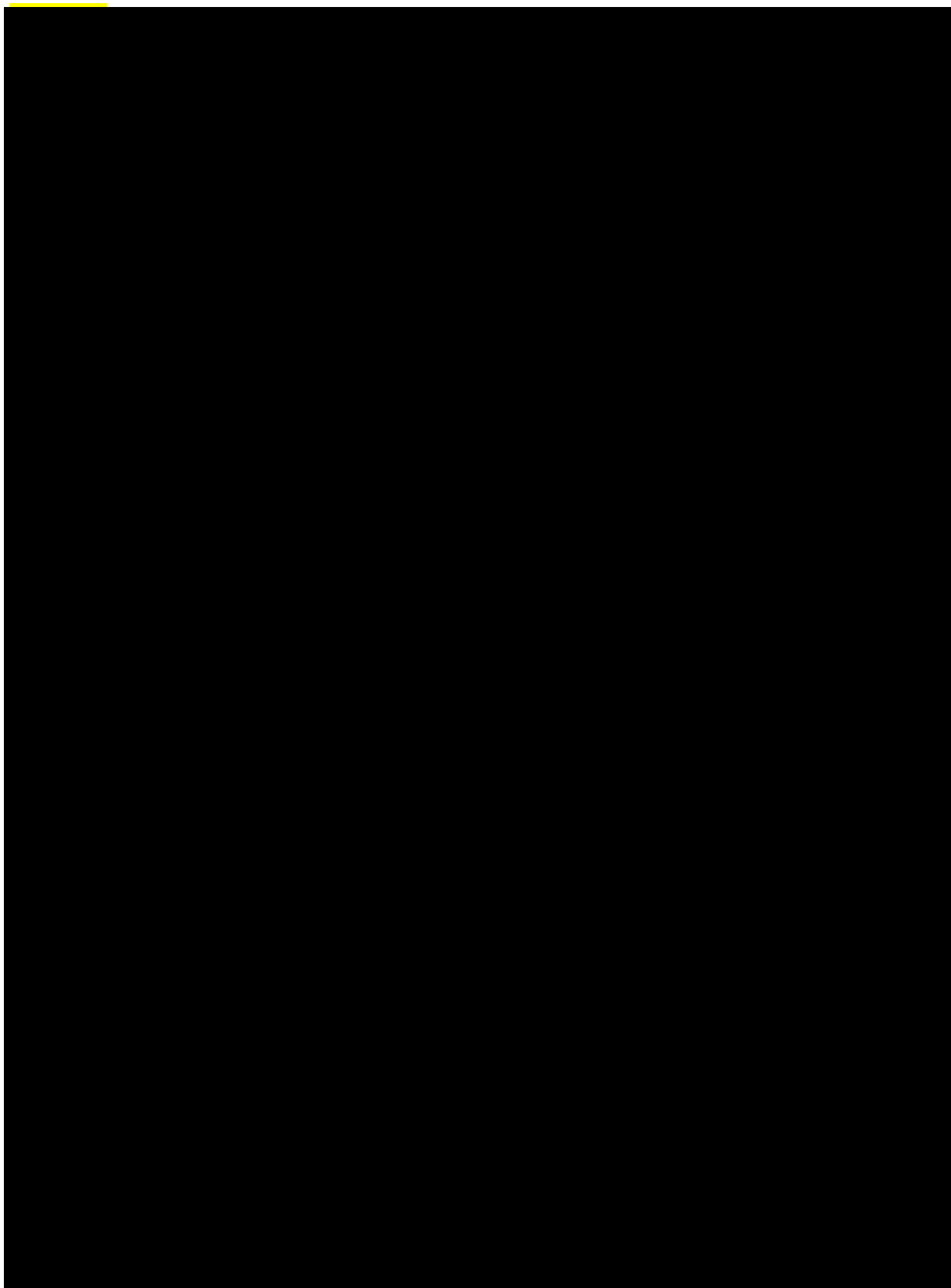
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

10 [Redacted footnote text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

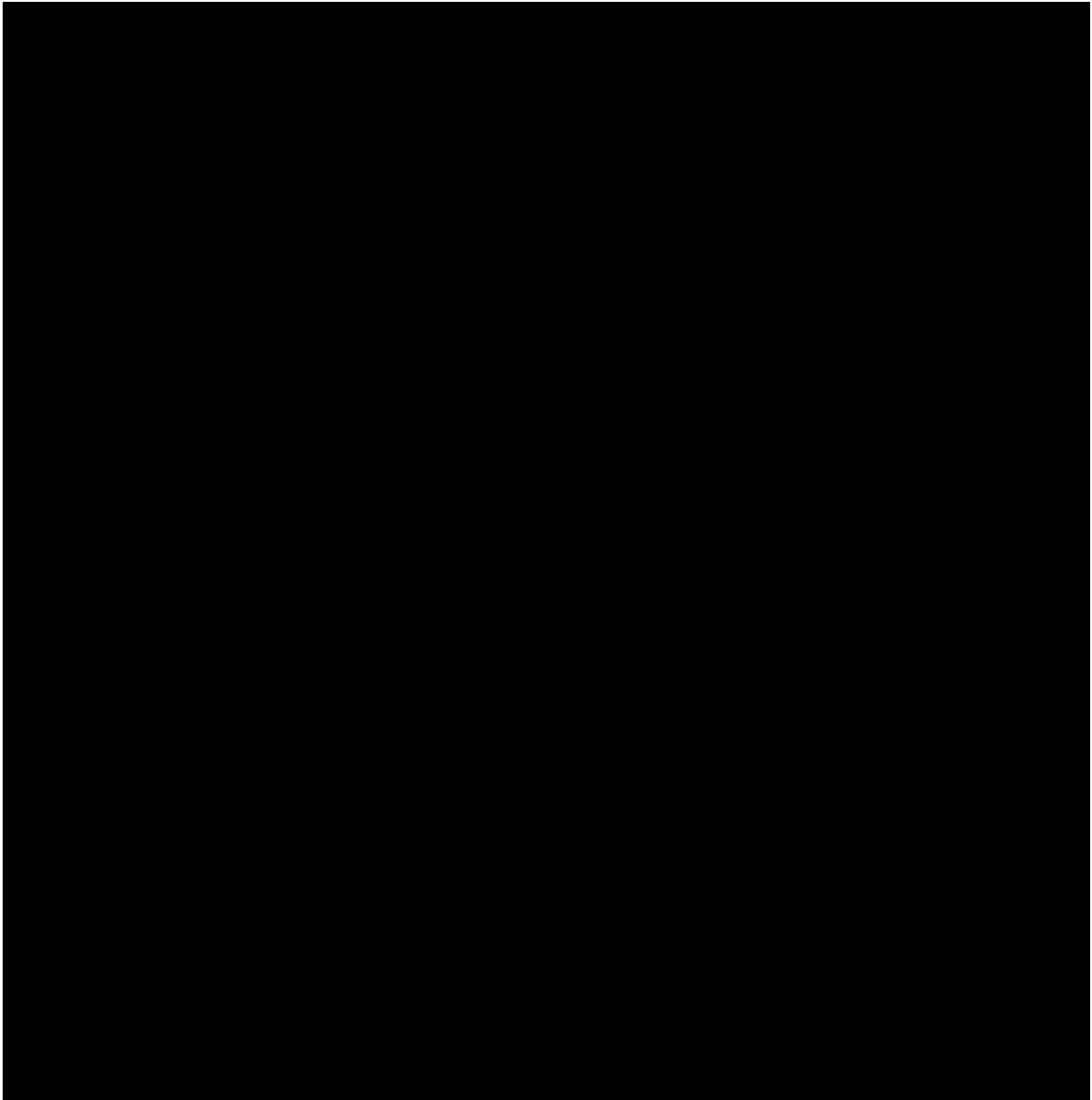
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

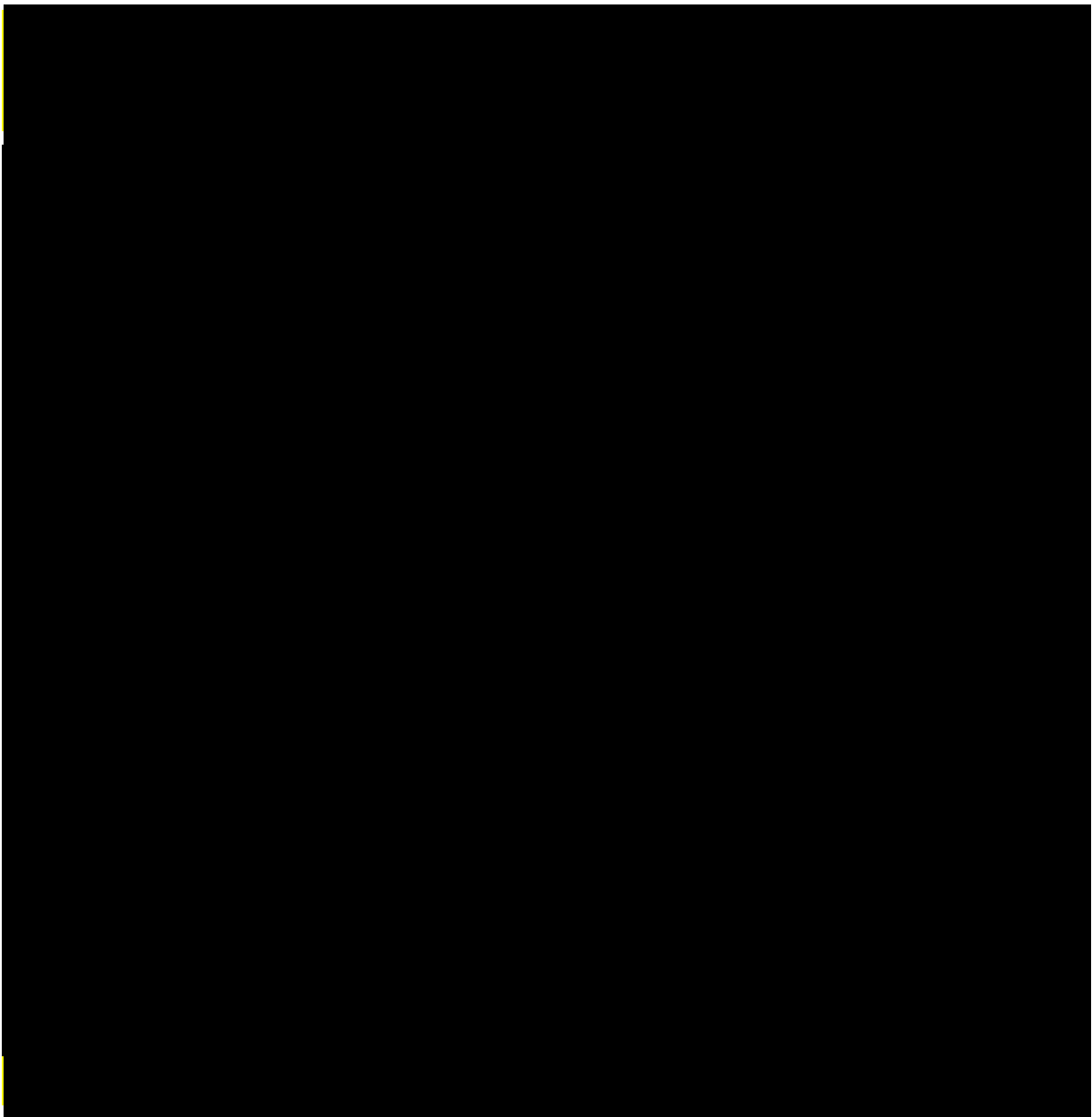
[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

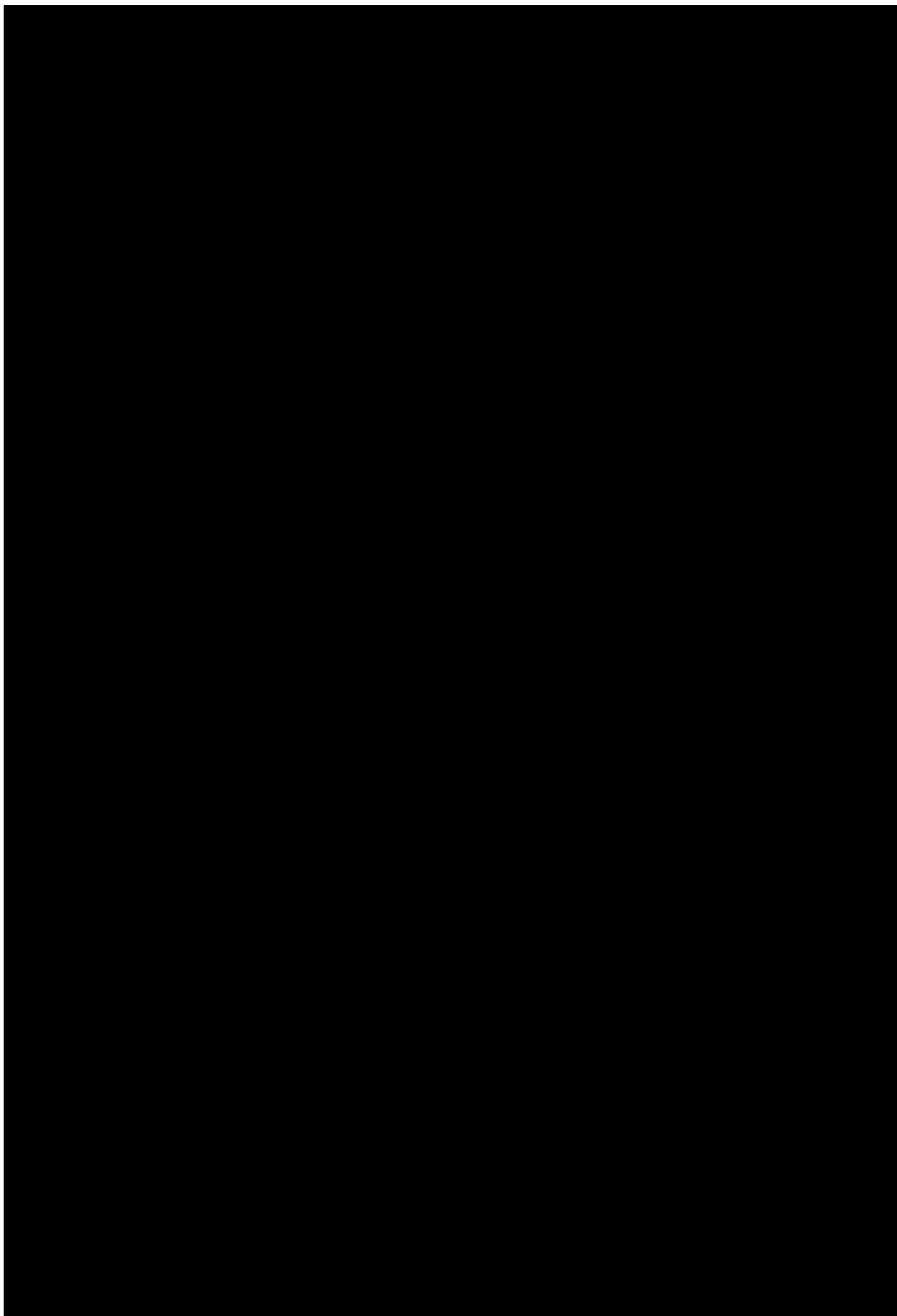
[Redacted content]

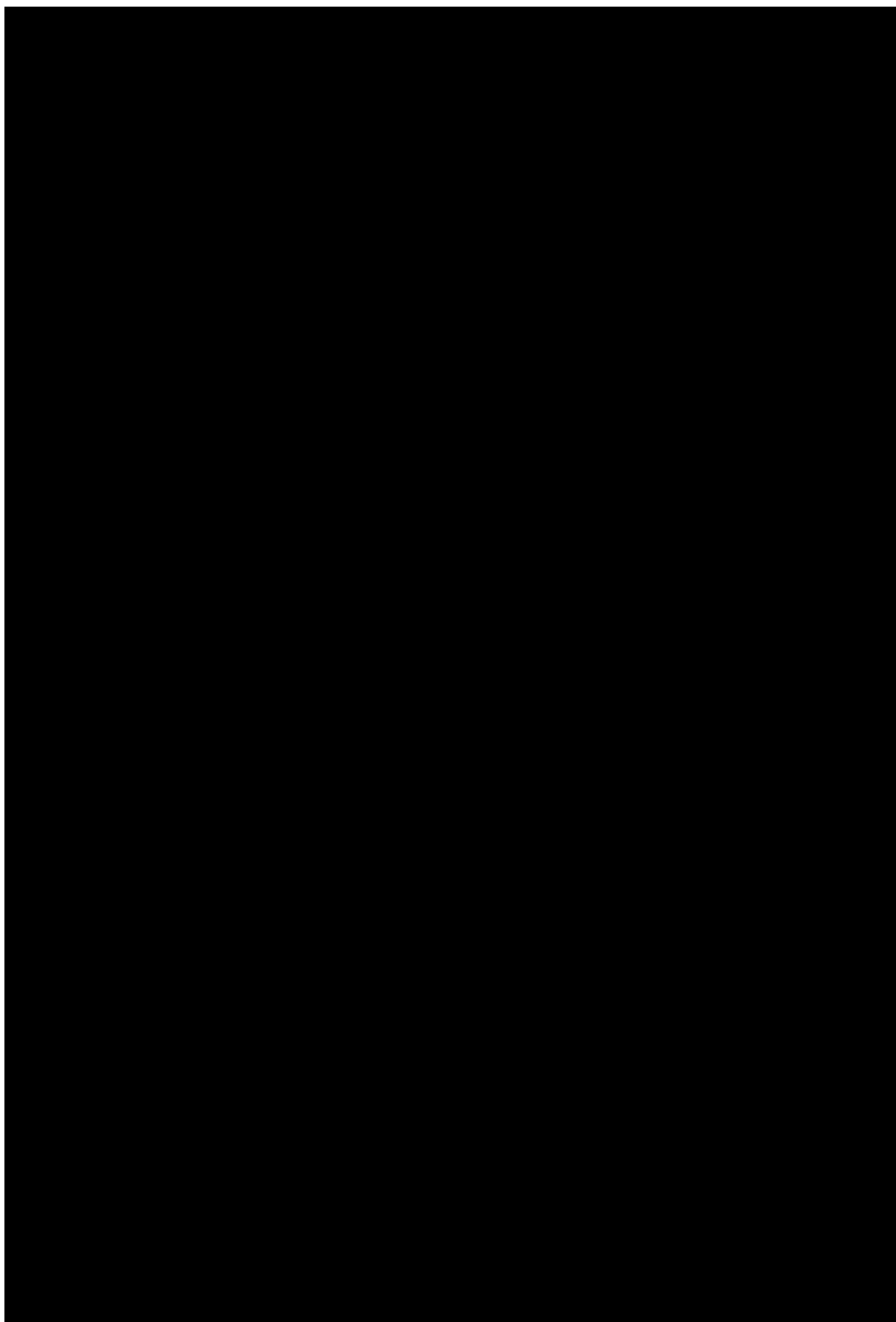




[Redacted text block]

[Redacted text block]







## 7. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 27.**  
**Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru*		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
<b>Parametry modelu</b>					
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,50%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Dni w miesiącu	30,44	n/d	n/d	n/d	Założenie
Próg opłacalności (PLN/QALY)	175 926	n/d	n/d	n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru*	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru*	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru*	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
[Redacted content]				



Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru*	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru*	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
[Redacted content]				

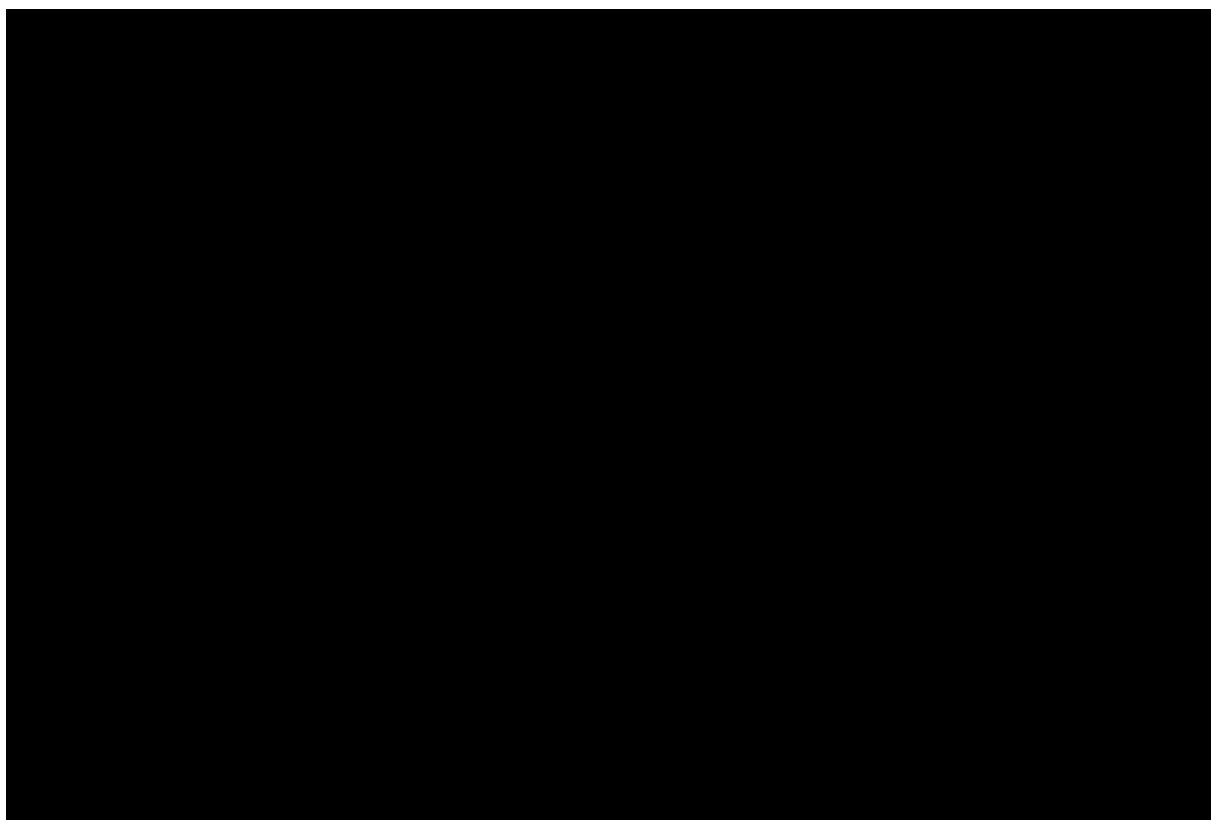
Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru*	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru*	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych

\*alter – wartość alternatywna, min – wartość minimalna, max – wartość maksymalna

W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 28.**  
**Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości**



## 8. Wyniki analizy

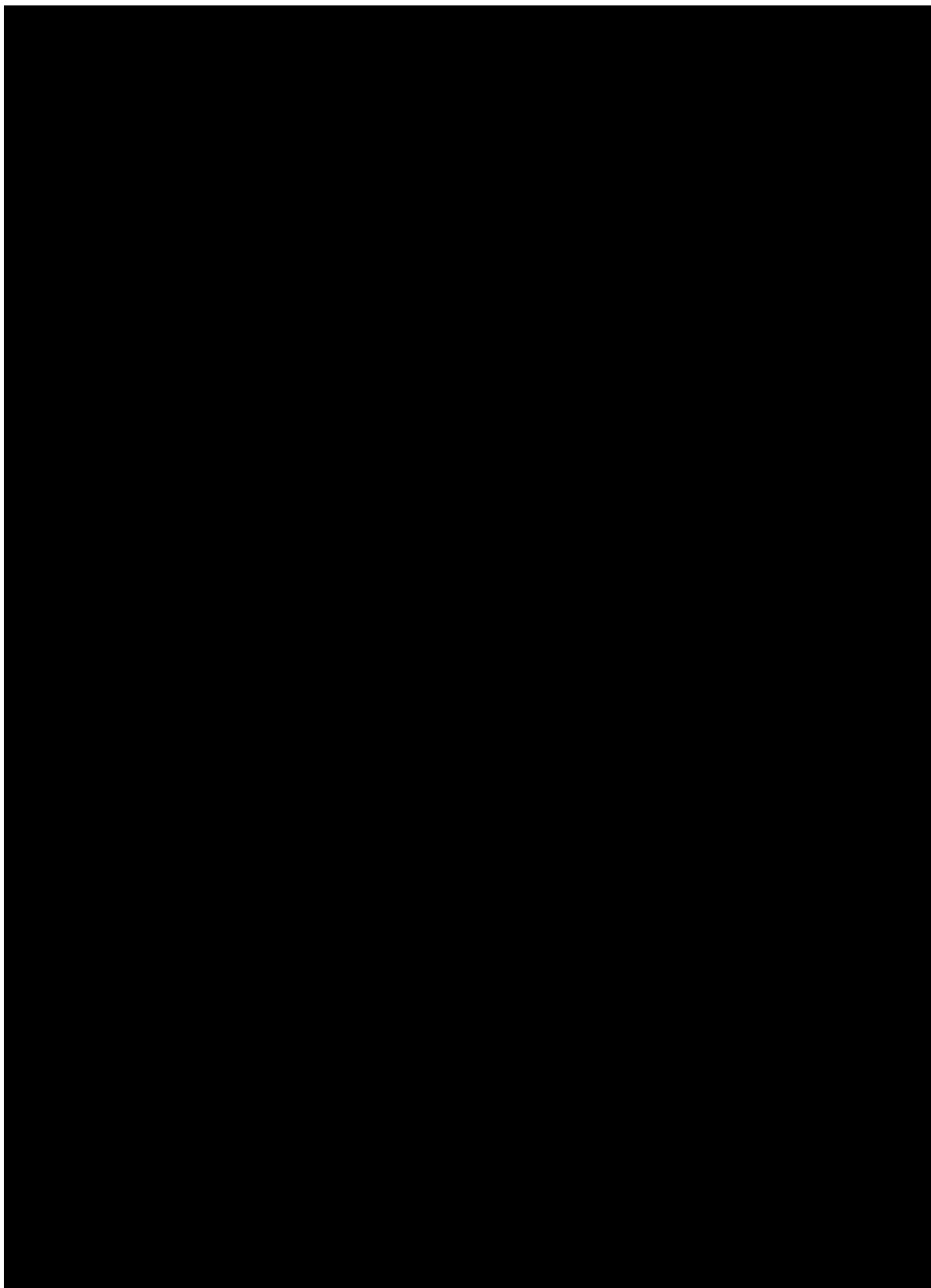
### 8.1. Analiza kosztów-użyteczności

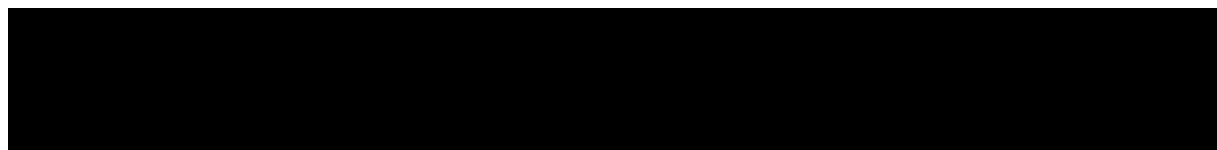
Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS.

**Tabela 29.**

**Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora**





Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 30.**  
**Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku**

## 8.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta<sup>14</sup>. Parametry te określono w rozdziale 7.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych

<sup>14</sup>przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

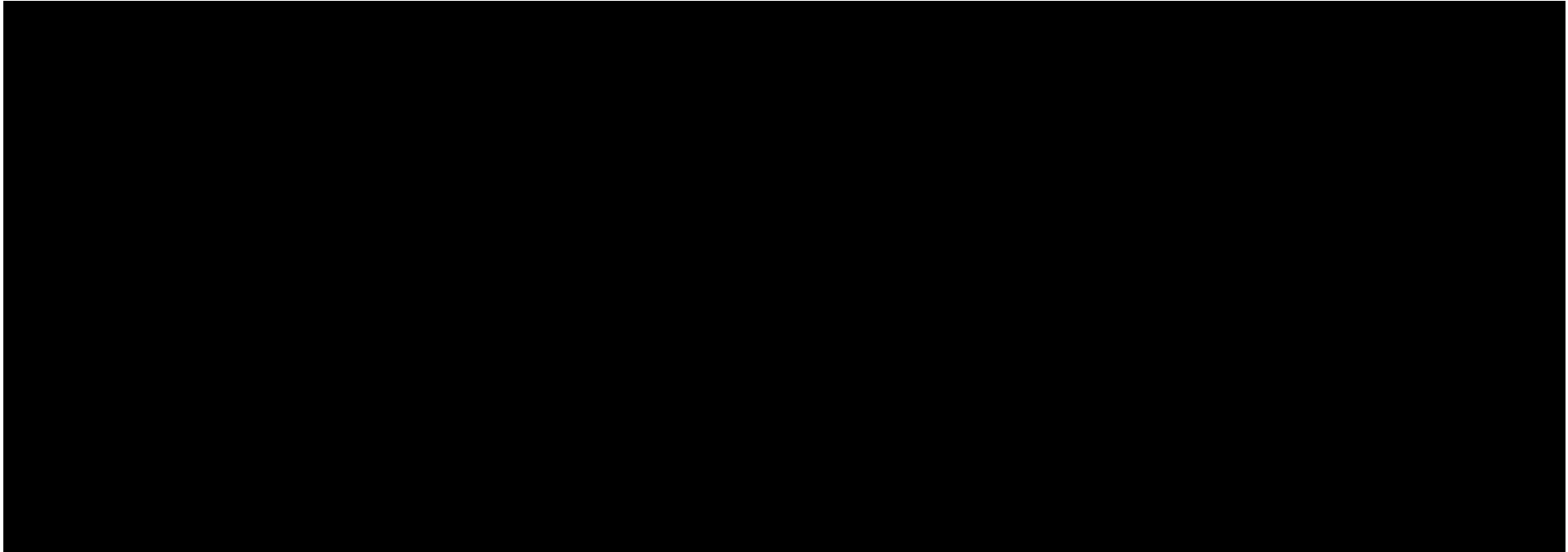
---

scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 7.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.



**Tabela 31.**  
**Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem**



## 9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

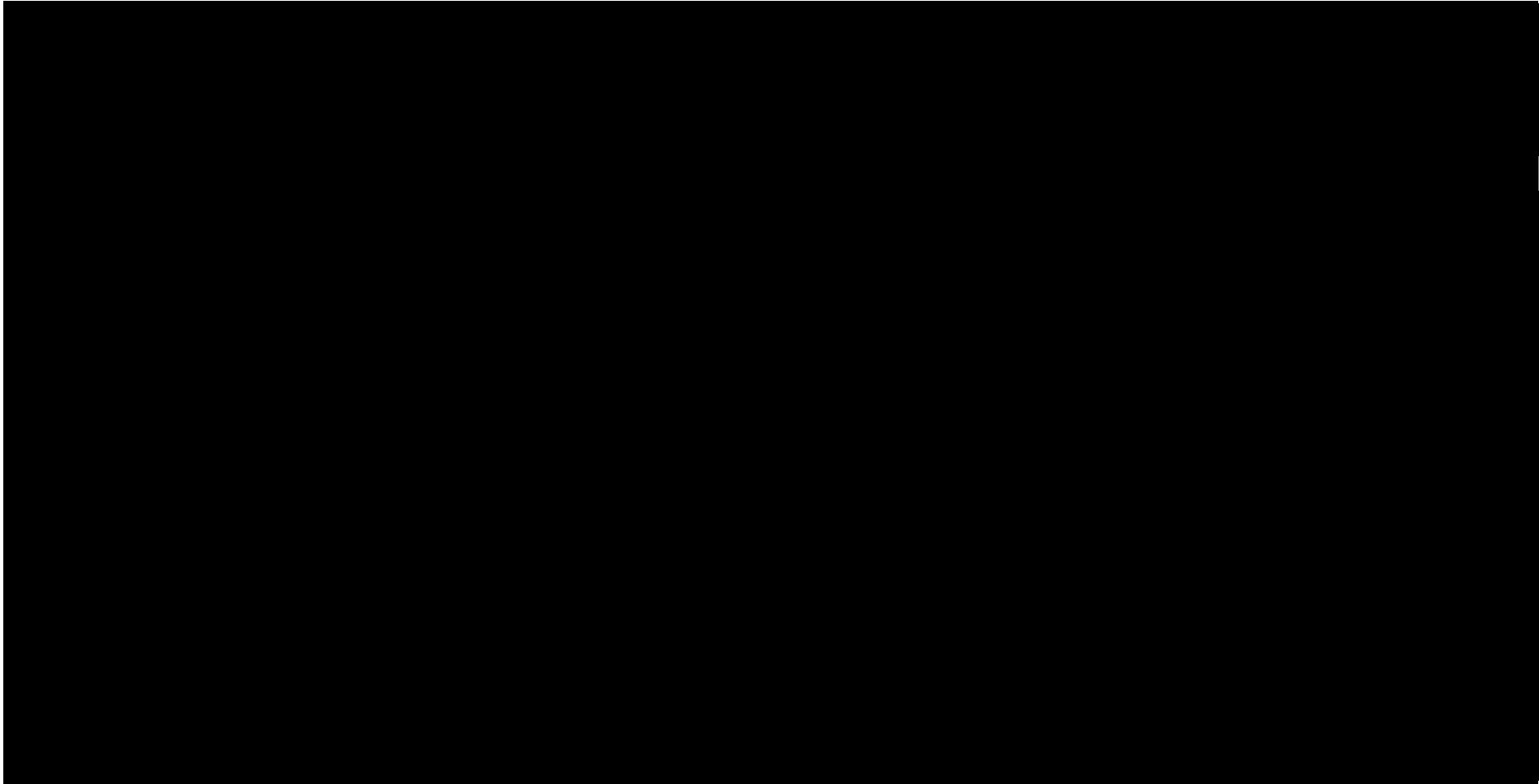
Nie prezentowano wyników analizy wrażliwości w perspektywie wspólnej ze względu na bardzo zbliżone wyniki pomiędzy rozpatrywanymi perspektywami oraz obszerność tabel wynikowych. W arkuszu kalkulacyjnym, który stanowi integralną część wniosku, zawarte są jednak również wyniki dla perspektywy wspólnej.

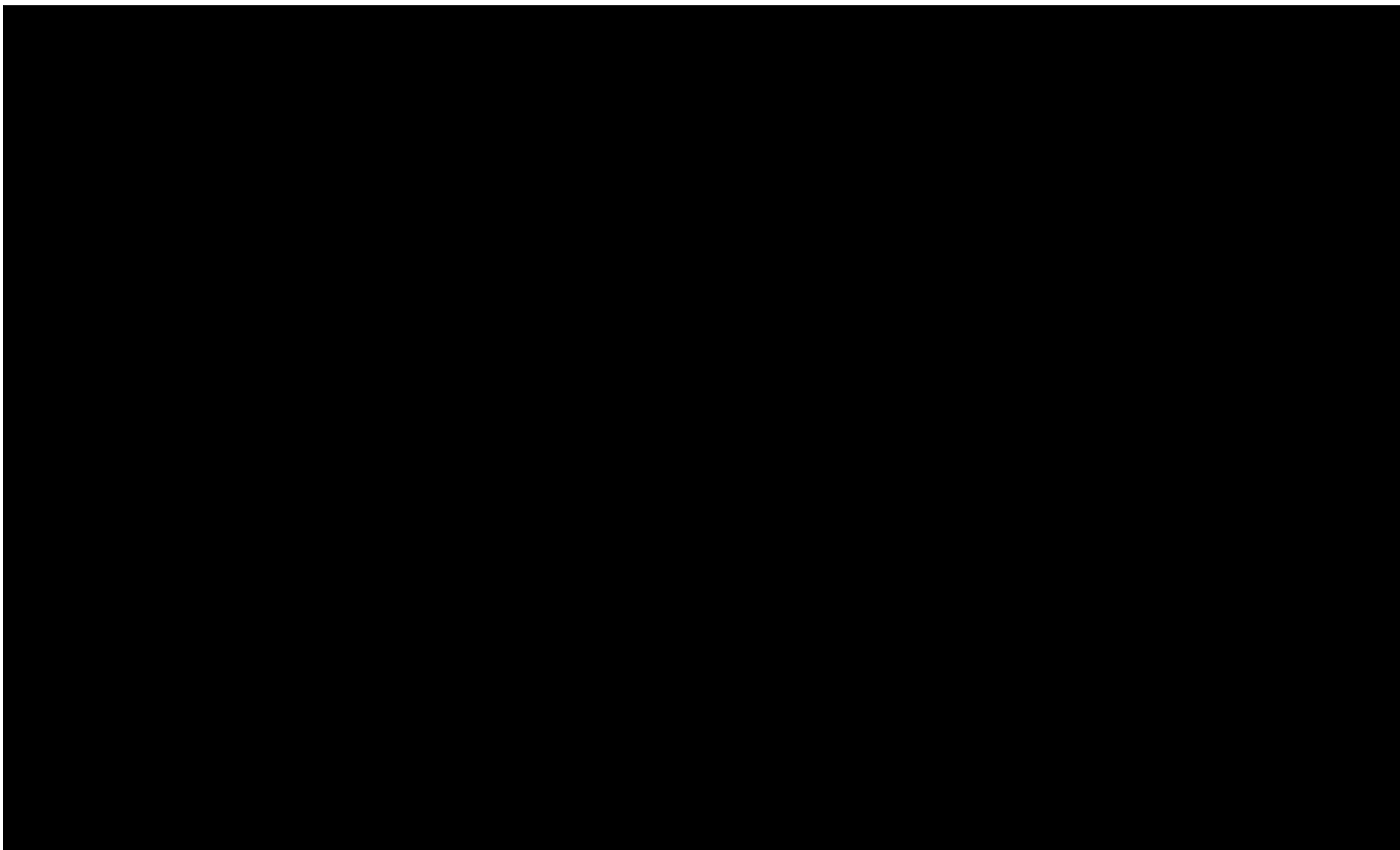
### 9.1. Analiza wartości skrajnych

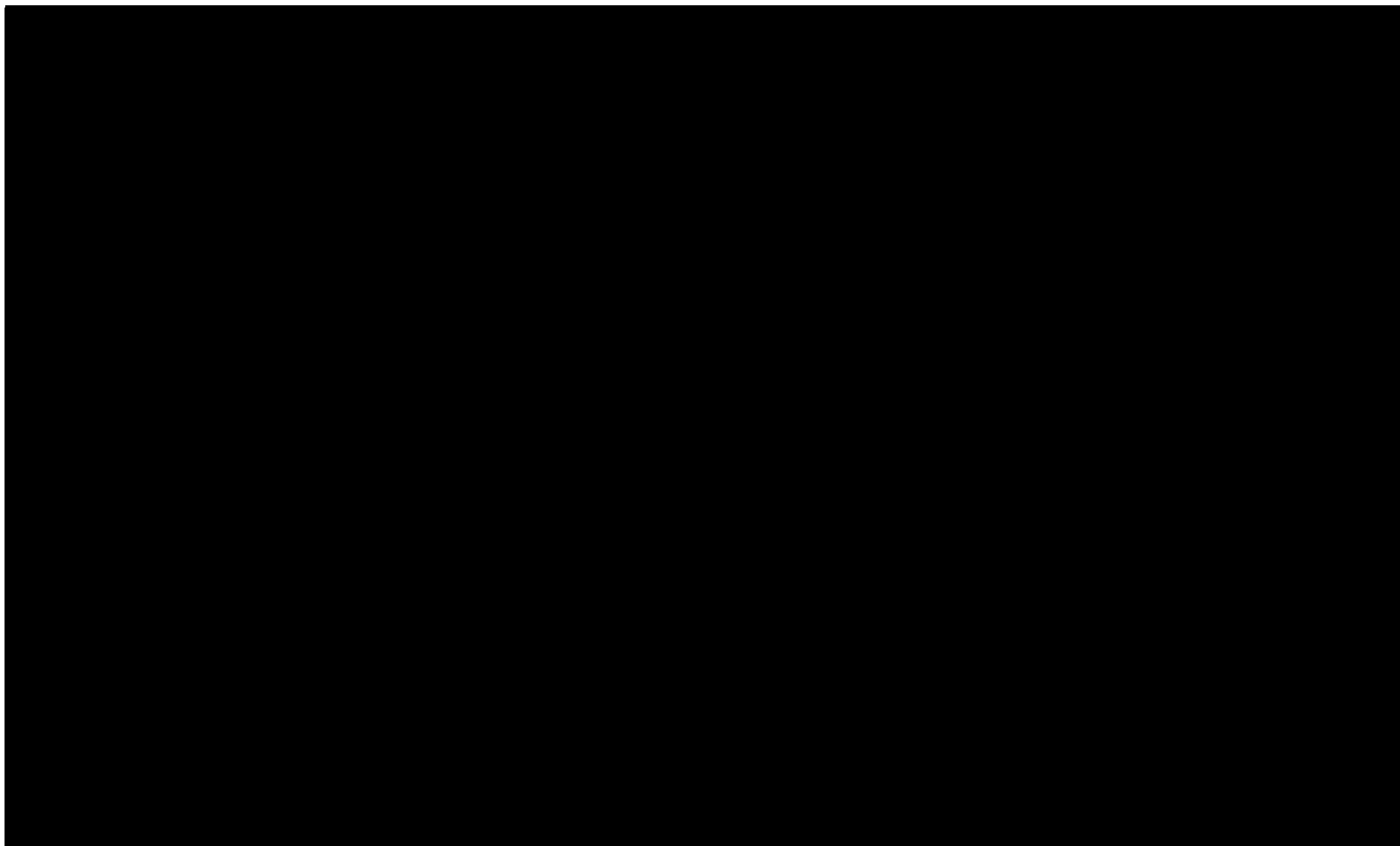
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-żyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

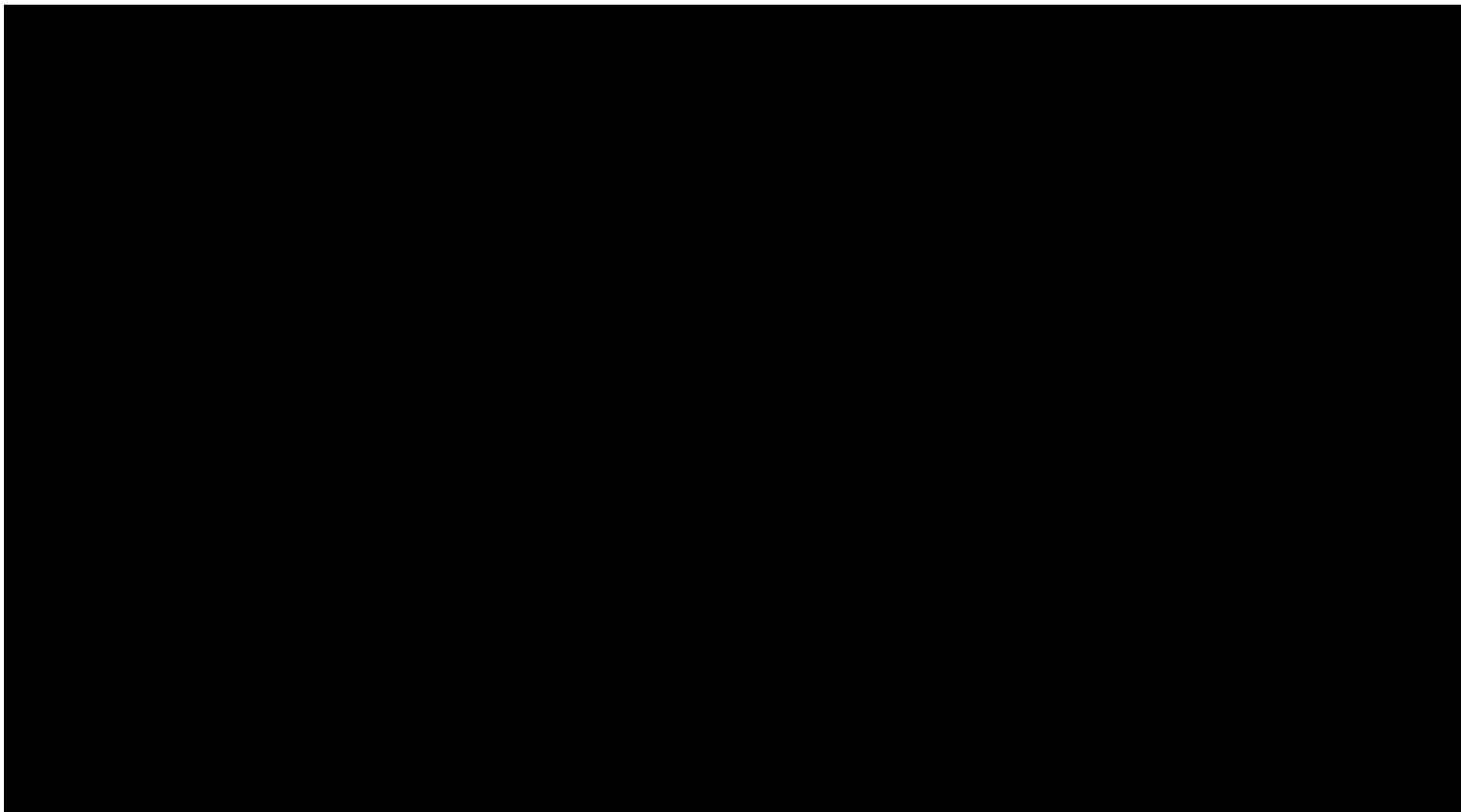
**Tabela 32.**

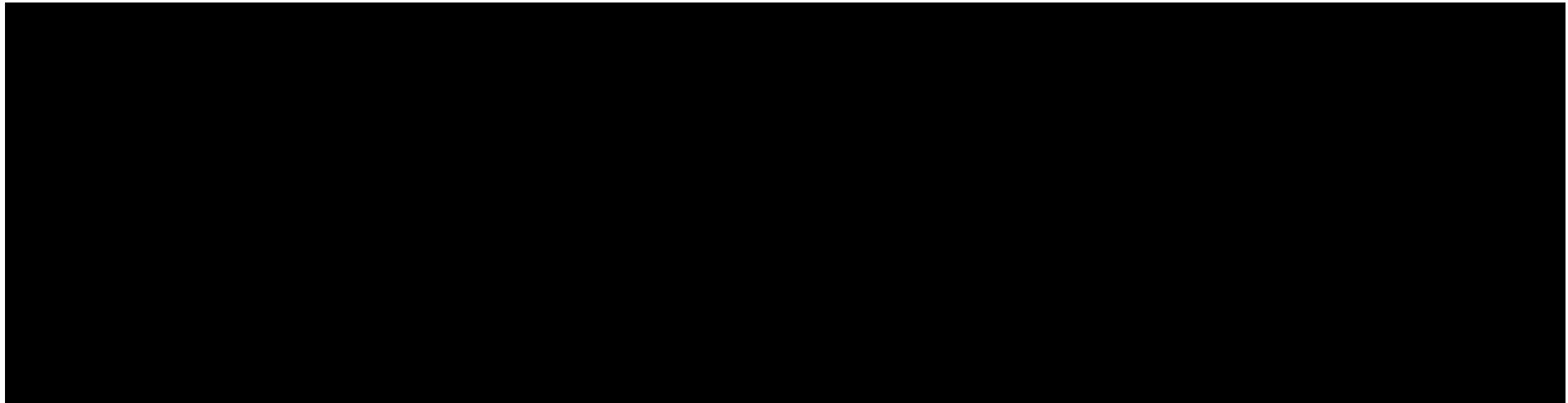
**Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego**



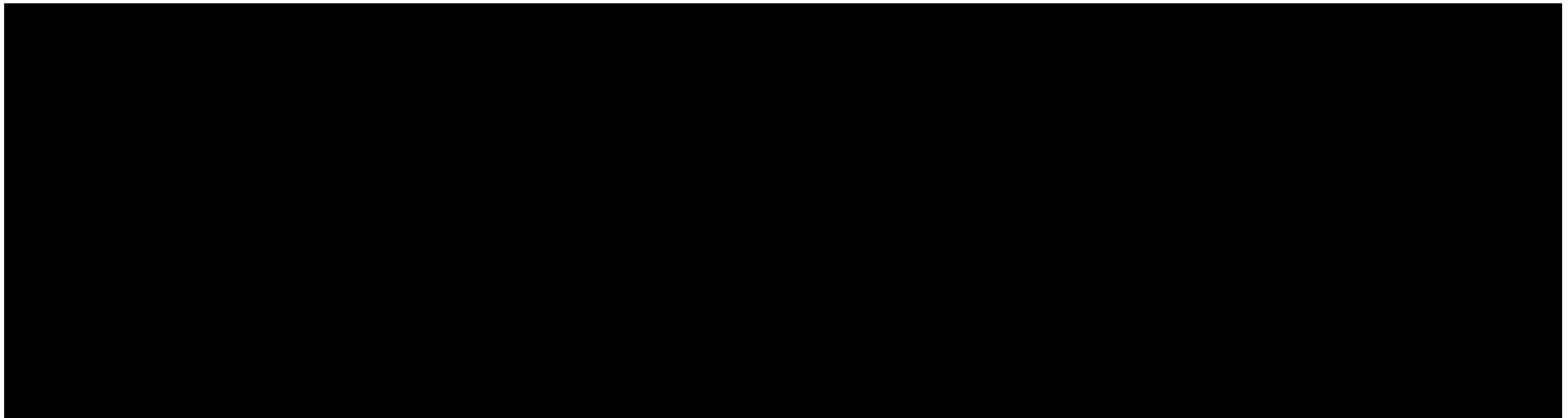


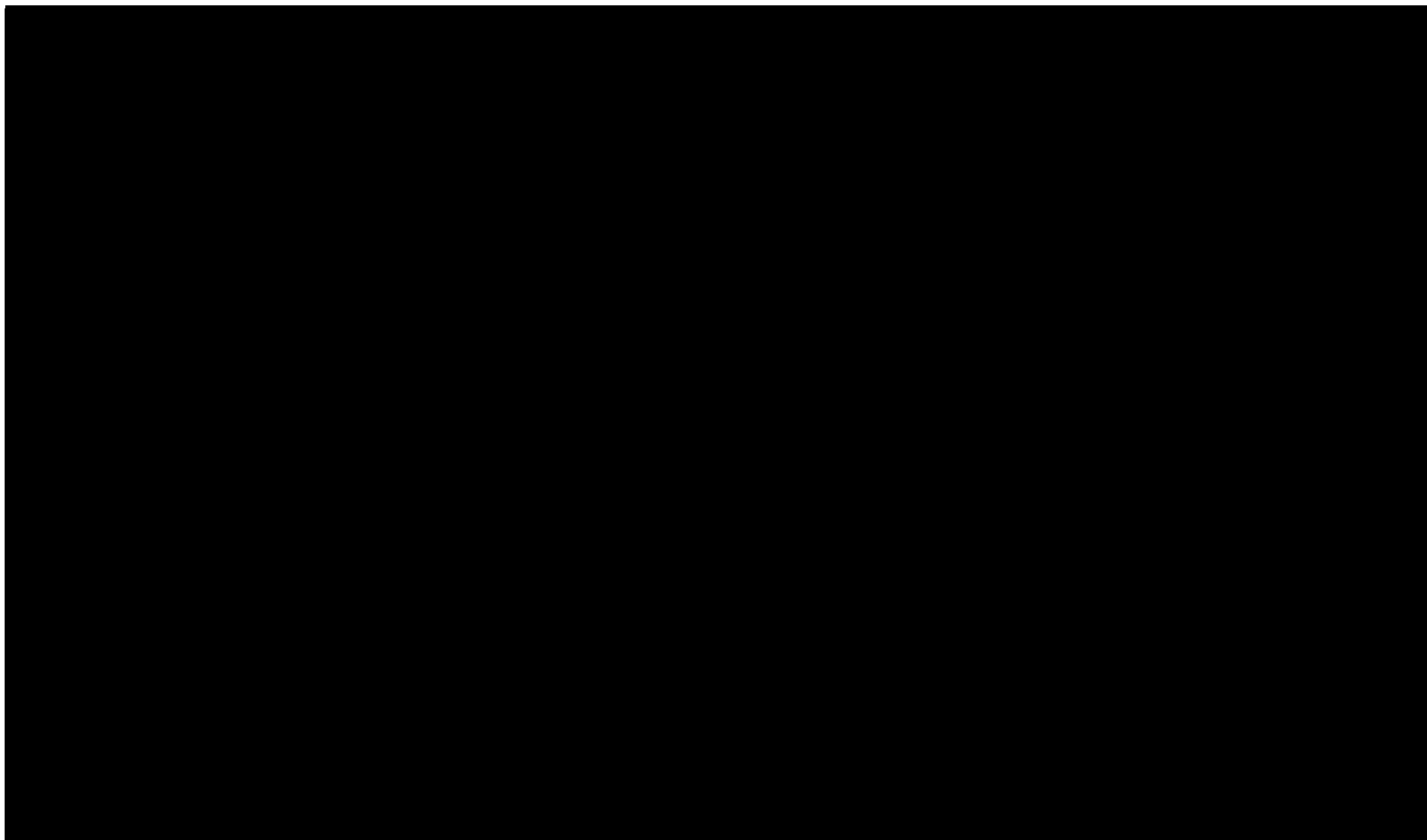




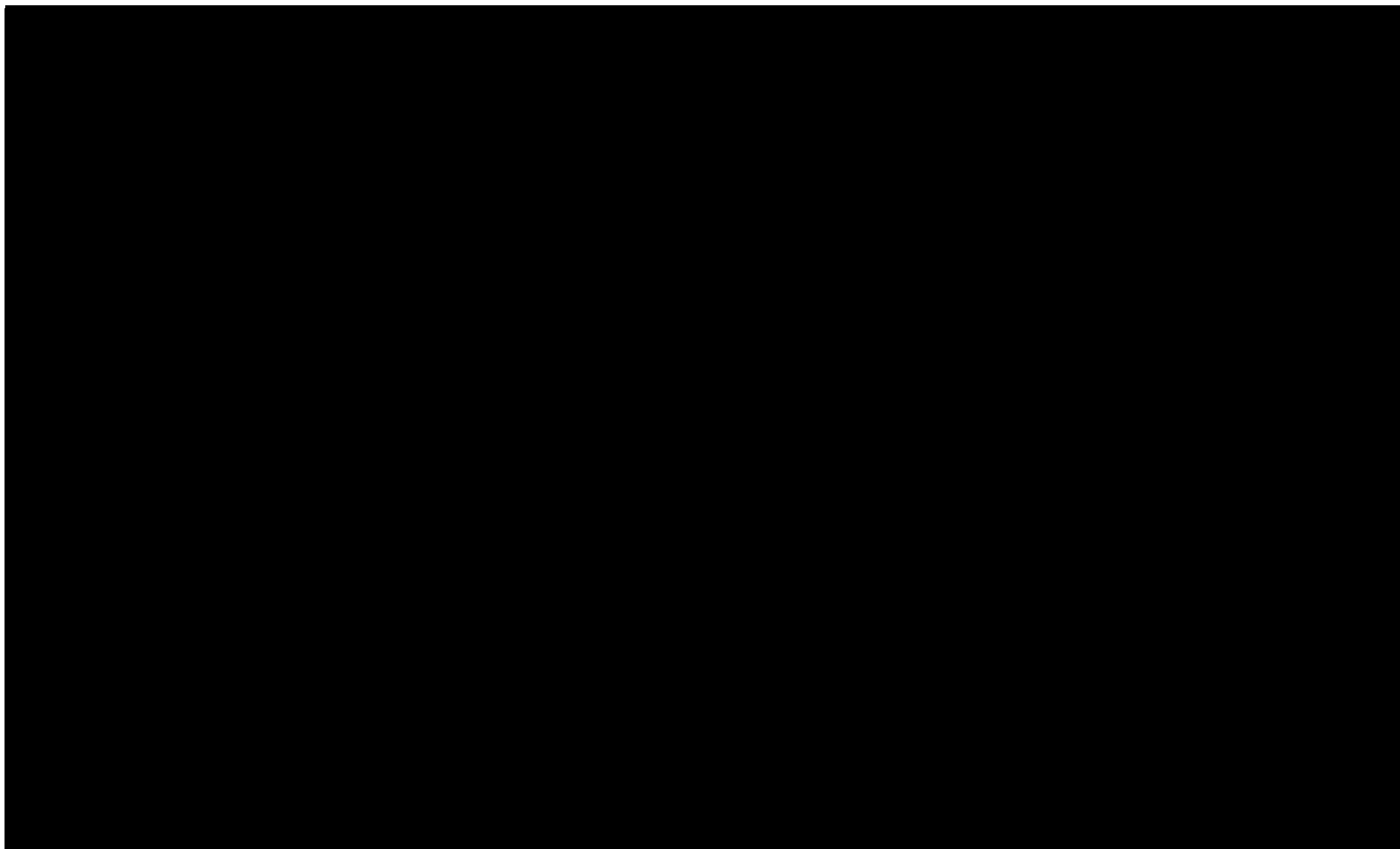


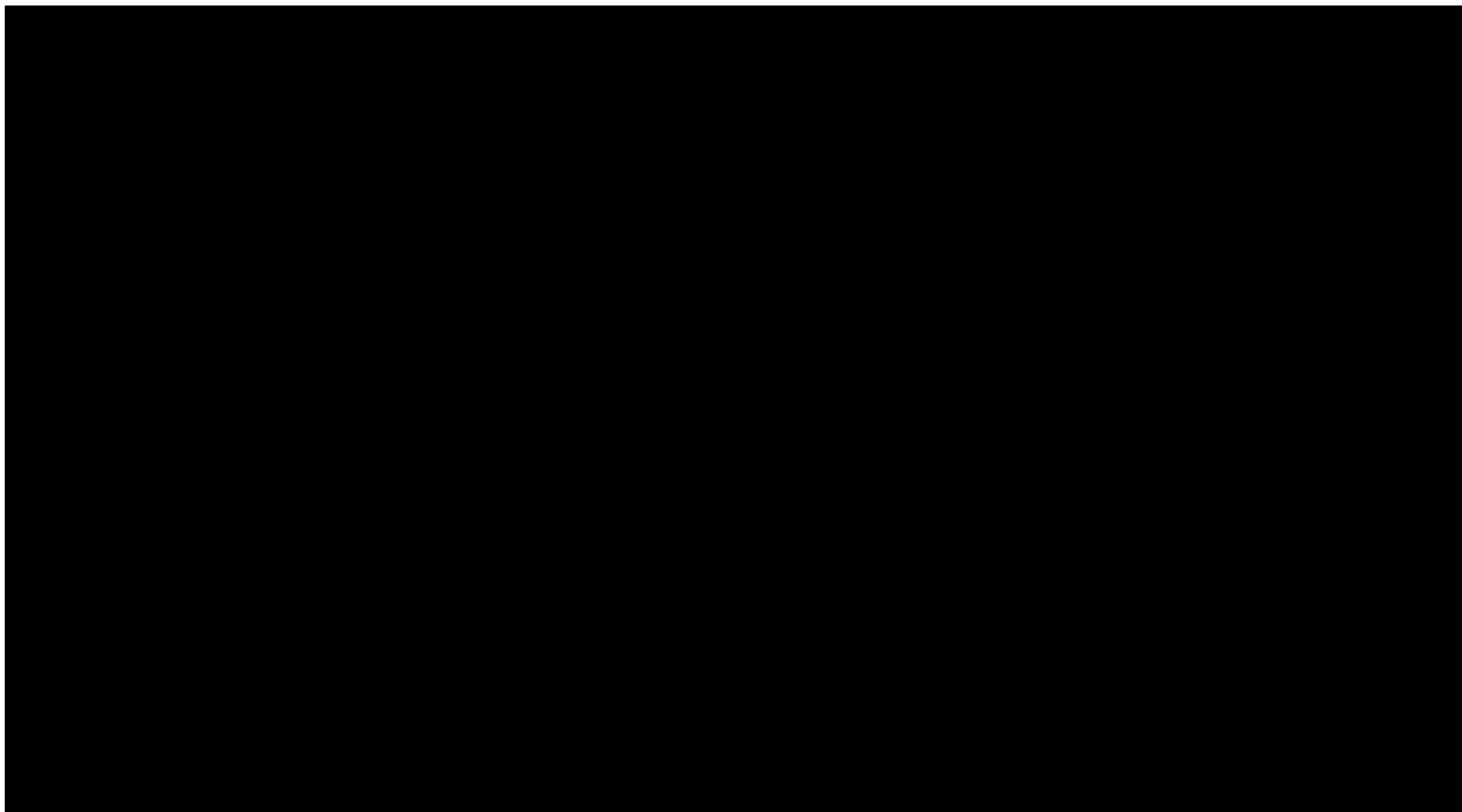
**Tabela 33.**  
**Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego**

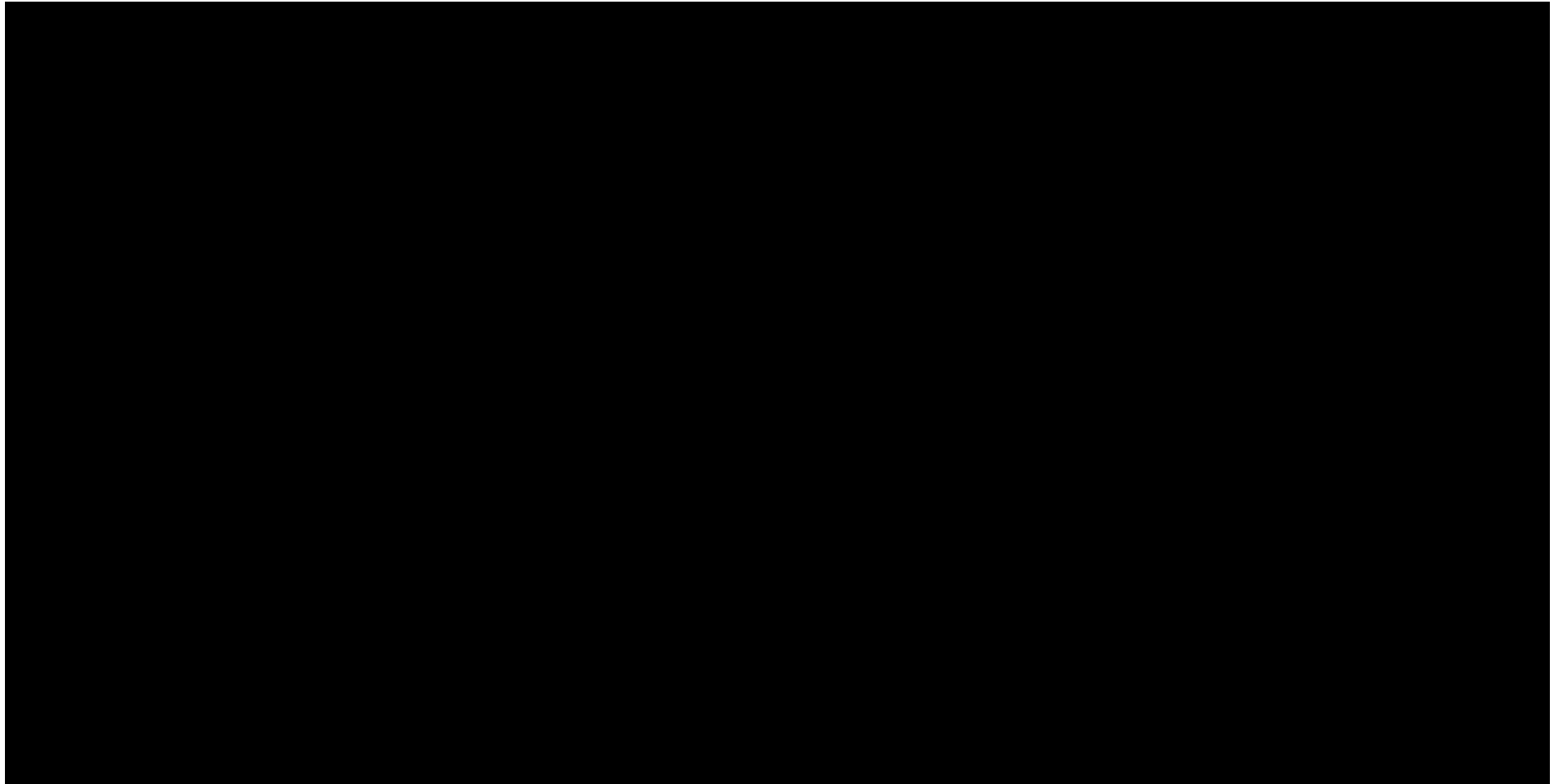










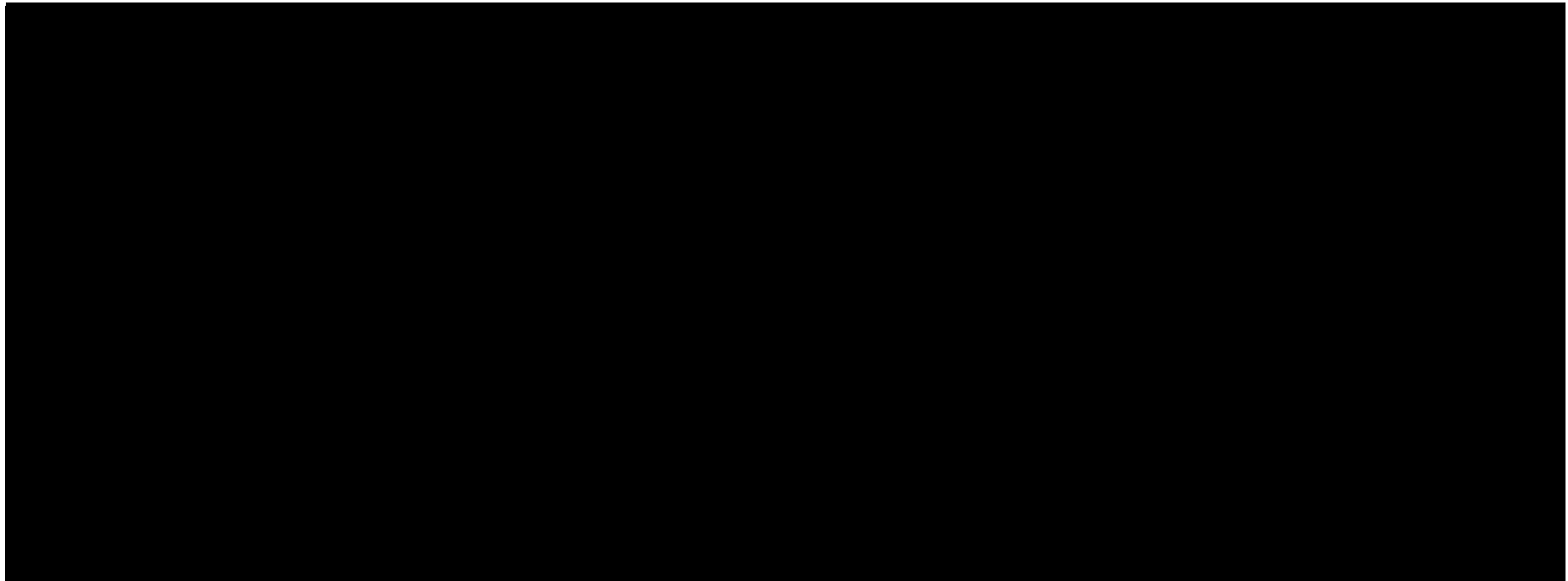


## 9.1. Analiza scenariuszy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie.

**Tabela 34.**

**Wyniki analizy scenariuszy dla porównania – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego**



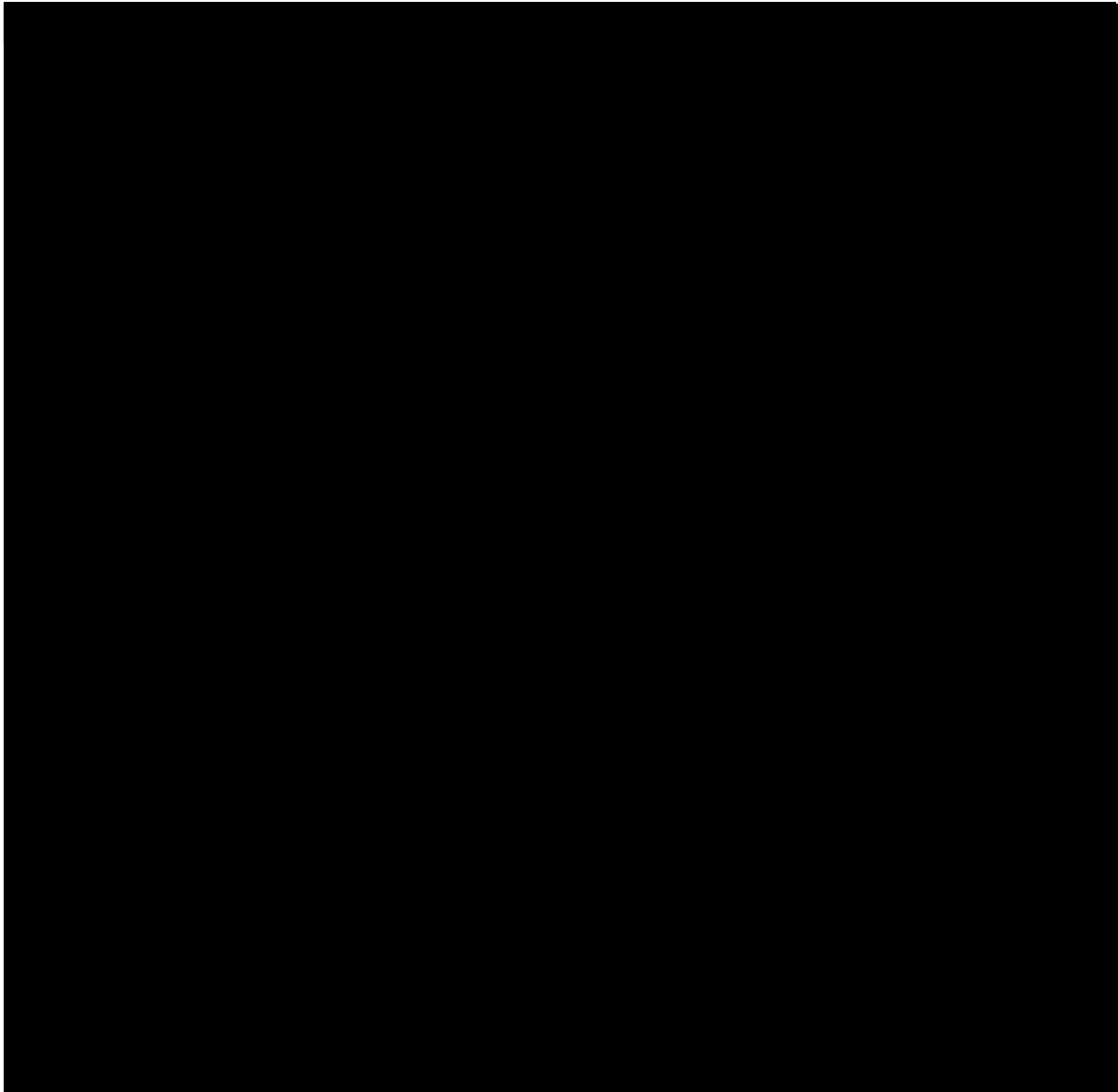


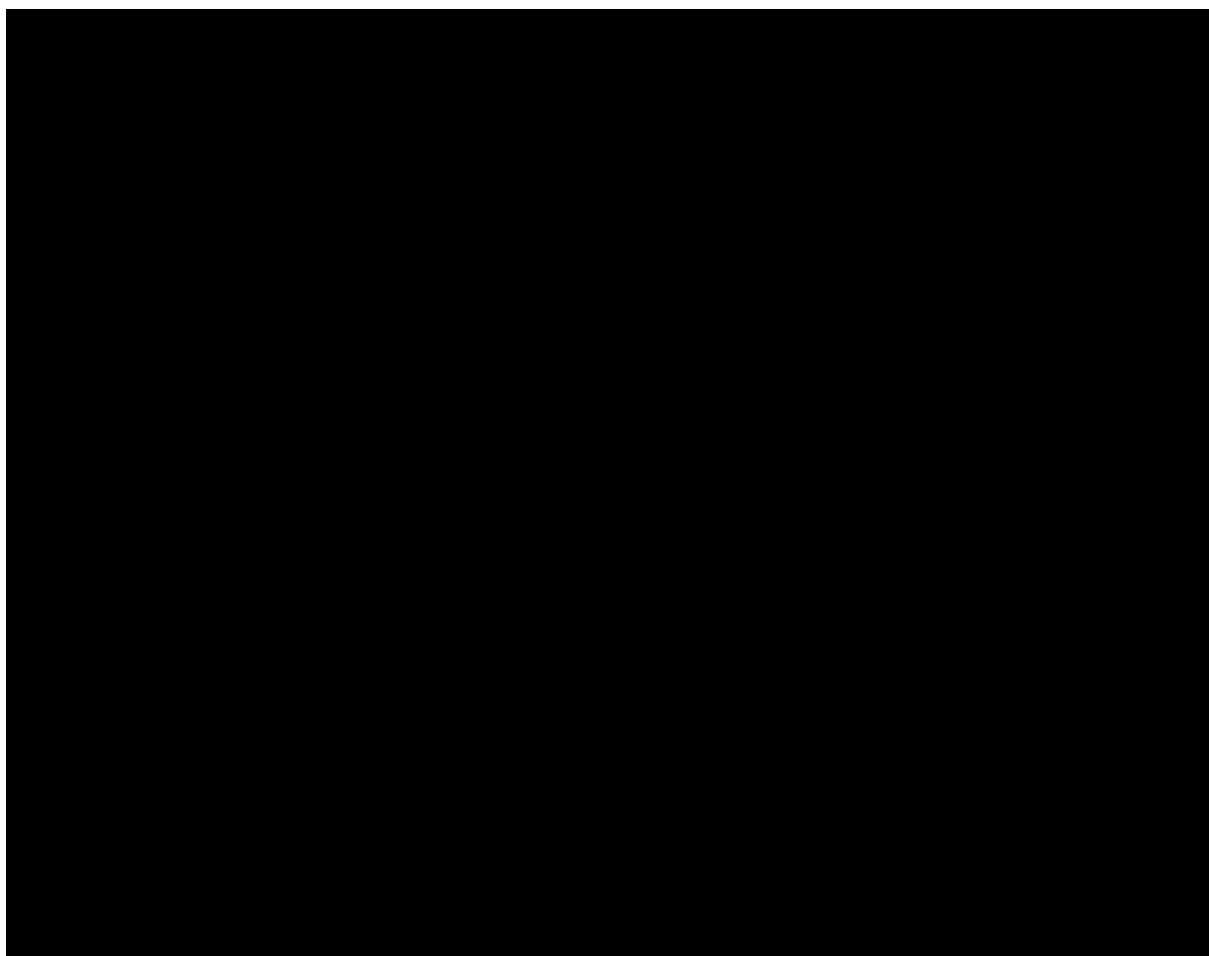
## 10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 36.**  
**Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości**





\*początkowa wartość użyteczności chorych ma wpływ na wartości użyteczności we wszystkich stanach modelu oraz gałęziach drzewa decyzyjnego, które są obliczane jako suma początkowej użyteczności chorych oraz zmiany użyteczności względem wartości początkowej dla danego stanu. Wyjątek stanowi użyteczność dotycząca stanu choroby niekontrolowanej, która jest w AWW obliczana jako minimum użyteczności początkowej oraz użyteczności w stanie choroby niedostatecznie kontrolowanej, zgodnie z analizą podstawową

\*\*odchylenie standardowe przedstawionej użyteczności dotyczy zmiany użyteczności względem wartości początkowej.

\*\*\*wartości dla 24. / 52. tygodnia. Zmiana użyteczności względem wartości początkowej dla danego stanu jest obliczona w AWW jako średnia arytmetyczna z wylosowanych wartości dla tygodni 24. i 52. Następnie, do wartości dodawana jest początkowa wartość użyteczności, zgodnie z (\*)

^Ze względu na brak informacji o parametrach zmienności przyjęto arbitralnie wartość SE

Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu beta. Rozkład ten wykorzystuje parametry alfa oraz beta (parametry kształtu), które zostały obliczone w oparciu o średnią i błąd standardowy bądź liczebności badanych zdarzeń w odniesieniu do całej populacji.

Wartości przyjmowane przez zmienne modelowano także przy użyciu rozkładu normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład

normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz błąd standardowy lub odchylenie standardowe.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

## 10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora w perspektywie płatnika publicznego, w wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zestawiono w poniższych tabelach.

Ze względu na zbliżone wyniki analizy w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej, w niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie wyniki z uwzględnieniem perspektywy płatnika publicznego. W arkuszu kalkulacyjnym, który stanowi integralną część wniosku, istnieje możliwość przeprowadzenia wielokierunkowej analizy wrażliwości również w perspektywie wspólnej.

### Tabela 37.

**Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego**

### Tabela 38.

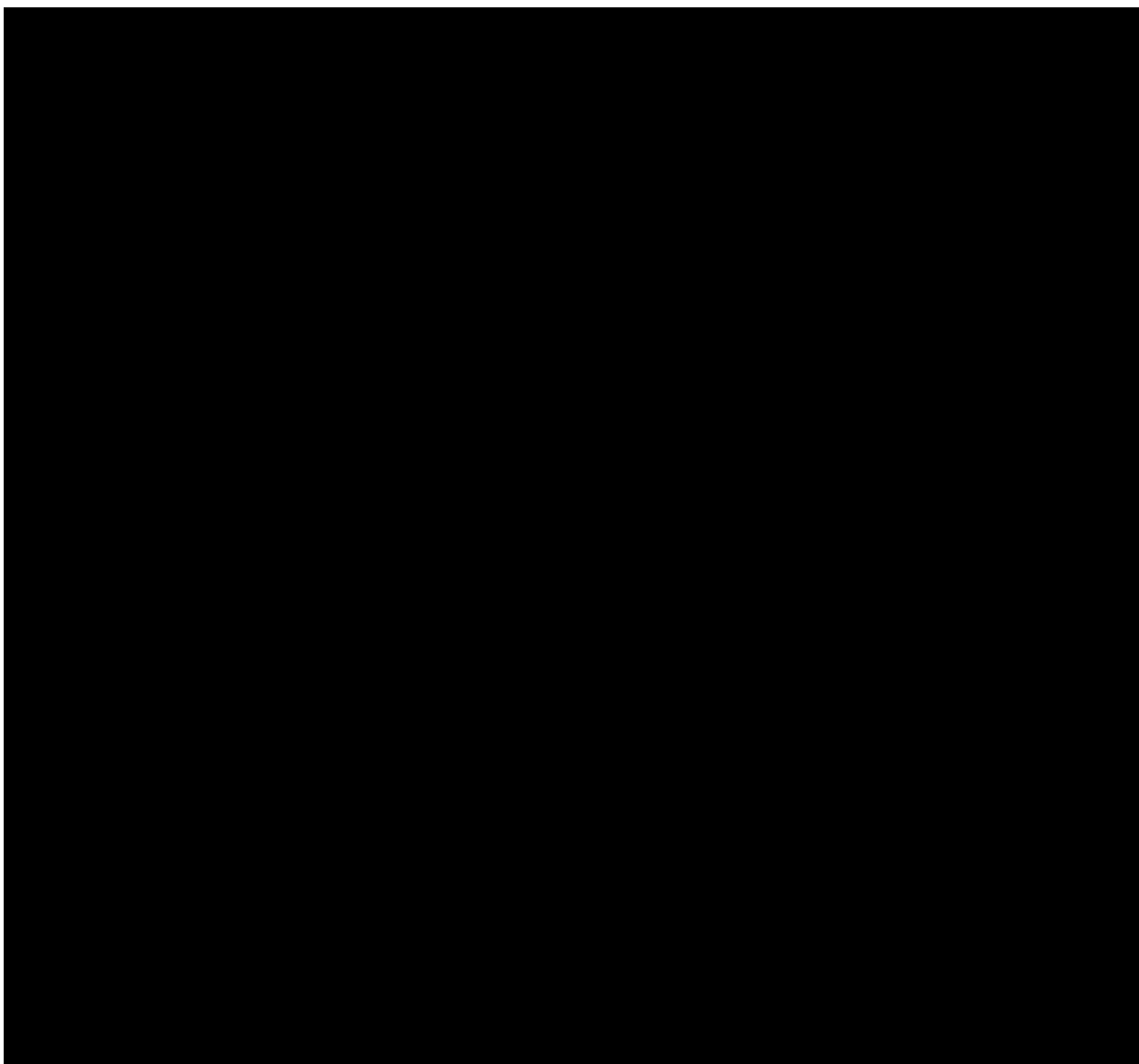
**Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego**



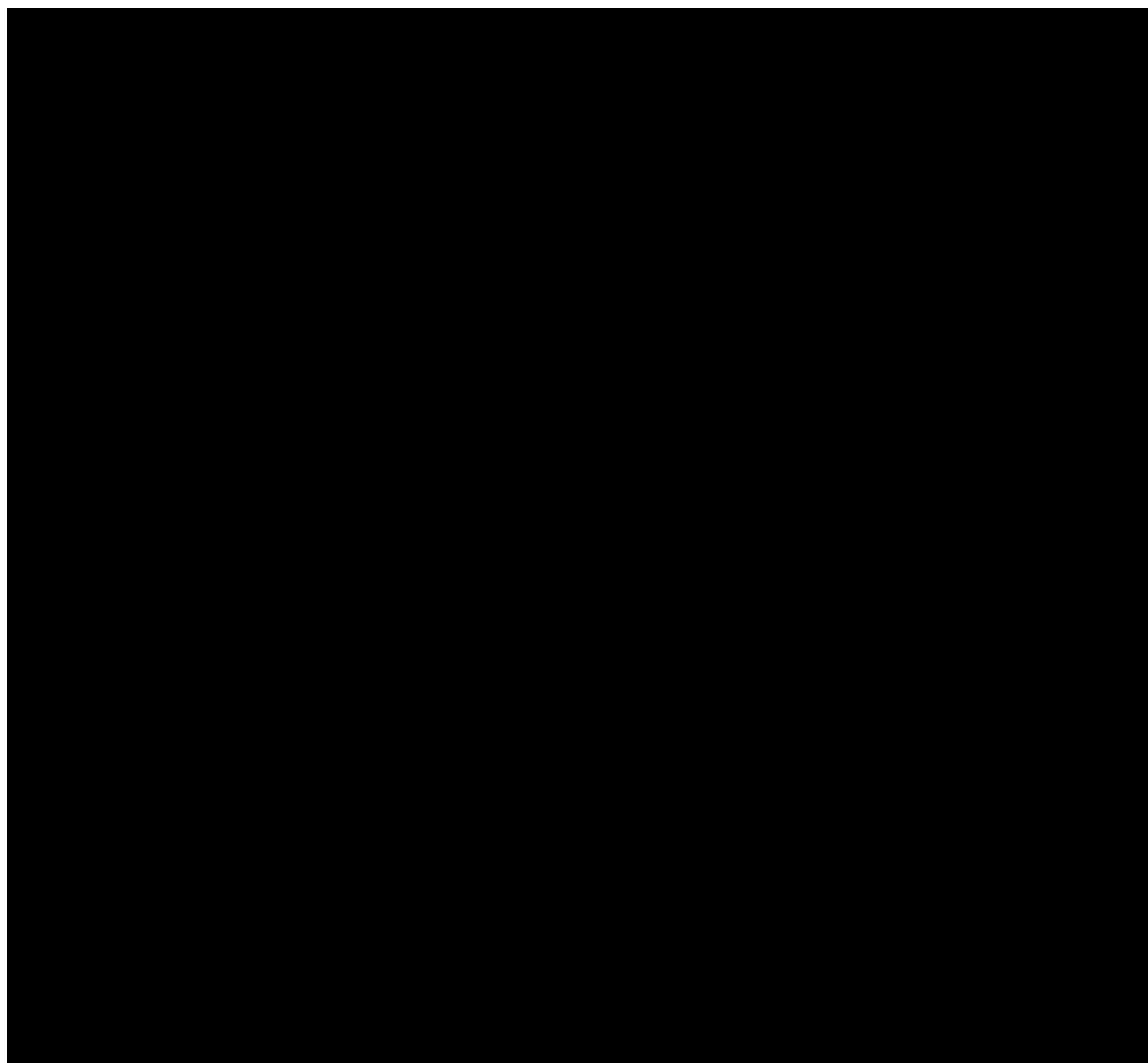
## 10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości wykonanej dla 1 000 symulacji – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

**Rysunek 4.**  
**Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego**

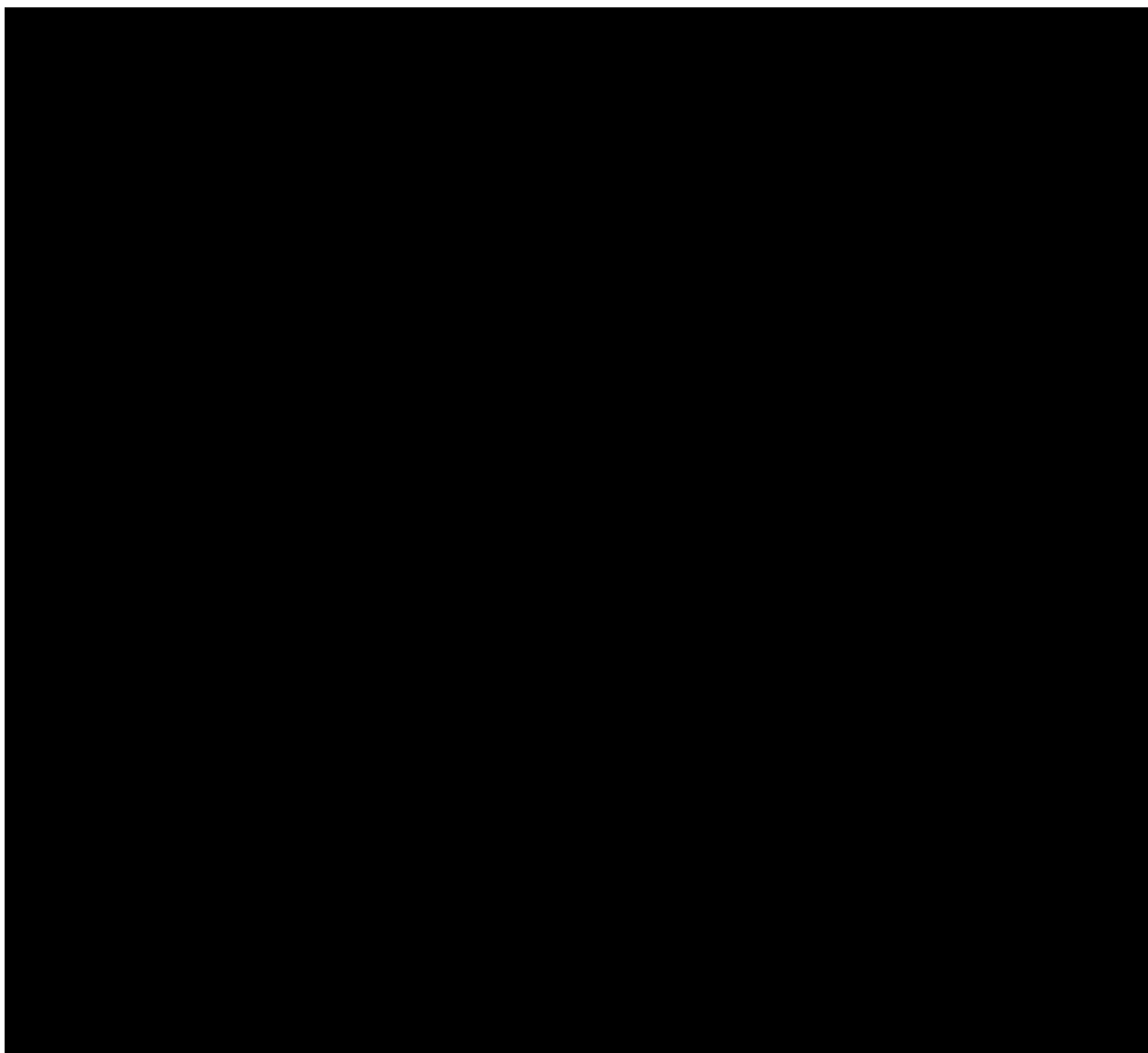


**Rysunek 5.**  
**Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego**



Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo

**Rysunek 6.**  
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego



**Rysunek 7.**  
**Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego**

## 11. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

### 11.1. Walidacja wewnętrzna

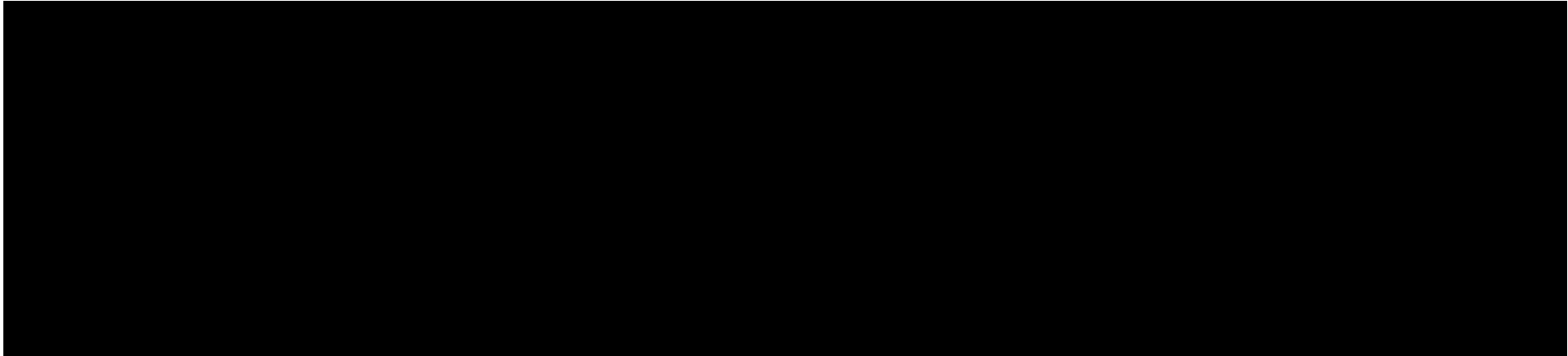
W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości

---

kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 39.**  
**Wyniki walidacji wewnętrznej w perspektywie płatnika publicznego, w wariacie z RSS**



W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

- ⊕ odsetek chorych odpowiadających, bez uwzględniania śmierci (drzewo decyzyjne) + odsetek chorych bez odpowiedzi, bez uwzględniania śmierci (drzewo decyzyjne) + odsetek chorych w stanie choroby kontrolowanej, bez uwzględniania śmierci + odsetek chorych w stanie choroby niedostatecznie kontrolowanej, bez uwzględniania śmierci + odsetek chorych w stanie choroby kontrolowanej po operacji, bez uwzględniania śmierci + odsetek chorych w stanie choroby niekontrolowanej, bez uwzględniania śmierci = 1;
- ⊕ odsetek chorych odpowiadających (drzewo decyzyjne) + odsetek chorych bez odpowiedzi (drzewo decyzyjne) + odsetek chorych w stanie choroby kontrolowanej + odsetek chorych w stanie choroby niedostatecznie kontrolowanej + odsetek chorych w stanie choroby kontrolowanej po operacji + odsetek chorych w stanie choroby niekontrolowanej + odsetek zgonów = 1;

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

## 11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 1 analizę ekonomiczną [De Corso 2022], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki przedstawiono w rozdziale dyskusji [Rozdział 14].

## 11.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Aktualnie nie są dostępne wyniki długoterminowych badań do oceny skuteczności dłuższego stosowania leku Dupixent®. Przy czym warto zaznaczyć, że dostępne badania, wykorzystane w niniejszym modelowaniu obejmują fazę przedłużenia (uwzględniając dane z rocznego czasu



obserwacji). Dodatkowa weryfikacja długotrwałego stosowania leku, jego skuteczności, bezpieczeństwa i wpływu na jakość życia chorych możliwa będzie po zakończeniu dwóch badań, które aktualnie są w fazie rekrutacji chorych - NCT04959448 oraz NCT05228041.

Możliwa jest jednak częściowa walidacja wyników modelowania związanych z odsetkami wykonywanych operacji oraz kosztów modelowanej terapii.

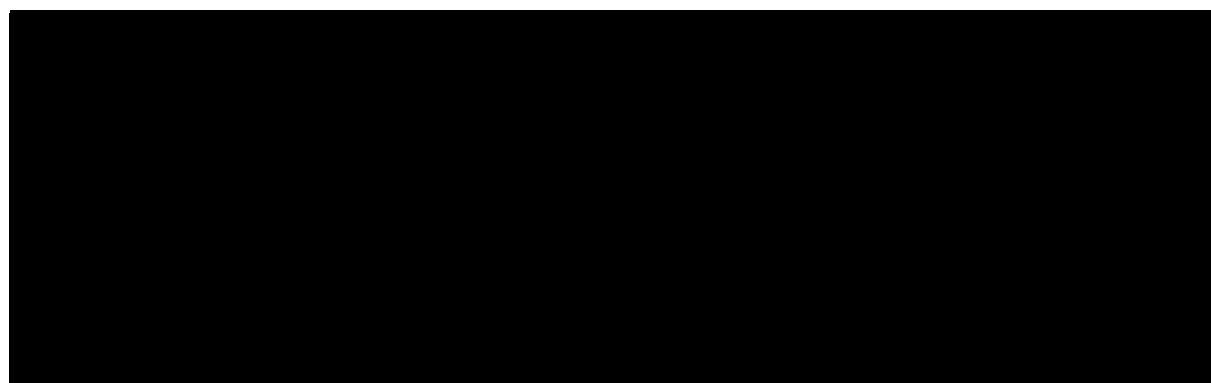
[Redacted content]

**Tabela 40.**  
**Prawdopodobieństwa przebywania chorego w stanach po zabiegu operacyjnym wraz ze skumulowanymi odsetkami zabiegów w kolejnych latach modelowania**

[Redacted table content]

---

15 [Redacted content]



W literaturze można odnaleźć badania wskazujące na długoterminowe odsetki chorych z rewizją zabiegu operacyjnego. Zgodnie z danymi z dużego amerykańskiego badania kohortowego *Smith 2019* długoterminowy odsetek reoperacji wyniósł ok. 29,9% (na 20 lat trwania badania, ze średnim okresem follow-up 9,7 lat), przy czym odsetek reoperacji po wcześniejszych dwóch operacjach wyniósł już zaledwie ok. 3,5% (w całym okresie badania). Także w badaniu *Mendelsohn 2011* wskazano długoterminowe odsetki chorych po operacji rewizyjnej po 10 latach. Odsetki te jednak były zróżnicowane w zależności od rozpatrywanej grupy chorych (19,3% dla 54 chorych z grupy kontrolnej, 43,7% dla 56 chorych z astmą oraz 91% dla 55 chorych z astmą aspirynową AERD (ang. *aspirin-exacerbated respiratory disease*). Oszacowany średni odsetek ok. 51,4% przewyższa oszacowania z modelu, jednak zważyć należy, że badanie *Mendelson 2011* uwzględniało grupę chorych ze zróżnicowanymi wskazaniami.

Skumulowany odsetek zabiegów operacyjnych po 10 latach jest nieznacznie niższy niż wskazania z badania *Smith 2019* oraz bardzo bliski odsetkom wskazywanym dla grupy kontrolnej w badaniu *Mendelsohn 2011*. W niniejszym modelowaniu również uwzględniono częściowo chorych z astmą, jednak w badaniu *Mendelsohn 2011* odsetki rozdzielone są na konkretne wskazania, niemożliwe jest więc bezpośrednio przyrównywanie. Ponadto, walidacja opisywana powyżej przeprowadzona została w uproszczony sposób, by pokazać orientacyjny odsetek modelowanych zabiegów. Wskazywane odsetki są zbliżone, mogą więc służyć za potwierdzenie poprawności przeprowadzonego modelowania.

Ponadto w ramach walidacji zewnętrznej wykonano walidację wysokości kosztów leczenia w rozważanej jednostce chorobowej. Uzyskane w niniejszej analizie ekonomicznej oszacowania kosztów rocznych w ramieniu komparatora zostały porównane z danymi literaturowymi.

Autorzy publikacji *Raciborski 2021* przeanalizowali dane NFZ na temat leczenia chorych z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, wskazując zarówno

chorobowość analizowanej jednostki, jak i koszty jej leczenia w polskich warunkach klinicznych. Zgodnie z przedstawionymi w badaniu oszacowaniami koszt leczenia chorych przypadający na pacjenta to średnio 568,91 PLN (260,10 – 1 122,31 PLN) rocznie (biorąc pod uwagę zarówno koszty hospitalizacji, jak i koszty ambulatoryjne). Modelowanie niniejszej analizy w ramieniu komparatora wskazuje na roczne koszty terapii na poziomie [REDACTED] przy uwzględnieniu kosztów leczenia w stanach i kosztów działań niepożądanych (bez uwzględnienia kosztów terapii BSC) oraz jedynie koszty leczenia w stanach na poziomie [REDACTED] [REDACTED]<sup>16</sup>. Wskazane w publikacji *Raciborski 2021* koszty odnoszą się do danych z 2018 r., mogą więc być nieznacznie niższe od modelowanych w niniejszej analizie. Zaznaczyć jednak należy, że wskazane wartości znajdują się w przedziale wskazanym w publikacji. Można więc wnioskować o poprawności przyjętych kosztów modelowania dla leczenia BSC.

Wyniki przedstawionych publikacji wskazują na poprawność przeprowadzonego modelowania.

## 12. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Część uwzględnionych danych, zwłaszcza na etapie struktury drzewa decyzyjnego oparta jest przede wszystkim na danych z badań *SINUS*. Natomiast na poziomie modelu Markowa, ze względu na brak danych długoterminowych, uwzględniono parametry z literatury. Konieczne przy tym jednak było przyjęcie szeregu założeń w odniesieniu do kolejnych lat analizy, które łączą się z pewną niepewnością (np. założenie stałego rocznego prawdopodobieństwa rozwoju niekontrolowanej choroby do końca rozpatrywanego horyzontu, czy stałe odsetki kolejnych operacji w kolejnych latach analizy). Aby zminimalizować niepewności wynikające z potrzeby ekstrapolacji danych bądź braku danych długoterminowych wykonano kilka dodatkowych wariantów analiz z uwzględnieniem wartości skrajnych, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

W niniejszej analizie strukturę modelu oparto na modelu dostarczonym od Wnioskodawcy uwzględniając dane dotyczące skuteczności analizowanych terapii na podstawie danych jednostkowych z badań *SINUS*. Zmienione zapisy *Programu lekowego* dotyczące kryteriów

---

<sup>16</sup>Oszacowane koszty roczne estymowano biorąc pod uwagę całkowite koszty leczenia naliczone w całym horyzoncie czasowym przez liczbę lat horyzontu czasowego - 50 lat

wyłaczenia związane z oceną skuteczności leczenia odnoszą się do 4 elementów, tj. dwóch ocen NPS oraz SNOT, wedle których określana jest odpowiedź w modelowaniu ekonomicznym oraz dodatkowo dwóch kryteriów redukcji zapotrzebowania na glikokortykosteroidy ustrojowe oraz zmniejszenie wpływu chorób współistniejących. Nieuwzględnienie dwóch wskazywanych kryteriów stanowi pewne ograniczenie, nie powinno mieć jednak znaczącego wpływu na wyniki analizy, gdyż niewielka ilość chorych odpowiadających na leczenie zgodnie z badaniami *SINUS* musiała zastosować GKS ogólnoustrojowe, a część z pacjentów, którzy mają choroby współistniejące odniesie korzyści z leczenia lekiem, który jest stosowany również w leczeniu innych chorób zapalnych typu 2.

Ze względu na wybór populacji docelowej ograniczonej dodatkowymi zapisami związanymi z liczbą wykonanych wcześniej operacji, część ze szczegółowych danych uwzględnionych w modelowaniu oparta jest na danych z *Badania rynku CRSwNP*. W *Analizie klinicznej* dowiedziono jednak skuteczności dupilumabu jako terapii dodanej do BSC w porównaniu z BSC zarówno dla całej rozpatrywanej populacji chorych zgodnej z *ChPL Dupixent®*, jak i w rozważanych podgrupach.

Charakterystyka chorych uwzględnionych w modelowaniu, w odniesieniu do populacji docelowej określającej ilość wcześniejszych zabiegów (lub przeciwwskazania do ich wykonania) jest spójna z zapisami projektu *Programu lekowego*. Dane wejściowe do modelu, jak struktura płci i wieku przyjęto na podstawie badań *SINUS*. Nie uwzględniono danych z polskiej praktyki klinicznej gdyż dane na podstawie *Badania rynku CRSwNP* są bardzo zbliżone do uwzględnionych na podstawie badań *SINUS*. Dodatkowo zachowana jest również spójność ze źródłami pozostałych parametrów charakterystyki chorych włączonych do modelowania (przede wszystkim użytecznością).

Jakość życia w niniejszym modelowaniu oparto o najbardziej wiarygodne źródło, tj. bezpośrednie dane zebrane w badaniach *SINUS*. Wartości uwzględnione na etapie struktury drzewa decyzyjnego uwzględniono bezpośrednio z badań klinicznych, natomiast w strukturze modelu Markowa użyteczności oparte zostały o wartości z drzewa decyzyjnego, dane z literatury [Remenschneider 2015] oraz założenia. Dane *Remenschneider 2015* biorą pod uwagę zmianę użyteczności określoną dla całej populacji chorych z CRS z polipami oraz bez polipów (ze względu na brak dostępności danych wyróżnionych dla CRS z polipami nosa). Uwzględnione dane z publikacji oraz przyjęte założenia dotyczące szacowania użyteczności w kolejnych stanach stanowią pewne ograniczenia analizy, jednak ze względu na częściowe oparcie użyteczności w kolejnych stanach o dane z badań *SINUS* oraz fakt, że dane związane

ze zmianami użyteczności po zabiegu operacyjnym, również uwzględniają częściowo chorych z CRS z polipami, nie powinno to wpływać znacząco na wyniki analizy.

W analizie przyjęto zużycie zasobów i kosztów na podstawie zapisów projektowanego Programu lekowego, literatury, odpowiednich zarządzeń oraz założeń. Poczynione założenia związane z wyborem najbardziej adekwatnych kosztów wiążą się z pewną niewielką niepewnością, dlatego też w analizie wrażliwości uwzględniono testowanie wartości skrajnych. Największe ograniczenia w obszarze kosztów stanowi oparcie zużywanych zasobów w trakcie leczenia BSC (w obu ramionach) na podstawie literatury, tj. publikacji *Bhattacharyya 2019*, a zwłaszcza wykorzystanie danych z okresu baseline do modelowania w stanach choroby kontrolowanej, które w publikacji odnoszą się do zasobów zużywanych przed diagnozą choroby. Przyjęte założenie podyktowane było rozwiązaniem konserwatywnym i koniecznością zróżnicowania pomiędzy stanami choroby kontrolowanej oraz choroby niekontrolowanej. Jednak ze względu na niskie odsetki uwzględnionych zasobów oraz oszacowane jednostkowe koszty uwzględnionych świadczeń, ograniczenie to nie powinno mieć istotnego wpływu na wyniki analizy.

W analizie uwzględniono dodatkowo koszty leczenia współistniejącej astmy, przy czym koszty te naliczane są jedynie w wariancie analizy wrażliwości. Ponoszone w leczeniu choroby współistniejącej koszty leczenia (zwłaszcza biologicznego), mogą stanowić istotną składową różniących kosztów leczenia dla porównywanych ramionach. Jednak samo uwzględnienie kosztów leczenia astmy bez korekty użyteczności nie pozwala na dokładne określenie efektu zdrowotnego takiego leczenia, a co za tym idzie ostatecznego wyniku opłacalności stosowania dupilumabu jako terapii dodanej do BSC względem BSC.

## 13. Podsumowanie i wnioski końcowe

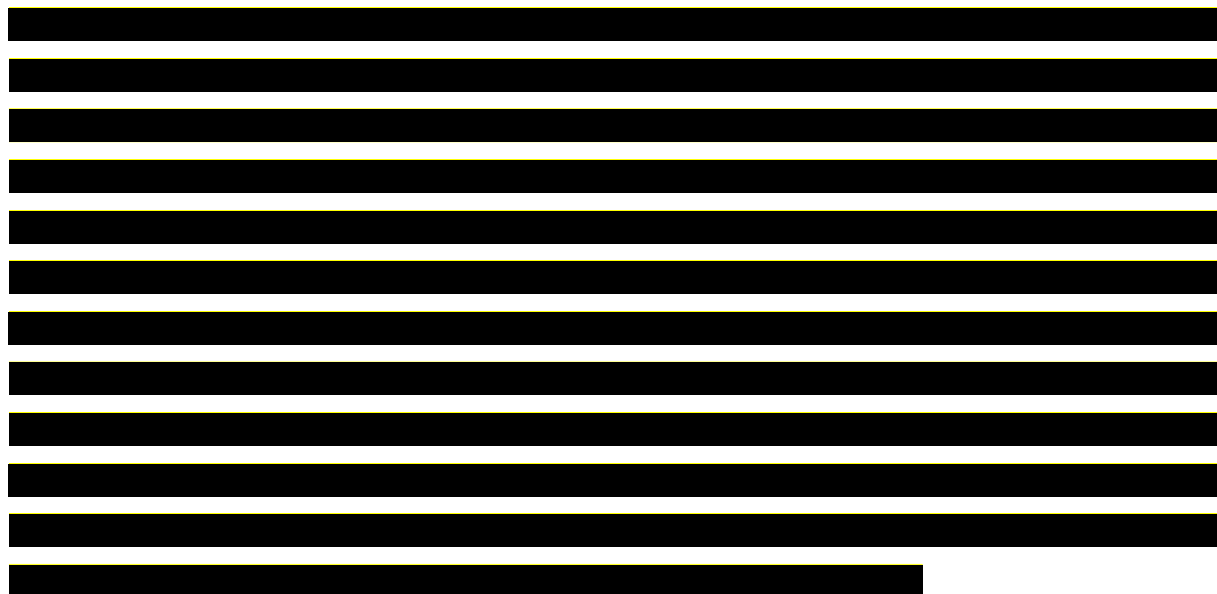
W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania DUP jako terapii dodanej do BSC względem BSC w leczeniu dorosłych chorych na ciężkie, przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, u których:

- ⊗ udokumentowano 2 zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych w wywiadzie lub występują przeciwwskazania do operacji;
- ⊗ występuje brak zadowalającej kontroli choroby mimo stosowania donosowych glikokortykosteroidów i zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, chyba że występują przeciwwskazania do zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych.

W analizie wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano łączony model drzewa decyzyjnego i modelu Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na danych z badań SINUS-24 oraz SINUS-52 dostarczonych przez Wnioskodawcę i/lub odnalezionych w wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Danych DGL, Sprawozdań, Wykazu leków refundowanych, Statystyk NFZ* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym.



## 14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację: *De Corso 2022*.

W publikacji *De Corso 2022* opisywana jest analiza ekonomiczna przedstawiająca porównanie DUP+BSC z BSC z perspektywy płatnika publicznego we Włoszech. Dawkowanie dupilumabu było założone analogicznie do niniejszej analizy, tj. 300 mg raz na 2 tygodnie. Uwzględniona w analizie populacja obejmowała chorych z badań SINUS-24 oraz SINUS-52, przy czym w analizie rozważana była cała populacja chorych z badania (ITT). Kryterium odpowiedzi uwzględnione w analizie *De Corso 2022* jest analogiczne to przedstawionego w niniejszym modelowaniu, tj. obejmuje złożoną ocenę uwzględniającą zmianę wyniku SNOT-22 o  $\geq 8,9$  względem wartości wyjściowej i wyniku NPS o  $\geq 1$  względem wartości wyjściowej. Struktury modelu przedstawionego w niniejszej analizie oraz modelu zawartego w *De Corso 2022* są do siebie bardzo zbliżone. Oba modele bazują na strukturze połączonego drzewa decyzyjnego z częścią modelu Markowa. Oceny skuteczności na leczenie określone są dla tych samych momentów w czasie (24. oraz 52. tygodnia). Strukturalnie różnice uwzględnione są jedynie w obszarze modelu Markowa. W analizie *De Corso 2022* wyodrębniony był oddzielny stan zabiegu operacyjnego. W rozpatrywanym w niniejszej analizie modelu globalnym, który stanowi modyfikację przedstawionego w publikacji *De Corso 2022* uproszczono strukturę stanów w modelu Markowa, uwzględniając zabieg operacyjny nie jako oddzielny stan a jako możliwą terapię ratunkową dostępną na pewnym etapie leczenia, której koszt doliczany jest do odpowiedniego stanu zdrowia (choroby kontrolowanej po zabiegu). Wyniki analizy ekonomicznej, które są przedstawione jako koszt inkrementalny, QALY oraz współczynnik kosztów-efektywności (ICUR) zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 41.).

**Tabela 41.**  
**Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych**

Publikacja	Interwencja	Komparator	Koszt inkrementalny	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności
De Corso 2022	DUP+BSC	BSC	22,283 EUR (104 331 PLN*)	1,02	21,817 EUR (102 149 PLN*)

\*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 09.12.2022 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 EUR = 4,6821 PLN

Przedstawione wyniki z analizy ekonomicznej *De Corso 2022* odbiegają od wyników niniejszego modelowania zarówno w zakresie kosztu inkrementalnego, jak i wyniku zdrowotnego QALY. Na różnice te może mieć wpływ szereg parametrów, od stóp dyskonta, po rozpatrywanie innych populacji, zmodyfikowaną w niewielkim stopniu strukturę modelu, jak i inne dane wsadowe dotyczące kosztów leczenia. Dodatkowo, w niniejszej analizie zastąpiono kilka parametrów, które w publikacji *De Corso 2022* uwzględnione zostały jako założenia bądź

---

korzystały ze źródeł bardziej odległych polskim realiom praktyki klinicznej, danymi źródłowymi z literatury bądź badań.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

---



## 15. Załączniki

### 15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

#### 15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

##### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa<sup>17</sup>
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

##### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

---

<sup>17</sup>Uwzględniono poszerzoną populację w stosunku do wnioskowanej populacji docelowej, ze względu na spodziewaną niską liczbę trafień

## 15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania (Tabela 42.). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań. Tę samą strategię zastosowano do przeszukania bazy NICE (Tabela 43.).

**Tabela 42.**

**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	62 790
#2	"chronic rhinosinusitis with nasal polyposis" OR "chronic rhinosinusitis with nasal polyposis" OR "chronic rhinosinusitis with nasal polyp" OR "chronic rhinosinusitis with nasal polyp" OR "CRSwNP"	1 711
#3	"chronic rhinosinusitis" or "chronic rhinosinusitis" or CRS	19 695
#4	"nose polyp" OR "nose polyp" OR "nasal papilloma" OR "nasal polyp" OR "nasal polyposis" OR "nasal polyps" OR "nose polyposis" OR "papilloma, nasi" OR "polyposis nasi"	10 424
#5	#2 or #3 or #4	26 328
#6	#1 and #5	111

Data ostatniego wyszukiwania: 09.08.2022

**Tabela 43.**

**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**

Nr	Zapytanie	Liczba trafień (NICE)
1	Dupilumab	13

Data ostatniego wyszukiwania: 09.08.2022

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

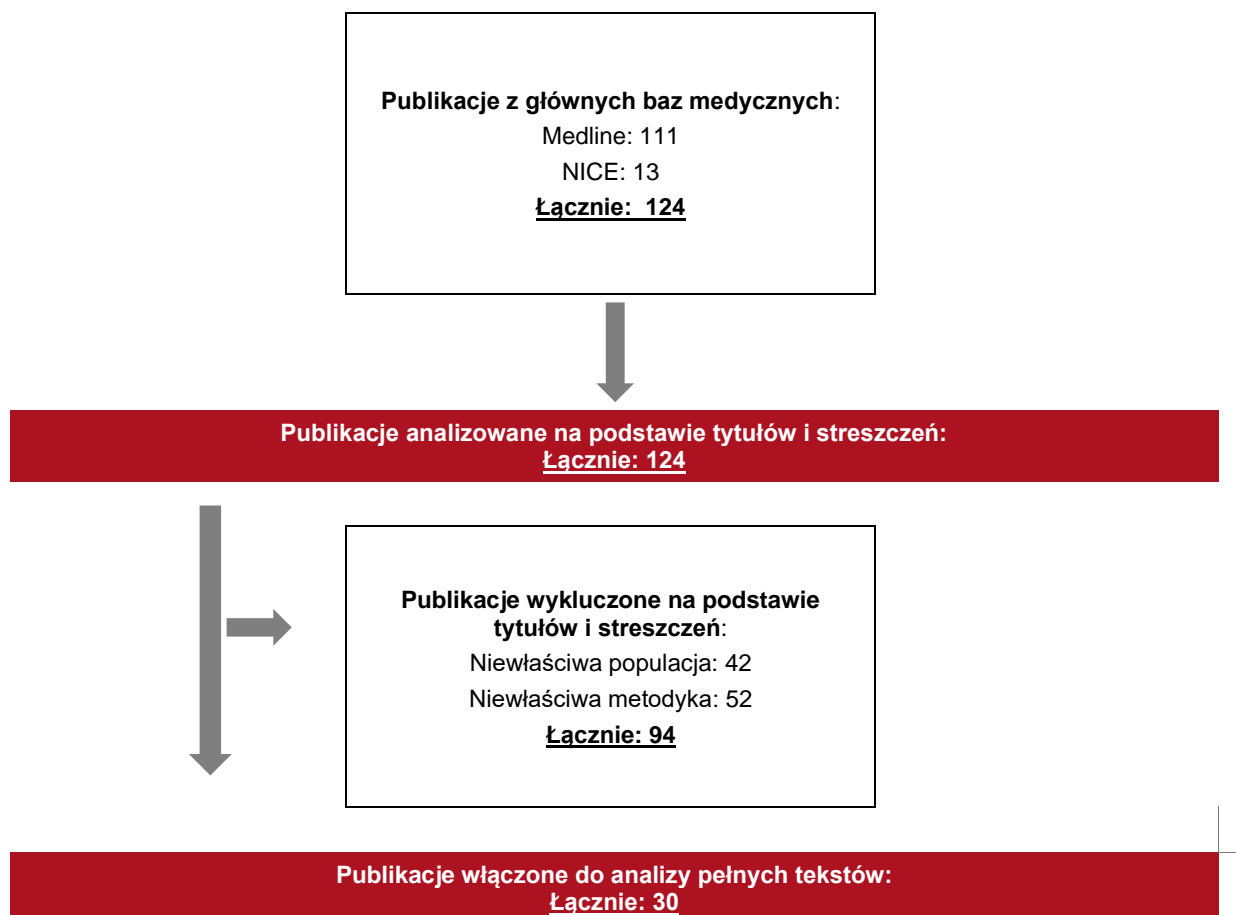
### 15.1.3. Selekcja badań

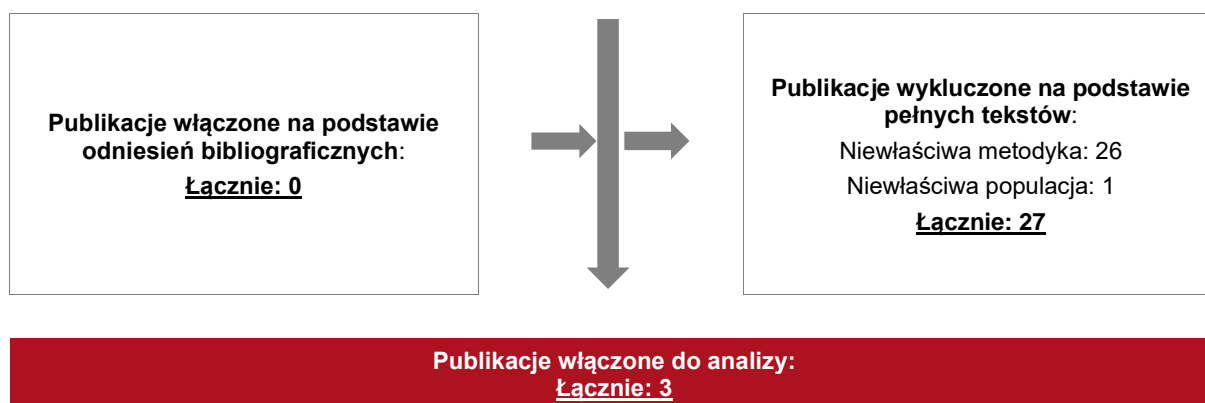
Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline i NICE zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 8.

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**





#### 15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 124 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 111 publikacji;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 13 publikacji.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 30 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych.

#### 15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych: *De Corso 2022*, *Kim 2016* oraz *Remenschneider 2015*.

W publikacji *De Corso 2022* opisano analizę ekonomiczną dla porównania stosowania DUP+BSC z BSC z perspektywy włoskiego płatnika publicznego. Użyteczności uwzględnione w publikacji *De Corso 2022* bazują, tak jak i ocena skuteczności, na wykorzystanych w niniejszej analizie badaniach SINUS. Przy czym wartości uwzględnione w modelowaniu *De Corso 2022* i przedstawione w poniższej tabeli obejmują szerszą populację niż analizowana w niniejszym modelowaniu.

**Tabela 44.**  
**Wartości użyteczności EQ-5D dla badania *De Corso 2022***

Użyteczność	DUP	BSC	Opis
<b>Drzewo decyzyjne</b>			
Tydzień 0-12, baseline	0,769	0,769	Użyteczność wyjściowa z analizy zbiorczej badań SINUS
Tydzień 12-24, bez względu na odpowiedź	0,875	0,810	Użyteczność specyficzna dla leczenia w 24. tygodniu
Po tygodniu 25, odpowiedź	0,891	0,891	Użyteczność po 24 tygodniach, wszystkie terapie
Po tygodniu 25, brak odpowiedzi	0,808	0,808	Użyteczność w 24 tygodniu, pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie
<b>Model Markowa</b>			
Choroba pod kontrolą	0,913	0,913	Użyteczność w 52 tygodniu, pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie
Choroba niekontrolowana	0,776	0,776	Użyteczność w 52 tygodniu, pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie
Zabieg operacyjny	0,820	0,820	Oszacowano w oparciu o przyrost użyteczności po operacji z uwzględnieniem krótkoterminowej obniżki użyteczności
Choroba kontrolowana po operacji	0,827	0,827	Przyjęto, że jest o 0,051 wyższa niż użyteczność „Choroba niekontrolowana” (0,776)
Pooperacyjna choroba niekontrolowana	0,760	0,760	Przyjęto, że jest równa użyteczności baseline pacjentów z dwoma wcześniejszymi operacjami

W publikacji *Kim 2016* zebrano 17 490 uczestników wśród populacji Korei, z czego 613 miało zdiagnozowane przewlekłe zapalenie zatok. Zbadano jakość życia dobranej próbki osób, podzielono w zależności od płci i kryterium współwystępowania polipów. Wskaźnik, który posłużył do oszacowania jakości życia w badaniu to kwestionariusz EQ-5D. Wyniki użyteczności odczytano z uwzględnionych w badaniu wykresów. Zauważono, że średnia wartość użyteczności dla wszystkich chorych z polipami, bez podziału na płeć, wynosi 0,92 EQ-5D (kobiety 0,86, a mężczyźni 0,96). Z badania wynika, że wskaźnik chorych na CRSwNP w populacji dla mężczyzn wynosi 0,4% wśród mężczyzn oraz 0,3% wśród kobiet.

W publikacji *Remenschneider 2015* wykorzystano wskaźnik jakości życia EQ-5D w celu zbadania różnic przed i po zabiegu chirurgicznym zatok. Kwestionariusze wypełniane były przez uczestników badania przed operacją, jak i 3., 12. i 24. miesiącu po operacji. Ankietę wypełniło 242 chorych na CRS, w tym 107 pacjentów z CRSwNP. Użyteczność dla takich chorych wyniosła 0,806 (0,141). W analizie zaprezentowano również zmianę użyteczności związanej z zabiegiem operacyjnym wynoszącą 0,08. Przy czym odnosi się ona do całej badanej populacji chorych z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych.

## 15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

### 15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa<sup>18</sup>;
- ⊗ **interwencja:** dupilumab (jako terapia uzupełniająca do BSC);
- ⊗ **komparatory:** BSC;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

---

<sup>18</sup>Uwzględniono poszerzoną populację w stosunku do wnioskowanej populacji docelowej, ze względu na spodziewaną niską liczbę trażeń

---

## 15.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 45.**

**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 609 329	109 368
#2	dupixent OR dupilumab	1 814	752
#3	#1 AND #2	109	36

Data ostatniego wyszukiwania: 19.08.2022

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 46.**

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	dupilumab	13

Data ostatniego wyszukiwania: 19.08.2022

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem leku Dupixent lub dupilumabu.

## 15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze

---

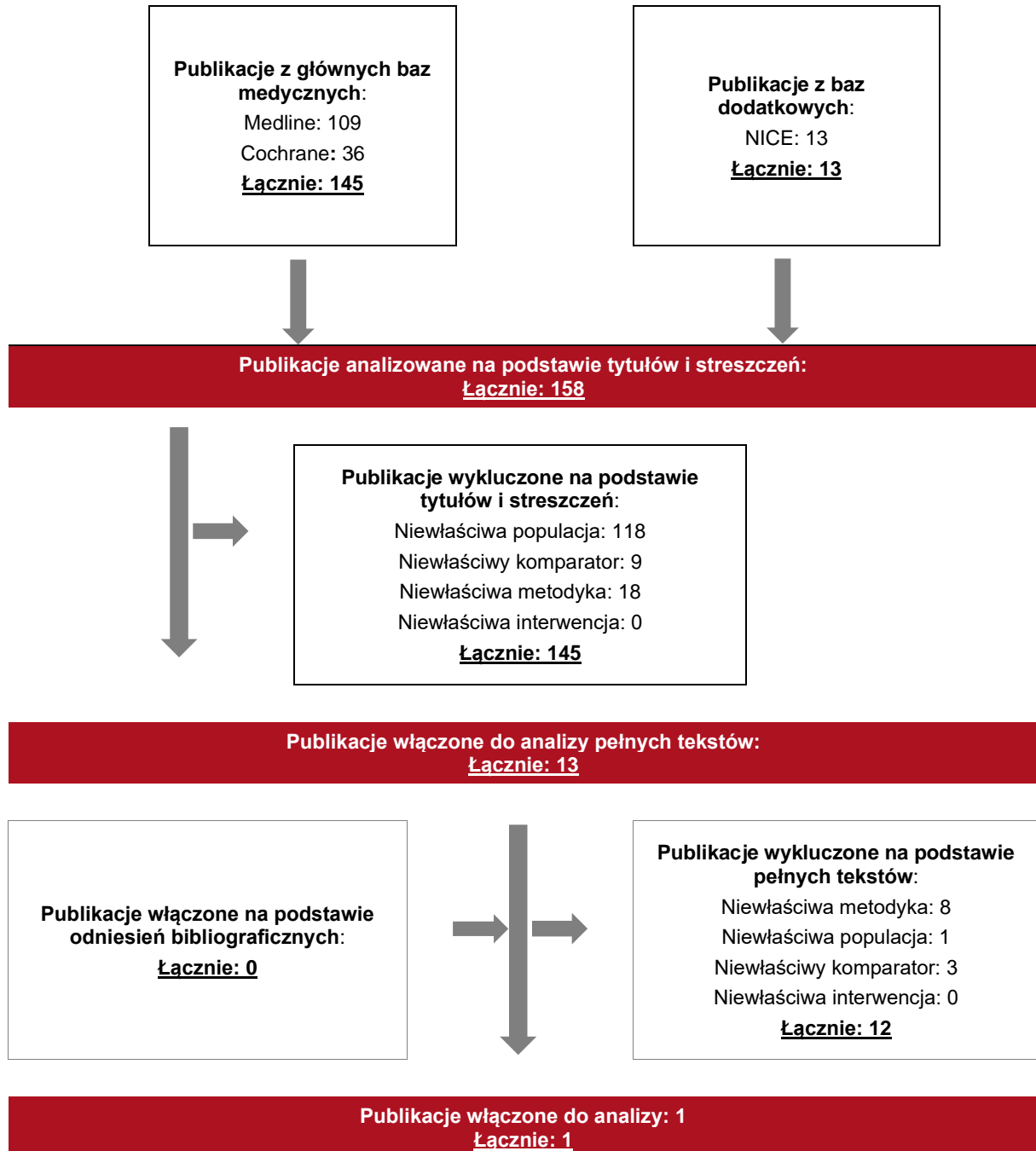
konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.



Rysunek 9.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



#### **15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 158 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 109 publikacji;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 36 publikacji;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 13 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono jedną publikację, prezentującą wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

#### **15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie, w pracy odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności dupilumabu jako terapii dodanej w porównaniu z BSC w wskazaniu.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

### 15.3. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej

Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ* lek Dupixent® jest aktualnie finansowany w ramach grupy limitowej 1230.0 Dupilumab. Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że lek Dupixent® można zakwalifikować do finansowania w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej.

Wnioskowany lek spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na tę samą nazwę międzynarodową, te same mechanizmy działania i te same działania terapeutyczne oraz skuteczność w stosunku do już refundowanego preparatu. W odniesieniu do prezentacji już refundowanych w ramach grupy limitowej 1230.0 Dupilumab, niniejszy wniosek obejmuje wnioskowanie dla jednej z już dostępnych prezentacji leku - Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 2 amp-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę), refundacji w ramach dodatkowego wskazania (w stosunku do obecnie refundowanych), zgodnego z ChPL Dupixent®.

### 15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 47.**  
**Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9- 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	TAK, rozdział 8.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości prognozy opłacalności	TAK, rozdział 8.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7., rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK

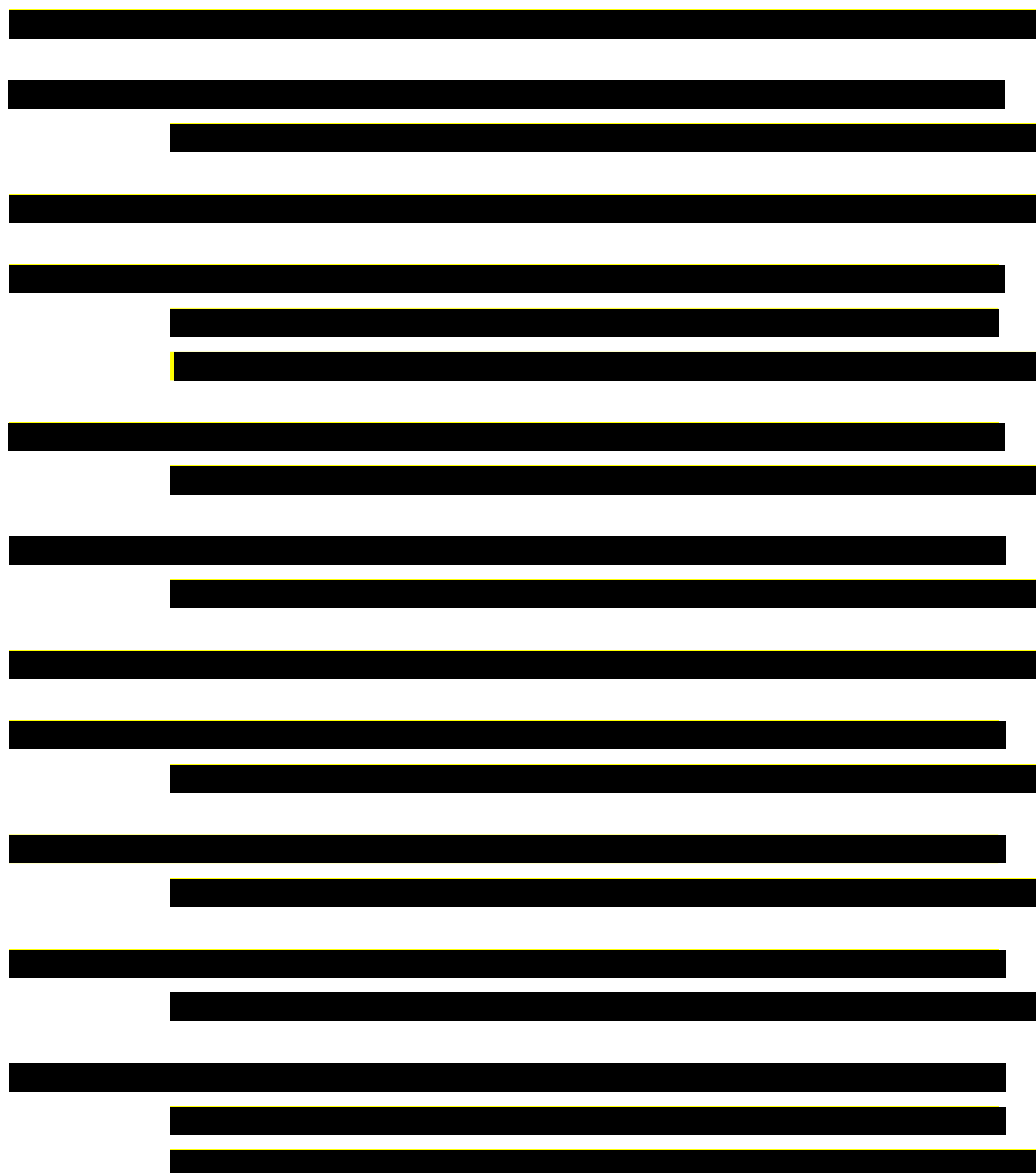
Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 7.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

## 16. Spis tabel

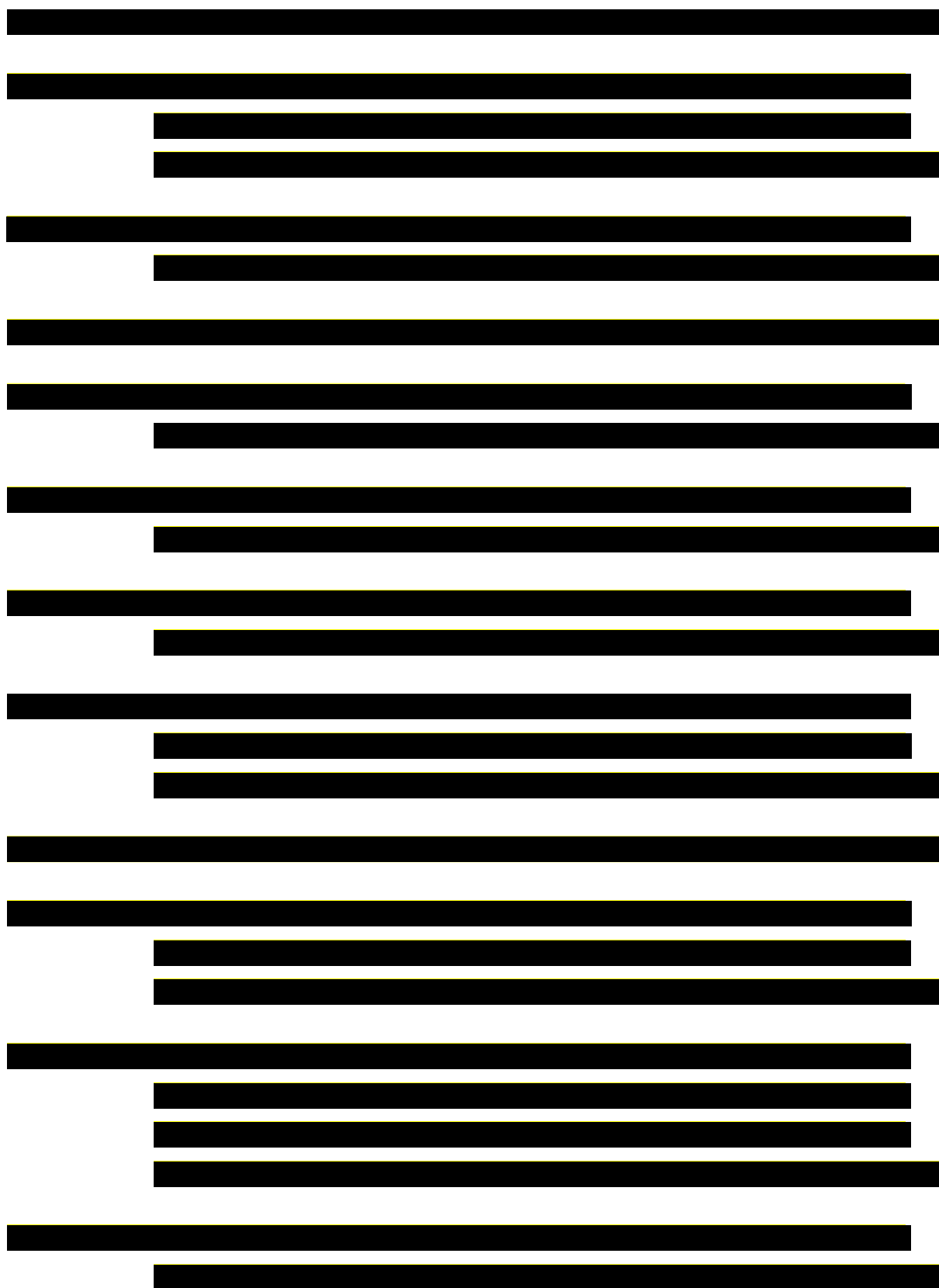
Tabela 1. Odpowiedzi na leczenie uwzględnione w analizie podstawowej .....29

Tabela 2. Dane dotyczące chorych, u których wykonywane są operacje w pierwszych 52. tygodniach od rozpoczęcia leczenia .....30

Tabela 3. Użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej.....37



---



---

<b>Tabela 28. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości .....</b>	<b>77</b>
<b>Tabela 29. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora .....</b>	<b>78</b>
<b>Tabela 30. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku.....</b>	<b>79</b>
<b>Tabela 31. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem .....</b>	<b>81</b>
<b>Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....</b>	<b>83</b>
<b>Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....</b>	<b>87</b>
<b>Tabela 34. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....</b>	<b>92</b>
<b>Tabela 35. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....</b>	<b>93</b>
<b>Tabela 36. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....</b>	<b>94</b>
<b>Tabela 37. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego .....</b>	<b>96</b>
<b>Tabela 38. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....</b>	<b>96</b>
<b>Tabela 39. Wyniki walidacji wewnętrznej w perspektywie płatnika publicznego, w wariancie z RSS.....</b>	<b>103</b>

---



---

<b>Tabela 40. Prawdopodobieństwa przebywania chorego w stanach po zabiegu operacyjnym wraz ze skumulowanymi odsetkami zabiegów w kolejnych latach modelowania .....</b>	<b>105</b>
<b>Tabela 41. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.....</b>	<b>111</b>
<b>Tabela 42. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....</b>	<b>114</b>
<b>Tabela 43. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....</b>	<b>114</b>
<b>Tabela 44. Wartości użyteczności EQ-5D dla badania <i>De Corso 2022</i> .....</b>	<b>117</b>
<b>Tabela 45. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....</b>	<b>119</b>
<b>Tabela 46. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....</b>	<b>119</b>
<b>Tabela 47. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....</b>	<b>123</b>

---

## 17. Spis rysunków

Rysunek 1. Zmiany w ocenie odpowiedzi na leczenie biologiczne w CRSwNP na podstawie publikacji <i>Fokkens 2023</i> .....	20
Rysunek 2. Struktura drzewa decyzyjnego uwzględnionego w analizie ekonomicznej .....	24
Rysunek 3. Struktura modelu Markowa uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	26
Rysunek 4. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego .....	97
Rysunek 5. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego .....	98
Rysunek 6. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego .....	99
Rysunek 7. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego .....	100
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych .....	115
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	121

## 18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
AE Xolair	Xolair® (omalizumab) w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej w ramach programu lekowego, Analiza ekonomiczna, HealthQuest 2015 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/178/AW/178_AW_OT_4351_26_Xolair_AE_15.09.2016.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/178/AW/178_AW_OT_4351_26_Xolair_AE_15.09.2016.pdf</a> (dostęp: 09.09.2022 r.)
Analiza kliniczna	Dupixent® (dupilumab) w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Analiza kliniczna, MAHTA 2022
Analiza problemu decyzyjnego	Dupixent® (dupilumab) w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2022
Ara I Brazier 2011	Ara R. i Brazier J.E.. <i>Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available.</i> Value Health. 2011 Jun 1;14(4):539-45
Badanie rynku CRSwNP	IQVIA Epidemiological study CRSwNP, IQVIA
Bachert 2019	Bachert, C., Desrosiers M., Mullol J., i in., <i>A Randomized Phase 3 Study, Sinus-52, Evaluating the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps.</i> , J. Allergy Clin. Immunol. 2019, 143
Bhattacharyya 2019	Bhattacharyya N., Villeneuve S., Joish V.N., i in., <i>Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps.</i> Laryngoscope. 2019.
Braido 2016	Braido, F., Brusselle, G., Guastalla, D. i in., <i>Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The INTERNATIONAL CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL ASSESSMENT ON ASTHMA CONTROL (LIAISON) study.</i> Respir Res 17, 51 (2016).
Browne 2003	Browne J., Hopkins J., Hopkins C., i in., <i>The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis.</i> Royal College of Surgeons of England. 2003 Aug.
Chiesi 2020	<i>Zaostrzenia astmy</i> , materiał wewnętrzny Chiesi, 27 kwietnia, 2020 r. <a href="https://totylkoastma.pl/senior/zaostrzenia-astmy/">https://totylkoastma.pl/senior/zaostrzenia-astmy/</a> (dostęp: 09.09.2022 r.)
ChPL Dupixent®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent® <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 18.08.2022 r.)
ChPL Fasentra®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fasentra® <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasentra-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasentra-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 6.09.2022 r.)
ChPL Nucala®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nucala® <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 06.09.2022 r.)
ChPL Xolair®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xolair® <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 06.09.2022 r.)
Dane DGL	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (01-06 2022 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Dane od Wnioskodawcy	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, mechanizmu podziału ryzyka jak również dane wykorzystane w modelowaniu (dotyczące skuteczności, użyteczności, występowania działań niepożądanych, charakterystyki chorych oraz zużycia zasobów dla analizowanej subpopulacji chorych)
De Corso 2022	De Corso E., Furneri G., Salsi D., i in., <i>Cost-Utility Analysis of Dupilumab for the Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) in Italy</i> , J. Pers. Med. 2022, 12, 951, 10.06.2022
DeConde 2017	DeConde A.S., Mace J.C., Levy J.M., i in., <i>Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis</i> . Laryngoscope. 2017 Mar;127(3):550-555.
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
EUFOREA 2021	Bachert C., Han J.K., Wagenmann M. i in., <i>EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management</i> , J Allergy Clin Immunol. 2021, 147(1):29-36
Fokkens 2019	Fokkens W.J., Lund V., Bachert C., i in., <i>EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma</i> . Allergy. 2019 Dec;74(12):2312-2319. doi: 10.1111/all.13875. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31090937; PMCID: PMC6972984.
Fokkens 2023	Fokkens W.J., Viskens A.S., Backer V., i in., <i>EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023</i> . Rhinology. 2023 Jun 1;61(3):194-202.
GINA 2022	Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update) <a href="https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf">https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf</a> (dostęp: 13.09.2022 r.)
Han 2019	Han, J.K., Bachert C., Desrosiers M. i in., <i>Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Results from the Randomized Phase 3 Sinus-24 Study.</i> , J. Allergy Clin. Immunol. 2019, 143
Jurkiewicz 2023	Jurkiewicz D., Kupczyk M., Brożek-Mądry E. i Rapiejko P., <i>Leki biologiczne w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Otolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego</i> . Otolaryngol Pol. 2023 Apr 30;77(2):1-11.
Kim 2016	Kim D.H., Han K., Kim S.W., <i>Effect of Chronic Rhinosinusitis With or Without Nasal Polyp on Quality of Life in South Korea: 5th Korea National Health and Nutrition Examination Survey Korean</i> , Clinical and Experimental Otorhinolaryngology, Vol. 9, No. 2, June 2016, p. 150-156
Kuznik 2017	Kuznik A., Bégo-Le-Bagousse G., Eckert L i in., <i>Economic Evaluation of Dupilumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults</i> . Dermatol Ther (Heidelb). 2017 Dec;7(4):493-505.
Liadlaw 2021	Laidlaw T.M., Bachert C., Amin N. i in., <i>Dupilumab improves upper and lower airway disease control in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma</i> , Ann Allergy Asthma Immunol 2021, 126(5): 584-592
Mendelson 2011	Mendelsohn D., Jeremic G., Wright E.D., i in., <i>Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis</i> . Ann Otol Rhinol Laryngol. 2011 Mar;120(3):162-6

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
PMSI 2019	Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI; Francuska baza danych dotyczących hospitalizacji). Taux de réintervention* des patients opérés en 2012. 2019, <a href="https://www.scansante.fr/applications/taux-de-recours-mco">dostęp online: https://www.scansante.fr/applications/taux-de-recours-mco</a>
Program lekowy B.124	Program lekowy „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry” (ICD-10: L20) regulowany załącznikiem B.124 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 r.
Program lekowy B.44	Program lekowy „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy” (ICD-10: J45, J82) regulowany załącznikiem B.44 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 r.
Raciborski 2021	Raciborski F., Arcimowicz M., Samoliński B. i in., <i>Recorded prevalence of nasal polyps increases with age</i> , <i>Adv Dermatol Allergol</i> 2021, XXXVIII (4): 682–688
Raport leczenia astmy 2021	Jahnz-Różyk K., <i>Analiza wpływu na budżet zmian w opisie programu lekowego B.44 - leczenie astmy ciężkiej</i> , CEESTAHC 2021, <a href="https://www.ceestahc.org/pliki/nasze_publicacje/raporty/astma_bia_2021.pdf">https://www.ceestahc.org/pliki/nasze_publicacje/raporty/astma_bia_2021.pdf</a>
Remenschneider 2015	Remenschneider A. K. et al., <i>EQ-5D-Derived Health Utility Values in Patients Undergoing Surgery for Chronic Rhinosinusitis</i> , <i>Laryngoscope</i> , 125, May 2015, str. 1056–1061
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Smith 2019	Smith K.A., Orlandi R.R., Oakley G., i in., <i>Long-term revision rates for endoscopic sinus surgery</i> . <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2019;9(4):402-8
Soler 2011	Soler Z.M., Wittenberg E., Schlosser R.J., i in., <i>Health state utility values in patients undergoing endoscopic sinus surgery</i> . <i>Laryngoscope.</i> 2011 Dec;121(12):2672-8
Sprawozdania NFZ	Załącznik IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r.
Statystyki NFZ	<a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/">https://statystyki.nfz.gov.pl/</a> (dostęp: 09.09.2022 r.)
Tablice trwania życia 2021	GUS, <i>Tablice trwania życia</i> , <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html</a> (dostęp: 20.09.2022 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Van der Veen 2016	van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, Levie P, Jorissen M, Fokkens WJ, Hellings PW. <i>Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre</i> . Allergy. 2017 Feb;72(2):282-290. doi: 10.1111/all.12983. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27392210; PMCID: PMC5248621.
Vlaminck 2014	Vlaminck S., Vauterin T., Hellings P.W., i in., <i>The Importance of Local Eosinophilia in the Surgical Outcome of Chronic Rhinosinusitis: A 3-Year Prospective Observational Study</i> . American Journal of Rhinology & Allergy. 2014;28(3):260-264.
WHOCC	WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; ATC/DDD Index 2022, <a href="https://www.whooc.no/atc_ddd_index/">https://www.whooc.no/atc_ddd_index/</a> , (data dostępu: 12.09.2021 r.)
Willson 2014	Willson J., Bateman E.D., Pavord I., i in., <i>Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting <math>\beta</math>-agonists</i> . Appl Health Econ Health Policy. 2014 Aug;12(4):447-59. Erratum in: Appl Health Econ Health Policy. 2016 Feb;14(1):119-25. PMID: 24974107.
Wykaz leków refundowanych / Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 129/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 października 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenie wysokospecjalistyczne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie nr 119/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22 września 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe