

# Mepolizumab (Nucala<sup>®</sup>) w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa

**Analiza ekonomiczna**

Warszawa, 2023

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Wkład pracy**

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

**Konflikt interesów**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę GSK Services sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel. /fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

GSK Services sp. z o.o.  
ul. Grunwaldzka 189,  
60-322 Poznań  
Polska

# Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>2</b>
<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>4</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>8</b>
<b>2 Metody</b> .....	<b>10</b>
2.1 Strategia i technika analityczna.....	10
2.2 Perspektywa analizy .....	10
2.3 Horyzont czasowy .....	11
2.4 Populacja .....	11
2.5 Model.....	12
2.6 Komparator.....	13
2.7 Parametry kliniczne.....	13
2.7.1 Ocena odpowiedzi na leczenie.....	13
2.7.1.1 Odpowiedź wg skali NPS $\geq 1$ .....	14
2.7.1.2 Odpowiedź wg skali SNOT-22.....	15
2.7.1.3 Roczna utrata odpowiedzi na leczenie.....	15
2.7.2 Ryzyko operacji .....	15
2.7.3 Zaostrzenia astmy .....	18
2.7.4 Terapia doustnymi kortykosteroidami .....	20
2.7.5 Terapia antybiotykami .....	22
2.7.6 Ryzyko zgonu .....	23
2.8 Koszty .....	24
2.8.1 Koszty leków.....	24
2.8.1.1 Koszty Nucala® .....	24
2.8.1.2 Koszty terapii standardowej.....	25
2.8.2 Koszty monitorowania leczenia .....	28
2.8.2.1 Diagnostyka i monitorowanie w PL .....	28
2.8.2.2 Koszt monitorowania w ramach terapii standardowej .....	29
2.8.3 Koszty operacji i powikłań pooperacyjnych.....	29
2.8.4 Koszty zdarzeń .....	30
2.8.4.1 Koszty zaostrzeń astmy .....	30
2.8.4.2 Koszty terapii doustnymi kortykosteroidami .....	33
2.8.4.3 Koszty terapii antybiotykami.....	33
2.9 Użyteczności stanu zdrowia .....	33
2.9.1 Użyteczności niezależne od odpowiedzi na leczenie .....	33
2.9.2 Użyteczności zależne od odpowiedzi na leczenie .....	34

2.9.3	Zmniejszenie użyteczności .....	38
2.10	Zestawienie parametrów modelu .....	39
2.11	Analiza progowa .....	40
2.12	Analiza wrażliwości .....	41
2.13	Analiza probabilistyczna .....	43
2.14	Dyskontowanie .....	43
2.15	Walidacja .....	43
2.15.1	Walidacja wewnętrzna .....	43
2.15.2	Walidacja konwergencji .....	43
2.15.3	Walidacja zewnętrzna.....	44
<b>3</b>	<b>Wyniki</b> .....	<b>45</b>
3.1	Scenariusz podstawowy .....	45
3.2	Analiza wrażliwości .....	51
3.2.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	51
3.2.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	57
<b>4</b>	<b>Ograniczenia</b> .....	<b>60</b>
<b>5</b>	<b>Dyskusja</b> .....	<b>61</b>
<b>6</b>	<b>Wnioski</b> .....	<b>64</b>
<b>7</b>	<b>Aneks</b> .....	<b>65</b>
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	65
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności .....	69
7.3	Tablice trwania życia .....	73
7.4	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami .....	74
<b>Spis rycin</b> .....		<b>77</b>
<b>Spis tabel</b> .....		<b>78</b>
<b>Bibliografia</b> .....		<b>81</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

AAAAI	American Academy of Allergy Asthma & Immunology
AK	Analiza Kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BIA	Analiza Wpływu na Budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRSwNP	Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i> )
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
EPOS	European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps
EQ-5D	Kwestionariusz generyczny oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> )
GKS	Glikokortykosteroidy
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
ITT	Rodzaj populacji w badaniu klinicznym, w której pacjenci są wyjściowo przydzieleni do określonych grup (ang. <i>intention-to-treat</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPS	Skala oceny wielkości polipów nosa (ang. <i>nasal polyp score</i> )
OCS	Terapia doustnymi kortykosteroidami (ang. <i>oral corticosteroids</i> )
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
PL	Program Lekowy
PTOChGSz	Polskie Towarzystwo Otorinolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i> )
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
SNOT-22	Kwestionariusz oceny dolegliwości nosowo-zatokowych (22-item Sino-Nasal Outcome Test)
SoC	Terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i> )
SYNAPSE	Akronim randomizowanego badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania mepolizumabu w porównaniu z placebo w populacji dorosłych chorych z rozpoznany przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analog scale</i> )

# Streszczenie

## Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji mepolizumabu (Nucala®) stosowanego w skojarzeniu z kortykosteroidami donosowymi jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby. Biorąc pod uwagę aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego terapię mepolizumabem porównano z terapią standardową (SoC) rozumianą jako zastosowanie kortykosteroidów donosowych.

## Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model Markova dostarczony przez wnioskodawcę. Efektywność kosztową mepolizumabu (Nucala®) w skojarzeniu z kortykosteroidami donosowymi (terapia standardowa) porównano z efektywnością kosztową zastosowania samej terapii standardowej.

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywotnym z uwagi na przewlekły charakter choroby. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Populacje docelową w analizie ekonomicznej stanowią dorośli chorzy z rozpoznaniem przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP), u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby. Parametry odnoszące się do charakterystyki populacji zaczerpnięto z danych dla subpopulacji badania SYNAPSE, wśród której pacjenci mieli eozynofilię we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{L}$ . Uwzględniono tym samym kryteria włączenia zapisane w proponowanym programie lekowym.

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest terapia standardowa (SoC) rozumiana jako zastosowanie refundowanych glikokortykosteroidów donosowych (GKS) tj. furoinianu mometazonu i propionianu flutykazonu. Zgodnie ze wskazaniami w wytycznych klinicznych w pierwszej linii przewlekłego zapalenia zatok z polipami nosa stosowane są kortykosteroidy donosowe oraz płukanie jam nosa roztworem soli. W sytuacji, gdy leczenie miejscowymi GKS jest niewystarczające, zalecane jest rozpoczęcie terapii glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi. U pacjentów, u których nie osiągnięto kontroli choroby pomimo stosowania leczenia podstawowego, rekomendowane jest z kolei rozważenie leczenia chirurgicznego. Efektywność kliniczną dla komparatora w modelu ekonomicznym zaimplementowano na podstawie wyników badania SYNAPSE.

Badanie SYNAPSE jest randomizowanym badaniem III fazy, w którym porównywano bezpośrednio z samą terapią standardową skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania mepolizumabu w skojarzeniu z kortykosteroidami donosowymi jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa. Populację w badaniu stanowili chorzy po co najmniej jednym zabiegu operacyjnym, które to kryterium jest również jednym z kryteriów włączenia do zaproponowanego PL. Badanie SYNAPSE było źródłem najważniejszych parametrów klinicznych w modelu, tj. odpowiedzi na leczenie, konieczności przeprowadzenia ponownej operacji, częstości zaostrzeń astmy czy częstości podań terapii w postaci doustnych kortykosteroidów lub antybiotyków. Zaimplementowane w modelu ekonomicznym parametry kliniczne wyznaczono dla subpopulacji z badania SYNAPSE (z eozynofilią we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{L}$ ), zgodnie z zapisanymi kryteriami włączenia w proponowanym programie lekowym. Populacyjne ryzyko zgonu oceniono w oparciu o dane GUS z tablic trwania życia (2022 r.).

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ, statystyki NFZ oraz komunikaty DGL. Wycenie podlegał także zaproponowany przez Wnioskodawcę

program lekowy. Koszty terapii standardowej oszacowano w oparciu o roczne dane z raportów refundacyjnych z okresu lipiec 2022 - czerwiec 2023. Niepewność związaną z oceną kosztów diagnostyki i monitorowania choroby w PL uwzględniono w ramach scenariusza analizy wrażliwości.

W analizie ekonomicznej zaimplementowano wyniki użyteczności na podstawie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzonej w badaniu SYNAPSE z użyciem kwestionariusza SNOT-22, którego wyniki następnie zmapowano do wyników generycznego kwestionariusza EQ-5D. W odniesieniu do bazowej użyteczności modelowano użyteczności stanów zdrowia w zależności od rodzaju leczenia i od uzyskanej odpowiedzi na leczenie. W modelu uwzględniono również zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia istotnych zdarzeń klinicznych (operacja, zaostrzenie astmy, konieczność zastosowania terapii doustnymi kortykosteroidami lub antybiotykami). W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności odnaleziono publikację Chen 2020, na podstawie której zaimplementowano alternatywny wariant użyteczności bazowej dla populacji z przewlekłym zapaleniem zatok z polipami nosa.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania mepolizumabu w leczeniu CRSwNP. Nie odnaleziono jednak publikacji spełniających określone kryteria włączenia do przeglądu.

Koszt i efekty zdrowotne dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

## Wyniki

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie mepolizumabu (Nucala®) w skojarzeniu z terapią standardową (SoC) w postaci kortykosteroidów donosowych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP), u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby, wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. W porównaniu z zastosowaniem samej terapii standardowej pozwala na uzyskanie [REDACTED].

[REDACTED] z perspektywy NFZ terapia mepolizumabem (Nucala®) w skojarzeniu z terapią standardową wiąże się [REDACTED] ( [REDACTED] ) oraz uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego ( [REDACTED] ). Wartość ICUR wyniosła [REDACTED]. Z perspektywy wspólnej dodatkowe wydatki wynosiły ok. [REDACTED].

[REDACTED] [REDACTED] z perspektywy NFZ terapia mepolizumabem (Nucala®) w skojarzeniu z terapią standardową wiąże się [REDACTED] oraz uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego ( [REDACTED] ). Wartość ICUR wyniosła [REDACTED]. Z perspektywy wspólnej [REDACTED].

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej oraz analizę probabilistyczną. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na końcowe rezultaty ICUR mają: [REDACTED].

[REDACTED]. Wyniki dla tych scenariuszy różniły się jedna od sc. podstawowego tylko w zakresie od [REDACTED]. Pozostałe scenariusze miały tylko nieznaczny wpływ na wartość współczynnika ICUR. Wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej.

## Wnioski

Zastosowanie mepolizumabu (Nucala®) w skojarzeniu z kortykosteroidami donosowymi jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby, wiąże się z [REDACTED].





# 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji mepolizumabu (Nucala®) w skojarzeniu z kortykosteroidami donosowymi jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP), u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby. Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Nucala® (mepolizumab) w skojarzeniu z kortykosteroidami donosowymi, w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), u dorosłych pacjentów w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP), u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby. Szczegółowe informacje dotyczące mepolizumabu (mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2023).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame względem wskazania rejestracyjnego mepolizumabu ujętego w ChPL Nucala®. Szczegółowy opis wnioskowanego wskazania oraz wnioskowane warunki finansowania zostały zawarte w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2023).

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Uzasadnienie wyboru komparatora w postaci terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) rozumianej jako zastosowanie kortykosteroidów donosowych (mometazon, flutykazon) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2023).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu Markova dostarczonego przez Wnioskodawcę. W modelu uwzględniono odpowiedź na leczenie pacjentów po 24 tygodniach terapii. Podstawą parametrów klinicznych w modelu było randomizowane badanie III fazy SYNAPSE, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania mepolizumabu w porównaniu z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym, opornym na leczenie, ciężkim, obustronnym, przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. W modelu ekonomicznym uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty leków, monitorowania leczenia, działań niepożądanych), koszty operacji i powikłań pooperacyjnych oraz koszty zdarzeń wynikających z występowania zaostrzeń astmy, konieczności zastosowania terapii doustnymi kortykosteroidami lub antybiotykami. W modelu uwzględniono również użyteczności dla odpowiednich stanów zdrowia oraz zmniejszenie użyteczności wynikające z występowania zaostrzeń choroby i powikłań.

**Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.**

<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci (wiek $\geq$ 18 lat) z niekontrolowanym (pomimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (ang. <i>chronic rhinosinusitis with</i>
------------------	--

	<i>nasal polyps</i> , CRSwNP), u których wykonano co najmniej 1 operację zatok przynosowych.
<b>Interwencja</b>	Mepolizumab (Nucala®)
<b>Komparator</b>	Terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i> , SoC)
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY)</li><li>• Koszt leczenia</li><li>• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)</li></ul>

## 2 Metody

### 2.1 Strategia i technika analityczna

Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania mepolizumabu stosowanego w skojarzeniu z kortykosteroidami donosowymi jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa zostały ocenione w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy SYNAPSE. W badaniu tym porównywano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo leczenia mepolizumabem podawanym raz na 4 tygodnie (N=206) z placebo (N=201). W obu ramionach stosowano również terapię standardową, która obejmowała codzienne aplikacje furoinianu mometazonu w postaci aerozolu donosowego. Badanie SYNAPSE zostało przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z nawracającymi, opornymi na leczenie, ciężkimi, obustronnymi polipami nosa, którzy kwalifikowali się do powtórnej operacji, pomimo stosowania standardowego leczenia (Han 2021).

W przeprowadzonej analizie klinicznej przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania SYNAPSE w populacji pacjentów ITT (N=407), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i byli analizowani według otrzymanego leczenia. Czas obserwacji w badaniu wynosił 52 tygodnie. Wykazano, że terapia mepolizumabem wiąże się ze statystycznie istotną poprawą wyniku w ocenie niedrożności nosa (pierwszorzędowy punkt końcowy) zarówno w ocenianej skali NPS (ang. *nasal polyps score*), jak i skali VAS (ang. *visual analog scale*). Leczenie mepolizumabem w porównaniu do placebo wiązało się z większym prawdopodobieństwem braku konieczności przeprowadzenia operacji nosa. Redukcja ryzyka wykonania  $\geq 1$  operacji wyniosła 57% w grupie mepolizumabu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Terapia mepolizumabem wiąże się także z istotną statystycznie poprawą jakości życia określoną w skali kwestionariusza SNOT-22. Wśród pacjentów leczonych mepolizumabem, w porównaniu do placebo, odnotowano także większe prawdopodobieństwo braku konieczności podawania kortykosteroidów ogólnoustrojowych. Wyniki obserwacji długoterminowych wskazują, że pomimo zaprzestania terapii, skuteczność leczenia mepolizumabem jest utrzymana (AK 2023).

Leczenie mepolizumabem w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia zapalenia zatok i astmy. W zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz reakcji ogólnoustrojowych i w miejscu podania, terapia mepolizumabem nie różni się istotnie od placebo (AK 2023).

Biorąc pod uwagę powyższe wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR).

### 2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministerstwa Zdrowia (MZ) dotyczącymi analiz dołączanych do wniosków o objęcie refundacją przeprowadzono analizę ekonomiczną z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta (Rozporządzenie MZ).

## 2.3 Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 51-letniego horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywotnym (z uwagi na fakt, że średni wiek w populacji modelowanej wynosił 49 lat). Oceniana technologia wpływa na jakość życia pacjentów w perspektywie całego życia, stąd też rozpatrywano horyzont dożywotni, aby w pełnym zakresie uwzględnić koszty i wyniki zdrowotne pacjentów od rozpoczęcia leczenia aż do śmierci. Horyzont czasowy podzielono na cykle o długości 4 tygodni (zgodnie z częstotliwością podawania mepolizumabu).

## 2.4 Populacja

Populację docelową w analizie ekonomicznej stanowią dorośli chorzy z rozpoznaniem przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP), u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby. Charakterystykę populacji w modelu ekonomicznym określono na podstawie danych klinicznych pacjentów z badania SYNAPSE. Populację w badaniu SYNAPSE stanowią dorośli chorzy z nawracającymi, opornymi na leczenie, ciężkimi objawami obustronnych polipów nosa (z objawami niedrożności nosa w wizualnej skali analogowej VAS >5), którzy pomimo standardowego leczenia kwalifikowali się do powtórnej operacji nosa (ogólny wynik w skali VAS > 7 oraz wynik w skali NPS  $\geq$  5 z minimalnym wynikiem co najmniej 2 w każdej jamie nosowej). Pacjenci zakwalifikowani do badania mieli również wykonaną co najmniej jedną operację nosa w ostatnich 10-ciu latach (Han 2021). Uwzględniając ponadto kryteria włączenia zapisane w proponowanym programie lekowym (PL): „Leczenie chorych na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)” w ramach określenia parametrów charakterystyki populacji w modelu ekonomicznym odwołano się do subpopulacji badania SYNAPSE, w której odnotowano wyniki wśród pacjentów potwierdzonym zapaleniem typu 2 tj. eozynofilią we krwi  $\geq$  150 komórek/ $\mu$ L (BIA 2023, Han 2021). Subpopulacja ta stanowiła 90% pacjentów leczonych mepolizumabem (186/206) i 92% leczonych placebo (185/201). Zestawienie parametrów charakterystyki populacji (średni wiek i średni odsetek procentowy populacji mężczyzn) przedstawiono w Tab. 2.

W scenariuszu analizy wrażliwości przetestowano inny wariant charakterystyki populacji, bazujący na danych z całkowitej populacji pacjentów (ang. *intention to treat*, ITT, N=407) badania SYNAPSE. Charakterystykę tą również zestawiono w Tab. 2.

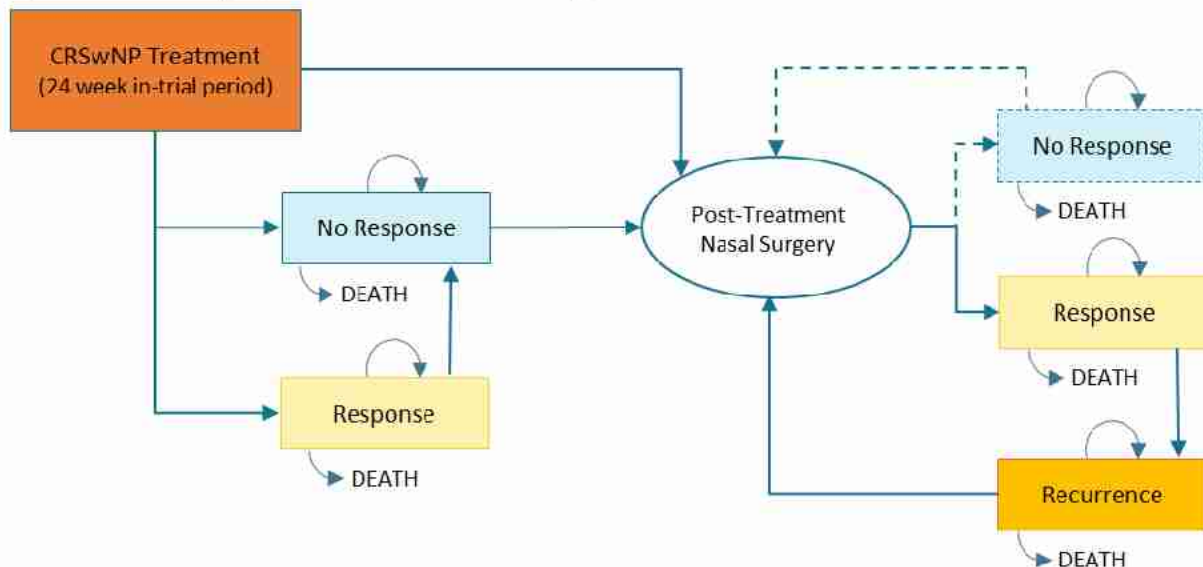
Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji.

Parametr	Wartość w modelu	Referencja
<b>Populacja z eozynofilią we krwi <math>\geq</math> 150 komórek/<math>\mu</math>L (N=371)</b>		
Średni wiek (lata)	48,8 lat	Badanie SYNAPSE: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Średni udział procentowy mężczyzn (%)	60,0 %	Badanie SYNAPSE: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
<b>Populacja ITT (N=407)</b>		
Średni wiek (lata)	48,8 lat	Badanie SYNAPSE (Han 2021)
Średni udział procentowy mężczyzn (%)	64,9 %	Badanie SYNAPSE (Han 2021)

## 2.5 Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. W programie Microsoft Excel® zaimplementowano model Markowa z czterotygodniowymi cyklami i dożywnym horyzontem czasowym. Szczegółową charakterystykę modelu przedstawiono na Ryc. 1.

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego.



Pacjenci z CRSwNP wymagający leczenia wchodzą do modelu podobnie jak pacjenci badania SYNAPSE. Przez pierwsze 24 tygodnie wszyscy pacjenci są leczeni mepolizumabem lub leczeniem standardowym. W sc. podstawowym analizie ocena odpowiedzi na leczenie następuje po 24 tygodniach terapii. Pacjenci, którzy nie uzyskają odpowiedzi na leczenie w 24. tyg. zaprzestaną leczenia mepolizumabem i następnie zostaną im przypisane koszty i wyniki leczenia grupy nieodpowiadającej na standardowe leczenie. Założono, że u pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie, leczenie mepolizumabem będzie kontynuowane, a ponowna ocena zostanie przeprowadzona w 52. tyg. terapii. Pacjenci, którzy utracą odpowiedź na leczenie między 24. a 52. tygodniem będą mieli następnie przypisane koszty i wyniki leczenia grupy nieodpowiadającej na standardowe leczenie.

W modelu założono, że pacjenci odpowiadający na leczenie nie będą wymagali przeprowadzenia operacji. U chorych nieodpowiadających na leczenie prawdopodobieństwo kolejnej operacji jest stałe w każdym cyklu. Operacja po leczeniu ma określony współczynnik skuteczności, przy czym założono w sc. podstawowym, że skuteczność zabiegu będzie 100-procentowa. Po operacji natomiast może nastąpić nawrót choroby, który wiąże się z koniecznością kolejnej operacji.

Śmiertelność została ujęta w oddzielnym stanie zdrowia. W modelu uwzględniono również niewielkie ryzyko śmiertelności związane z przeprowadzanym zabiegiem operacyjnym.

## 2.6 Komparator

Komparatorem w niniejszej analizie ekonomicznej jest SoC rozumiane jako terapia standardowa. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2023).

Jak wskazują wytyczne kliniczne, pierwszą linią leczenia przewlekłego zapalenia zatok stanowi codzienne stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) miejscowych oraz płukanie jam nosa roztworem soli. W sytuacji, gdy leczenie miejscowymi GKS jest niewystarczające, zalecane jest rozpoczęcie terapii glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi. GKS systemowe mogą być stosowane samodzielnie lub jako uzupełnienie terapii donosowymi kortykosteroidami. U pacjentów, u których nie osiągnięto kontroli choroby pomimo stosowania leczenia podstawowego, rekomendowane jest rozważenie leczenia chirurgicznego. (AAAAI 2023, PTOChGSz 2023, EPOS 2020, APD 2023).

W modelu ekonomicznym komparatorem jest terapia standardowa rozumiana jako zastosowanie refundowanych w Polsce kortykosteroidów donosowych. Efektywność kliniczną komparatora zaimplementowano w modelu ekonomicznym na podstawie wyników badania SYNAPSE, w którym leczenie mepolizumabem porównywano z terapią standardową (SoC). W badaniu klinicznym terapię standardową stanowiło codzienne zastosowanie glikokortykosteroidu donosowego (mometazon), dodatkowo płukanie solą fizjologiczną oraz, jeśli była taka konieczność, stosowano również kortykosteroidy systemowe, antybiotyki lub oba (Han 2021, dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).

## 2.7 Parametry kliniczne

Parametry kliniczne w modelu ekonomicznym obejmują przede wszystkim ocenę odpowiedzi na leczenie (po 24 i 52 tygodniach terapii, ang. *proportion of responders*), ale również prawdopodobieństwo przeprowadzenia operacji u chorych nieodpowiadających na leczenie (ang. *proportion of surgery*), prawdopodobieństwo roczne wystąpienia zaostrzenia astmy (ang. *asthma exacerbation annual rate*), prawdopodobieństwo roczne konieczności zastosowania terapii kortykosteroidami systemowymi (ang. *use of oral corticosteroids (OCS) annual rate*) oraz prawdopodobieństwo roczne zastosowania antybiotykoterapii (ang. *antibiotic annual rate*). Dane dla wszystkich tych parametrów modelu pochodzą z badania SYNAPSE dla subpopulacji z eozynofilią we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{L}$  odpowiednio dla ramienia z mepolizumabem oraz ramienia terapii standardowej. Implementacja opisanych parametrów klinicznych pozwala na ich podstawie oszacować prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia w modelu ekonomicznym.

### 2.7.1 Ocena odpowiedzi na leczenie

Do oceny odpowiedzi na leczenie w modelu ekonomicznym zaimplementowano dwa, możliwe do wyboru przez użytkownika, kryteria oceny odpowiedzi:

1. osiągnięcie poprawy w skali NPS  $\geq 1$ ; skala NPS dotyczy oceny wielkości polipów nosa (ang. *nasal polyp score*);
2. osiągnięcie poprawy o  $\geq 8,9$  punktu w skali SNOT-22, co stanowi minimalną różnicę istotną klinicznie (Hopkins 2009a).

Oba z nich stanowiły odpowiednio pierwszo- i drugorzędowy punkt końcowy badania SYNAPSE (ocena w skali NPS stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy badania SYNAPSE). Dla obu wariantów pacjenta nieodpowiadającego na leczenie definiuje się jako niespełniającego określonych powyżej kryteriów odpowiedzi lub wymagającego przeprowadzenia zabiegu operacyjnego niezależnie od tego, czy kryteria oceny odpowiedzi zostały osiągnięte. Z uwagi na fakt, że w badaniu SYNAPSE pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena odpowiedzi na podstawie kryterium skali NPS zdecydowano się wybrać to kryterium oceny odpowiedzi w sc. podstawowym analizie ekonomicznej. W sc. analizie wrażliwości przetestowano drugi wariant oceny odpowiedzi na leczenie (wg skali SNOT-22). Warto ponadto zaznaczyć, że oba warianty kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie zostały również zapisane w projekcie programu lekowego dla mepolizumabu (BIA 2023).

### 2.7.1.1 Odpowiedź wg skali NPS $\geq 1$

Skala NPS dotyczy oceny wielkości polipów nosa (ang. *nasal polyp score*). Ocena na podstawie badania endoskopowego dotyczy każdej jamy nosowej (w zakresie 0 - 4), dając łącznie wynik w zakresie od 0 do 8 (pierwszorzędowy punkt końcowy badania SYNAPSE). Do badania SYNAPSE kwalifikowali się pacjenci z oceną w skali NPS  $\geq 5$  z minimalnym wynikiem co najmniej 2 w każdej jamie nosowej (Han 2021). Kryterium co najmniej 5 punktów w skali NPS znalazło się również w zapisie kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla mepolizumabu (BIA 2023). Ocenę odpowiedzi po 24. tygodniach leczenia zestawiono w Tab. 3.

Dla sc. analizie wrażliwości, w którym brano pod uwagę populację ogólną badania SYNAPSE, wyniki oceny odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tab. 4.

**Tab. 3. Ocena odpowiedzi na leczenie w skali NPS  $\geq 1$  w subpopulacji z eozynofilią we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ L (24 tyg. leczenia).**

	Udział %	95% CI	SE	Źródło
<b>Odpowiedź po 24. tyg.</b>				
Mepolizumab	████	██████████	████	SYNAPSE
SoC	████	██████████	████	SYNAPSE
<b>Proporcje pacjentów odpowiadających w 24. tyg. leczenia i utrzymujących odpowiedź w 52. tyg. leczenia</b>				
Mepolizumab	████	██████████	████	SYNAPSE
SoC	████	██████████	████	SYNAPSE

**Tab. 4. Ocena odpowiedzi na leczenie w skali NPS  $\geq 1$  w populacji ITT (24 tyg. leczenia).**

	Udział %	95% CI	SE	Źródło
<b>Odpowiedź po 24. tyg.</b>				
Mepolizumab	████	██████████	████	SYNAPSE
SoC	████	██████████	████	SYNAPSE
<b>Proporcje pacjentów odpowiadających w 24. tyg. leczenia i utrzymujących odpowiedź w 52. tyg. leczenia</b>				
Mepolizumab	████	██████████	████	SYNAPSE
SoC	████	██████████	████	SYNAPSE

### 2.7.1.2 Odpowiedź wg skali SNOT-22

Drugorzędowym punktem końcowym badania SYNAPSE była ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie kwestionariusza oceny jakości życia SNOT-22 (Han 2021). Kwestionariusz ten zawiera 22 domeny oceny, każda w zakresie od 0 do 5, które dotyczą oceny ciężkości objawów mających wpływ na funkcjonowanie oddychania, zaburzenia snu, produktywność itp. (SNOT22). W badaniu SYNAPSE średni wynik oceny wg kwestionariusza SNOT-22 wynosił 64,4 i 63,7 odpowiednio w grupie leczonej terapią standardową i mepolizumabem. Najmniejszy wynik w populacji leczonej nie był mniejszy niż 50 (Han 2021). Z kolei według zapisów kryteriów kwalifikacji proponowanego programu lekowego dla mepolizumabu pacjenci muszą osiągać wynik wg kwestionariusza SNOT-22 co najmniej 40 punktów (BIA 2023). Ocenę odpowiedzi po 24. tygodniach leczenia zestawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Ocena odpowiedzi na leczenie w skali SNOT-22 w subpopulacji z eozynofilią we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ L (24 tyg. leczenia).

	Udział %	95% CI	SE	Źródło
<b>Odpowiedź po 24. tyg.</b>				
Mepolizumab	████	██████████	████	SYNAPSE
SoC	████	██████████	████	SYNAPSE
<b>Proporcje pacjentów odpowiadających w 24. tyg. leczenia i utrzymujących odpowiedź w 52. tyg. leczenia</b>				
Mepolizumab	████	██████████	████	SYNAPSE
SoC	████	██████████	████	SYNAPSE

### 2.7.1.3 Roczna utrata odpowiedzi na leczenie

W modelu ekonomicznym założono, że wśród pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie w 52. tyg. terapii, będą chorzy, u których nie utrzyma się odpowiedź na leczenie poza horyzontem badania klinicznego. Dlatego też przyjęto w modelu odsetek pacjentów rocznie, u których nastąpi utrata odpowiedzi na leczenie. W oszacowaniach przyjęto, że odsetek ten będzie obliczony przy uwzględnieniu wyników odpowiedzi na leczenie po 24 tygodniach terapii oraz wyników chorych, u których odpowiedź na leczenie utrzymała się do 52. tyg. Na podstawie różnicy w tych odsetkach obliczono i zaimplementowano w modelu roczny odsetek pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie. Wyniki obliczeń zamieszczono w Tab. 6.

Tab. 6. Roczny odsetek pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie.

	Proporcje pacjentów utrzymujących odpowiedź na leczenie do 52 tyg.	Roczny odsetek utraty odpowiedzi na leczenie
Mepolizumab	████	████
SoC	████	████

### 2.7.2 Ryzyko operacji

Proporcje pacjentów, u których konieczne było przeprowadzenie operacji uzyskano z badania SYNAPSE, w zależności od rodzaju leczenia (do 24. tyg.), a następnie według odpowiedzi



na leczenie i rodzaju leczenia (w tyg. od 24. do 52.). Pacjentów poddanych operacji uważa się za nieodpowiadających na leczenie, którzy zaprzestają terapii i przechodzą do stanu zdrowia w modelu określanym jako stan po operacji (*post-surgery health state*). W modelu założono, że jeśli pacjenci nie odpowiedzieli na leczenie do 52. tyg. terapii, wymagają przeprowadzenia operacji ze stałą częstotliwością roczną (szczegóły opisano poniżej).

W Tab. 7 i Tab. 8 zestawiono proporcje pacjentów wymagających przeprowadzenia operacji w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie, w wybranych punktach czasowych. W Tab. 9 zestawiono proporcje pacjentów wymagających przeprowadzenia operacji w populacji ogólnej badania SYNAPSE.

Podczas pierwszych 24 tygodni terapii ryzyko przeprowadzenia operacji oblicza się na podstawie odsetka pacjentów poddanych operacji w 24. tyg. w badaniu SYNAPSE według rodzaju leczenia, zakładając stałe prawdopodobieństwo operacji na cykl pomiędzy 0. a 24. tygodniem.

Pomiędzy 24. a 52. tygodniem leczenia istnieją dwie podgrupy pacjentów, którzy mogą wymagać operacji: 1) ci którzy zareagowali na leczenie w 24. tygodniu i 2) ci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie po 24 tygodniach. Dla pacjentów odpowiadających na leczenie ryzyko operacji obliczane jest na podstawie proporcji pacjentów poddanych operacji w 24. tyg. w zależności od rodzaju leczenia. W przypadku osób, które nie odpowiedziały na leczenie w 24. tygodniu, ryzyko operacji oblicza się na podstawie proporcji pacjentów poddanych operacji w ramieniu terapii standardowej badania SYNAPSE (zarówno dla ramienia terapii standardowej i ramienia mepolizumabu w modelu ekonomicznym), ponieważ model zakłada, że nieodpowiadający na leczenie przerywają terapię mepolizumabem i przechodzą do leczenia terapią standardową. Dane dotyczące częstości operacji w zakresie od 24. do 52. tygodnia terapii dla nieodpowiadających na leczenie mepolizumabem w badaniu SYNAPSE nie zostały wykorzystane, ponieważ pacjenci w badaniu byli nadal leczeni mepolizumabem, a nie przerywali leczenia jak to ma miejsce w modelu ekonomicznym. Stąd zaimplementowano proporcje uzyskane z ramienia placebo.

Po wykonaniu operacji pacjenci wchodzi w stan odpowiedzi pooperacyjnej. Zakłada się, że chorzy reagujący na leczenie operacyjne tracą odpowiedź na leczenie w statym tempie 38,4% rocznie, po czym kwalifikują się do kolejnej operacji (De Conde 2017, Tab. 10). Proporcje te obliczono na podstawie wyników badania De Conde 2017, w którym wg danych u pacjentów po 12 miesiącach od operacji nosa nastąpił nawrót polipów (48/125). Nie ma w modelu ograniczeń co do liczby operacji, którym może być poddany pacjent. W analizie zakłada się, że wszyscy pacjenci reagują na leczenie operacyjne.

Zakłada się, że po 52 tygodniach pacjenci nieodpowiadający na leczenie wymagają przeprowadzenia operacji ze stałym prawdopodobieństwem rocznym wynoszącym 11,4% (Tab. 10). Prawdopodobieństwo to oszacowano na podstawie proporcji 4,36% pacjentów wymagających operacji rocznie (Hopkins 2009b, przeliczono odsetek 20% ponownych operacji w ciągu 5-ciu lat na prawdopodobieństwo roczne) do 38,4% pacjentów z utratą odpowiedzi (De Conde 2017).

W modelu ekonomicznym uwzględniono również pojawienie się komplikacji związanych z zabiegiem operacyjnym. Komplikacje te określono jako rzadkie; wiązały się z ponowną wizytą na ostrym dyżurze, większymi i mniejszymi powikłaniami (Browne 2003). Częstość poszczególnych powikłań określono w Tab. 11.

Tab. 7. Ryzyko operacji w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS  $\geq 1$  w subpopulacji z eozynofilią we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ L).

	Prawdopodobieństwo	95% CI	SE	Źródło
<b>Prawdopodobieństwo operacji w 24. tyg.</b>				
Mepolizumab	■	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	■	SYNAPSE
<b>Prawdopodobieństwo operacji w 52. tyg.</b>				
Mepolizumab	■	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	■	SYNAPSE
<b>Odsetek osób, które odpowiedziały na leczenie w 24. tyg. i wymagały operacji do 52. tyg.</b>				
Mepolizumab	■	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	■	SYNAPSE
<b>Odsetek osób, które nie odpowiedziały na leczenie w 24. tyg. i wymagały operacji do 52. tyg.</b>				
	■	■	■	SYNAPSE

Tab. 8. Ryzyko operacji w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium SNOT-22  $\geq 8,9$  w subpopulacji z eozynofilią we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ L).

	Prawdopodobieństwo	95% CI	SE	Źródło
<b>Prawdopodobieństwo operacji w 24. tyg.</b>				
Mepolizumab	■	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	■	SYNAPSE
<b>Prawdopodobieństwo operacji w 52. tyg.</b>				
Mepolizumab	■	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	■	SYNAPSE
<b>Odsetek osób, które odpowiedziały na leczenie w 24. tyg. i wymagały operacji do 52. tyg.</b>				
Mepolizumab	■	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	■	SYNAPSE
<b>Odsetek osób, które nie odpowiedziały na leczenie w 24. tyg. i wymagały operacji do 52. tyg.</b>				
	■	■	■	SYNAPSE

Tab. 9. Ryzyko operacji w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS  $\geq 1$  w populacji ITT)

	Prawdopodobieństwo	95% CI	SE	Źródło
<b>Prawdopodobieństwo operacji w 24. tyg.</b>				
Mepolizumab	■	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	■	SYNAPSE
<b>Prawdopodobieństwo operacji w 52. tyg.</b>				
Mepolizumab	■	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	■	SYNAPSE
<b>Odsetek osób, które odpowiedziały na leczenie w 24. tyg. i wymagały operacji do 52. tyg.</b>				
Mepolizumab	■	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	■	SYNAPSE

	Prawdopodobieństwo	95% CI	SE	Źródło
<b>Odsetek osób, które nie odpowiedziały na leczenie w 24. tyg. i wymagały operacji do 52. tyg.</b>				
	■	■	■	SYNAPSE

Tab. 10. Dodatkowe odsetki związane z ryzykiem operacji.

	Odsetek	SE	Źródło
Roczna utrata odpowiedzi na leczenie po operacji	38,4%	2,0%	De Conde 2017
Prawdopodobieństwo operacji u pacjentów nieodpowiadających na leczenie po 52 tyg. terapii	■	■	Hopkins 2009b, De Conde 2017

Tab. 11. Częstość powikłań po operacji wycięcia polipów nosa.

	Odsetek	SE	Źródło
Powikłania wymagające ponownej wizyty na ostrym dyżurze	3,8%	0,2%	Browne 2003
Poważne powikłania po operacji	0,4%	0,0%	Browne 2003
Drobne powikłania po operacji	5,0%	0,3%	Browne 2003

### 2.7.3 Zaostrzenia astmy

Częstość roczna klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w poszczególnych grupach leczenia pochodzi z badania SYNAPSE. Przez pierwsze 24 tygodnie leczenia zaimplementowana jest częstość pochodząca z badania w zależności od ramienia terapii. W okresie od 24. tyg. do 52. tyg., a także po 52. tyg. leczenia częstość występowania zaostrzeń astmy zależy od odpowiedzi na leczenie i ramienia terapii. Po 24. tygodniu pacjenci nieodpowiadający na leczenie mepolizumabem przerywają terapię i przechodzą na leczenie standardowe, a zatem ich odsetek zaostrzeń astmy jest taki sam jak u pacjentów nieodpowiadających na leczenie w ramieniu leczenia standardowego pomiędzy 24. a 52. tygodniem oraz po 52. tygodniach.

Częstość zaostrzeń astmy w poszczególnych grupach leczenia przedstawiono w Tab. 12 i w Tab. 13 w zależności od wybranego kryterium odpowiedzi na leczenie. W Tab. 14 zestawiono odsetki roczne zaostrzeń astmy w przypadku sc. analizy wrażliwości w populacji ogólnej badania SYNAPSE.

Zaostrzenia astmy podzielono według ciężkości na wymagające zastosowania doustnych kortykosteroidów (OSC), wymagające wizyty na ostrym dyżurze oraz wymagające hospitalizacji. Ze względu na stosunkowo niskie odsetki zaostrzeń w badaniu SYNAPSE przyjęto, że podział zużycia zasobów w przypadku zaostrzenia astmy będzie taki sam w obu ramionach leczenia. Większość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy leczono z wykorzystaniem doustnych kortykosteroidów (por. Tab. 15).

**Tab. 12. Odsetek zaostrzeń astmy w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS  $\geq 1$  w subpopulacji z eozynofilią we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ L).**

	Odsetek roczny	Log(SE)	Źródło
<b>W badaniu (24 tydz.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Odpowiadający na leczenie (24. tydz. - 52. tydz.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Nieodpowiadający na leczenie (24. tydz. - 52. tydz.)</b>			
SoC/Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
<b>Odpowiadający na leczenie (od 52. tyg.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Nieodpowiadający na leczenie (od 52. tyg.)</b>			
SoC/Mepolizumab	■	■	SYNAPSE

**Tab. 13. Odsetek zaostrzeń astmy w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium SNOT-22  $\geq 8,9$  w subpopulacji z eozynofilią we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ L).**

	Odsetek roczny	Log(SE)	Źródło
<b>W badaniu (24 tydz.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Odpowiadający na leczenie (24. tydz. - 52. tydz.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Nieodpowiadający na leczenie (24. tydz. - 52. tydz.)</b>			
SoC/Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
<b>Odpowiadający na leczenie (od 52. tyg.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Nieodpowiadający na leczenie (od 52. tyg.)</b>			
SoC/Mepolizumab	■	■	SYNAPSE

**Tab. 14. Odsetek zaostrzeń astmy w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS  $\geq 1$  w populacji ITT).**

	Odsetek roczny	Log(SE)	Źródło
<b>W badaniu (24 tydz.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Odpowiadający na leczenie (24. tydz. - 52. tydz.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE

	Odsetek roczny	Log(SE)	Źródło
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Nieodpowiadający na leczenie (24. tydz. - 52. tydz.)</b>			
SoC/Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
<b>Odpowiadający na leczenie (od 52. tyg.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Nieodpowiadający na leczenie (od 52. tyg.)</b>			
SoC/Mepolizumab	■	■	SYNAPSE

Tab. 15. Zużycie zasobów przy wystąpieniach zaostrzeń astmy.

	Odsetek	95% CI	SE	Źródło
Zaostrzenia astmy wymagające OCS	■	■	■	SYNAPSE
Zaostrzenia astmy wymagające wizyty na ostrym dyżurze	■	■	■	SYNAPSE
Zaostrzenia astmy wymagające hospitalizacji	■	■	■	SYNAPSE

## 2.7.4 Terapia doustnymi kortykosteroidami

Średnią liczbę koniecznych terapii doustnymi kortykosteroidami w przypadku pogorszenia kontroli choroby zaimplementowano na podstawie danych z badania SYNAPSE. W ciągu pierwszych 24 tyg. terapii zastosowano średnie w zależności od ramienia leczenia, zaś po pierwszej ocenie odpowiedzi zaimplementowano średnie liczby koniecznych terapii OCS w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie. Po 24. tygodniu pacjenci nieodpowiadający na leczenie mepolizumabem przerywają terapię i przechodzą na leczenie standardowe, a zatem ich średnia liczba koniecznych terapii OCS będzie taka sama jak u pacjentów nieodpowiadających na leczenie w ramieniu leczenia standardowego pomiędzy 24. a 52. tygodniem oraz po 52 tygodniach.

Częstość terapii doustnymi kortykosteroidami w poszczególnych grupach leczenia przedstawiono w Tab. 16 i w Tab. 17 w zależności od wybranego kryterium odpowiedzi na leczenie. W Tab. 18 pokazano z kolei częstości w przypadku scenariusza analizy wrażliwości dla populacji ogólnej badania SYNAPSE.

Tab. 16. Średnia liczba koniecznych terapii OCS w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS  $\geq 1$  w subpopulacji z eozynofilią we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ L).

	Odsetek roczny	Log(SE)	Źródło
<b>W badaniu (24 tydz.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Odpowiadający na leczenie (24. tydz. - 52. tydz.)</b>			

	Odsetek roczny	Log(SE)	Źródło
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Nieodpowiadający na leczenie (24. tydz. - 52. tydz.)</b>			
SoC/Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
<b>Odpowiadający na leczenie (od 52. tyg.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Nieodpowiadający na leczenie (od 52. tyg.)</b>			
SoC/Mepolizumab	■	■	SYNAPSE

Tab. 17. Średnia liczba koniecznych terapii OCS w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium SNOT-22  $\geq$  8,9 w subpopulacji z eozynofilią we krwi  $\geq$  150 komórek/ $\mu$ L).

	Odsetek roczny	Log(SE)	Źródło
<b>W badaniu (24 tydz.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Odpowiadający na leczenie (24. tydz. - 52. tydz.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Nieodpowiadający na leczenie (24. tydz. - 52. tydz.)</b>			
SoC/Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
<b>Odpowiadający na leczenie (od 52. tyg.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Nieodpowiadający na leczenie (od 52. tyg.)</b>			
SoC/Mepolizumab	■	■	SYNAPSE

Tab. 18. Średnia liczba koniecznych terapii OCS w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS  $\geq$  1 w populacji ITT).

	Odsetek roczny	Log(SE)	Źródło
<b>W badaniu (24 tydz.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Odpowiadający na leczenie (24. tydz. - 52. tydz.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Nieodpowiadający na leczenie (24. tydz. - 52. tydz.)</b>			
SoC/Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
<b>Odpowiadający na leczenie (od 52. tyg.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE

	Odsetek roczny	Log(SE)	Źródło
<b>Nieodpowiadający na leczenie (od 52. tyg.)</b>			
SoC/Mepolizumab	■	■	SYNAPSE

## 2.7.5 Terapia antybiotykami

Średnią liczbę terapii antybiotykami w zależności od rodzaju leczenia oszacowano na podstawie wyników badania SYNAPSE. Przez pierwsze 24 tygodnie terapii zastosowano średnie w zależności od ramienia leczenia, zaś po pierwszej odpowiedzi zaimplementowano średnie zależne od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie. Po 24. tygodniu pacjenci nieodpowiadający na leczenie mepolizumabem przerywają terapię i przechodzą na leczenie standardowe, a zatem ich średnia liczba koniecznych terapii antybiotykami będzie taka sama jak u pacjentów nieodpowiadających na leczenie w ramieniu leczenia standardowego pomiędzy 24. a 52. tygodniem oraz po 52 tygodniach.

Częstość terapii antybiotykami w poszczególnych grupach leczenia przedstawiono w Tab. 19 i w Tab. 20 w zależności od wybranego kryterium odpowiedzi na leczenie. W Tab. 21 z kolei pokazano częstości w przypadku scenariusza analizy wrażliwości w populacji ogólnej badania SYNAPSE.

Tab. 19. Średnia liczba koniecznych terapii antybiotykami w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS  $\geq 1$  w subpopulacji z eozynofilią we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ L).

	Odsetek roczny	Log(SE)	Źródło
<b>W badaniu (24 tydz.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Odpowiadający na leczenie (24. tydz. - 52. tydz.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Nieodpowiadający na leczenie (24. tydz. - 52. tydz.)</b>			
SoC/Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
<b>Odpowiadający na leczenie (od 52. tyg.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Nieodpowiadający na leczenie (od 52. tyg.)</b>			
SoC/Mepolizumab	■	■	SYNAPSE

Tab. 20. Średnia liczba koniecznych terapii antybiotykami w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium SNOT-22  $\geq 8,9$  w subpopulacji z eozynofilią we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ L).

	Odsetek roczny	Log(SE)	Źródło
<b>W badaniu (24 tydz.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE

	Odsetek roczny	Log(SE)	Źródło
<b>Odpowiadający na leczenie (24. tydz. - 52. tydz.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Nieodpowiadający na leczenie (24. tydz. - 52. tydz.)</b>			
SoC/Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
<b>Odpowiadający na leczenie (od 52. tyg.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Nieodpowiadający na leczenie (od 52. tyg.)</b>			
SoC/Mepolizumab	■	■	SYNAPSE

Tab. 21. Średnia liczba koniecznych terapii antybiotykami w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS  $\geq 1$  w populacji ITT).

	Odsetek roczny	Log(SE)	Źródło
<b>W badaniu (24 tydz.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Odpowiadający na leczenie (24. tydz. - 52. tydz.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Nieodpowiadający na leczenie (24. tydz. - 52. tydz.)</b>			
SoC/Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
<b>Odpowiadający na leczenie (od 52. tyg.)</b>			
Mepolizumab	■	■	SYNAPSE
SoC	■	■	SYNAPSE
<b>Nieodpowiadający na leczenie (od 52. tyg.)</b>			
SoC/Mepolizumab	■	■	SYNAPSE

## 2.7.6 Ryzyko zgonu

W modelu ekonomicznym uwzględniono ryzyko zgonu wynikające z przeprowadzonej operacji lub wynikające z wystąpienia zaostrzenia astmy wymagającego hospitalizacji, choć należy zaznaczyć, że jest ono rzadkie. Zaimplementowane ryzyko zgonu przedstawiono w Tab. 22. Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2022 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2022). Tablice trwania życia zamieszczono w Aneksie 7.3.

Tab. 22. Ryzyko zgonu z powodu operacji lub zaostrzenia astmy.

	Wartość	SE	Źródło
Prawdopodobieństwo zgonu w wyniku operacji	0,01%	0,00%	Scangas 2021
Prawdopodobieństwo zgonu w wyniku zaostrzenia astmy wymagającego hospitalizacji	2,5%	0,1%	Watson 2007



## 2.8 Koszty

### 2.8.1 Koszty leków

#### 2.8.1.1 Koszty Nucala®

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie mepolizumabu (Nucala®) w skojarzeniu z kortykosteroidami donosowymi jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP), u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby, w trybie refundacji leku w ramach nowego programu lekowego (PL): „Leczenie chorych na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP) (ICD-10: J32, J33)”. Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie analizy wpływu na budżet (BIA 2023).

Mepolizumab na dzień 1. września 2023 r. jest refundowany w ramach grupy limitowej „1167.0, Mepolizumab” w programie lekowym B.44. „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”. W związku z tym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej mepolizumabu.

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje następujące opakowania preparatu Nucala®:

- 1 wstrzykiwacz 1 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg;
- 1 ampułko-strzykawka 1 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg.

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania zalecana dawka produktu leczniczego Nucala® u osób dorosłych we wskazaniu CRSwNP to 100 mg podawane podskórną, raz na 4 tygodnie (ChPL Nucala). W ramach sc. analizy wrażliwości przetestowano wariant dawkowania, w którym założono, że zgodnie z przewidywaną praktyką kliniczną pacjenci będą przyjmowali dawkę mepolizumabu zamiast raz na 4 tyg. (13 dawek na rok) to raz na miesiąc (12 dawek na rok).

Pacjenci powinni przyjmować produkt leczniczy Nucala® dopóki odpowiadają na leczenie z wyłączeniem pacjentów, u których konieczne będzie przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego. W modelu ekonomicznym kryterium odpowiedzi na leczenie w sc. podstawowym analizie spełniają chorzy, którzy osiągnęli redukcję oceny wielkości polipów (NPS) o co najmniej jeden punkt ( $NPS \geq 1$ ).

### 2.8.1.2 Koszty terapii standardowej

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest terapia standardowa rozumiana jako zastosowanie kortykosteroidów donosowych w dawkowaniu zgodnych z ich ChPL. Stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych i antybiotyków oraz przeprowadzanie zabiegów operacyjnych wiążą się ze skutecznością leczenia biologicznego, stąd koszty ich zastosowania zostały oszacowane w kolejnych rozdziałach jako koszty osobnych zdarzeń.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie refundowane ze środków publicznych w leczeniu CRSwNP są następujące glikokortykosteroidy donosowe: furoinian mometazonu (Pronasal®, Metmin®, Nasometin®, Momester®) i propionian flutykazonu (Flixonase®, Fanipos®) finansowane z 50% poziomem odpłatności.

Każda dawka kortykosteroidu donosowego to 50 µg substancji czynnej. Zgodnie ze schematem w badaniu klinicznym i zaleceniami w ChPL w ramach terapii standardowej stosuje się dwie dawki 50 µg do każdego nozdrza dwa razy dziennie (łącznie jest to 8 dawek czyli 400 µg) (ChPL Metmin, Han 2021). Koszt jednej dawki (50 µg) kortykosteroidu donosowego oszacowano w Tab. 25 na podstawie danych refundacyjnych NFZ za okres od lipca 2022 r. do czerwca 2023 r. (DGL 2023).

Powołując się dane NFZ (przytoczone w AWA Dupixent) o stosowaniu kortykosteroidów wśród pacjentów z rozpoznaniem J32 i/lub J33 oszacowano udział procentowy kosztów furoinianu mometazonu i propionianu flutykazonu w koszcie terapii standardowej. Według danych z ostatnich pięciu lat (2018 - 2022) proporcje furoinianu mometazonu i propionianu flutykazonu stabilizowały się na podobnym poziomie. Uwzględniając dane refundacyjne przyjęto, że proporcje furoinianu mometazonu i propionianu flutykazonu będą na poziomie 75% vs. 25% (średnio z ostatnich pięciu lat).

Tab. 23. Koszty kortykosteroidów donosowych stosowanych w ramach terapii standardowej.

Substancja czynna	Udział procentowy	Koszt za dawkę z p. NFZ (50 µg)	Koszt za dawkę z p. wspólnej (50 µg)
Furoinian mometazonu	75%	0,052 zł	0,109 zł
Propionian flutykazonu	25%	0,052 zł	0,131 zł
<b>Koszt za dawkę w terapii standardowej</b>		<b>0,052 zł</b>	<b>0,115 zł</b>

Tab. 24. Koszty mepolizumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Dawka mepolizumabu w opakowaniu [mg]	Koszt NFZ za dawkę [zł]
<b>Bez RSS</b>							
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 wstrzykiwacz	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	100	██████
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 amp.-strzyk.	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	100	██████
Nucala, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	██████	██████	██████	██████	bezpłatny	100	██████
<b>Z RSS</b>							
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 wstrzykiwacz			██████	██████	bezpłatny	100	██████
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 amp.-strzyk.			██████	██████	bezpłatny	100	██████
Nucala, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg			██████	██████	bezpłatny	100	██████

Tab. 25. Koszt za dawkę kortykosteroidów donosowych w ramach terapii standardowej.

Nazwa	EAN	Cena detaliczna [zł]	Odpłatność pacjenta [zł]	Liczba µg w opak.	Udział w refundacji	Koszt za µg z p. NFZ	Koszt za µg z p. wspólnej
<b>Furoinian mometazonu</b>							
Momester	05909991195366	16,87	9,62	7000	16%	0,00104 zł	0,00241 zł
Metmin	05909991141004	15,98	8,73	7000	33%	0,00104 zł	0,00228 zł
Nasometin	05909991031275	14,50	7,25	7000	12%	0,00104 zł	0,00207 zł
Pronasal	05909991099688	14,50	7,25	7000	31%	0,00104 zł	0,00207 zł
Pronasal	05909991099695	27,41	13,71	14000	8%	0,00099 zł	0,00196 zł
Średni koszt za µg						0,00103 zł	0,00218 zł
<b>Średni koszt za dawkę (50 µg)</b>						<b>0,052 zł</b>	<b>0,109 zł</b>
<b>Propionian flutykazonu</b>							
Fanipos	05908289660371	30,16	17,73	12000	1%	0,00102 zł	0,00251 zł
Fanipos	05909990570720	15,75	9,54	6000	42%	0,00104 zł	0,00263 zł
Flixonase	05909990933839	15,81	9,60	6000	57%	0,00104 zł	0,00264 zł
Średni koszt za µg						0,00104 zł	0,00263 zł
<b>Średni koszt za dawkę (50 µg)</b>						<b>0,052 zł</b>	<b>0,131 zł</b>

## 2.8.2 Koszty monitorowania leczenia

### 2.8.2.1 Diagnostyka i monitorowanie w PL

Z uwagi na fakt, że obecnie nie ma PL w leczeniu CRSwNP zdecydowano, że w modelu ekonomicznym koszty monitorowania chorych w programie lekowym będą równe obecnym kosztom diagnostyki i monitorowania w PL B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”, w którym refundowana jest Nucala®. Koszty te opisano w Tab. 26.

Oprócz kosztów diagnostyki w PL w ramach kosztów monitorowania leczenia oszacowano także koszt kwalifikacji do PL. Koszt kwalifikacji zamieszczono w Tab. 27.

Harmonogram monitorowania w PL przewiduje dwie wizyty związane z monitorowaniem skuteczności w pierwszym roku leczenia w PL, a następnie wizyty raz w roku. Biorąc pod uwagę te zapisy założono w modelu ekonomicznym, że w pierwszym roku obecności w PL pacjent będzie odbywał 2 wizyty (monitorowanie) związane z wykonaniem PL, natomiast w kolejnych latach będzie to jedna wizyta kontrolna. Koszt jednej wizyty zestawiono w Tab. 28, natomiast koszt monitorowania w Tab. 29.

Tab. 26. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL dla Nucala® (Zarządzenie 117/2023/DGL ujedn.)

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [zł]
5.08.08.0000051	Diagnostyka w programie leczenia chorych z ciężką postacią astmy	984,80

Tab. 27. Koszt kwalifikacji do PL (Zarządzenie nr 117/2023/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa	Wycena [zł] †
5.08.07.0000023	kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00

† Przyjęto 1 punkt = 1 zł

Tab. 28. Koszt porady ambulatoryjnej w PL (Zarządzenie nr 117/2023/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa	Wycena [zł] †
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16

† Przyjęto 1 punkt = 1 zł

Tab. 29. Łączny koszt wizyt ambulatoryjnych w PL w kolejnych latach.

Kategoria	Wartość
Liczba porad w PL/rok (1. rok)	2
Liczba porad w PL/rok (2.+ rok)	1
Koszt porady w PL (Tab. 28)	108,16 zł
<b>Łączny koszt roczny porad ambulatoryjnych w PL w 1. roku</b>	<b>216,32 zł</b>
<b>Łączny koszt roczny porad ambulatoryjnych w PL w 2.+ roku</b>	<b>108,16 zł</b>

### 2.8.2.2 Koszt monitorowania w ramach terapii standardowej

W modelu ekonomicznym założono, że w ramach terapii standardowej monitorowanie leczenia będzie odbywać się dwa razy do roku, podobnie jak to wygląda w proponowanym PL dla mepolizumabu (BIA 2023). Wycenę świadczenia obejmującego koszt takiej wizyty zamieszczono w Tab. 30.

Tab. 30. Koszt wizyty kontrolnej w ramach terapii standardowej (Zarządzenie 103/2023/DSOZ ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł] †
5.30.00.0000012	W 12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00

† Przyjęto 1 punkt = 1 zł

Tab. 31. Koszt monitorowania w ramach terapii standardowej.

Kategoria	Wartość
Liczba porad /rok	2
Koszt porady (Tab. 30)	75,00 zł
<b>Łączny koszt roczny porad ambulatoryjnych w roku</b>	<b>150,00 zł</b>

### 2.8.3 Koszty operacji i powikłań pooperacyjnych

Do oszacowania kosztów operacji polipów nosa wykorzystano dane NFZ ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP 2022). Procedurę wycięcia polipa nosa przypisano do grupy JGP C43 Średnie zabiegi nosa (Zarządzenie nr 126/2023/DSOZ ujedn.). Oszacowany średni koszt hospitalizacji związanej z zabiegami zestawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Koszt operacji polipów nosa (JGP 2022).

Zdarzenie	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Operacja	C43 Średnie zabiegi nosa	1 704,93

W modelu ekonomicznym uwzględniono również koszty powikłań pooperacyjnych (por. Rozdz. 2.7.2). Jako koszt powikłania wymagającego ponownej wizyty na ostrym dyżurze przyjęto oszacowanie kosztów wynikających ze zdarzeń z powodu występujących krwawień z nosa. Koszt hospitalizacji takich zdarzeń oszacowano jako średni koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP C44 „Małe zabiegi nosa”. Koszt ten zestawiono w Tab. 33. Jako koszt powikłania rozumianego jako poważne powikłania po operacji przyjęto koszty związane z występowaniem migreny i bólów głowy i przypisano im koszty grupy JGP A59 „Bóle głowy”. Koszt hospitalizacji zestawiono w Tab. 34. Jako koszt powikłania rozumianego jako drobne powikłania po operacji przyjęto koszt związany ze specjalistyczną wizytą w poradni ambulatoryjnej (por. Tab. 30).

**Tab. 33. Koszt związany z występowaniem krwawień z nosa po operacji polipów (JGP 2022).**

Zdarzenie	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Krwawienia z nosa	C44 Małe zabiegi nosa	510,01

**Tab. 34. Koszt związany z występowaniem migreny i bólów głowy po operacji polipów (JGP 2022).**

Zdarzenie	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Migrena, bóle głowy	A59 Bóle głowy	1580,37

## 2.8.4 Koszty zdarzeń

### 2.8.4.1 Koszty zaostrzeń astmy

Możliwe do wystąpienia zaostrzenia astmy są zróżnicowane w zależności od nasilenia. W modelu wyróżniono zaostrzenia wymagające terapii doustnymi kortykosteroidami, wymagające wizyty na ostrym dyżurze oraz wymagające hospitalizacji (por. Tab. 15). Do oszacowania kosztów zaostrzeń wykorzystano oszacowania z analizy ekonomicznej dla mepolizumabu przedstawionej we wnioskowanym wskazaniu dot. leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej (AOTMiT 192/2016).

W ramach kosztów zaostrzeń astmy wymagających podania zwiększonych dawek doustnych kortykosteroidów uwzględniono koszt farmakoterapii oraz koszt wizyty ambulatoryjnej, podczas której chory będzie miał przepisane leki. Koszt wizyty ambulatoryjnej to koszt świadczenia specjalistycznego W11 (Tab. 35). Założono, że w ramach terapii OCS chory będzie zażywał maksymalną rekomendowaną dawkę prednizonu (50 mg) przez 7 dni (Niżankowska - Moglińska 2015). Koszt za mg prednizonu przedstawiono w Tab. 39. Łączny koszt leczenia zaostrzenia astmy wymagającego zwiększonej dawki OCS wyniósł 58,84 zł z perspektywy NFZ oraz 88,53 zł z perspektywy wspólnej.

Koszt zaostrzeń astmy wymagającej wizyty na ostrym dyżurze oszacowano uwzględniając metodologię opisaną w analizie ekonomicznej mepolizumabu w astmie (AOTMiT 192/2016). Na koszt 227,77 zł, uwzględniający oszacowania opisane w publikacji Plisko 2003 oraz skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2003-2015 nałożono skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2016-2022. Na tej podstawie oszacowany koszt zaostrzenia wyniósł 298,38 zł (Tab. 36).

Koszt zaostrzenia wymagającego hospitalizacji określono na podstawie średniej wyceny jednostek hospitalizacji w statystykach JGP za rok 2022 (Tab. 37). Do oszacowań brano pod uwagę grupy D10E i D10F dotyczące dychawicy oskrzelowej, podobnie jak to zrobiono w analizie ekonomicznej mepolizumabu w astmie (AOTMiT 192/2016).

**Tab. 35. Koszt wizyty ambulatoryjnej (Zarządzenie 103/2023/DSOZ ujedn.).**

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł] †
5.30.00.0000011	W 11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00

† Przyjęto 1 punkt = 1 zł

**Tab. 36. Koszt zaostrzeń astmy wymagający wizyty na ostrym dyżurze.**

Zaostrzenie	Koszt [zł]	Źródło
Koszt leczenia zaostrzeń astmy na SOR w 2015 r. na pacjenta na dzień	227,77	AOTMiT 192/2016
Skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2016-2022	31,00%	CPI 2023
Koszt leczenia zaostrzeń astmy na SOR w 2022 r. na pacjenta na dzień	298,38	Wynik obliczeń

**Tab. 37. Koszt zaostrzeń astmy wymagający hospitalizacji (JGP 2022).**

Grupa JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [zł]
D10E: DYCHAWICA OSKRZELOWA > 65 R.Ż.	4 070,86
D10F: DYCHAWICA OSKRZELOWA < 66 R.Ż.	2 532,56
<b>Średnia</b>	<b>3 301,71</b>

**Tab. 38. Oszacowanie kosztów zaostrzeń astmy.**

Zaostrzenie	Koszt (p. NFZ/p. wspólna) [zł]	Źródło
Zaostrzenia astmy wymagające OCS	58,84/88,53	AOTMiT 192/2016, Niżankowska - Moglinicka 2015
Zaostrzenia astmy wymagające wizyty na ostrym dyżurze	298,38	AOTMiT 192/2016, Plisko 2003
Zaostrzenia astmy wymagające hospitalizacji	3 301,71	JGP 2022



Tab. 39. Średni koszt za mg prednizonu (doustne kortykosteroidy).

Nazwa	EAN	Cena detaliczna [zł]	Odpłatność pacjenta [zł]	Liczba mg w opak.	Udział w refundacji	Koszt za mg z p. NFZ	Koszt za mg z p. wspólnej
<b>Prednizon</b>							
Encorton	05909991289416	10,22	10,22	20	2%	0,0093 zł	0,5110 zł
Encorton	05909991289416	10,22	8,76	20	2%	0,0093 zł	0,5110 zł
Encorton	05909990405312	25,07	13,71	200	18%	0,0449 zł	0,1254 zł
Encorton	05909990405312	25,07	10,51	200	18%	0,0449 zł	0,1254 zł
Encorton	05909990405411	34,39	9,54	400	12%	0,0498 zł	0,0860 zł
Encorton	05909990405411	34,39	5,27	400	12%	0,0498 zł	0,0860 zł
Encorton	05909990641192	36,40	5,33	500	8%	0,0492 zł	0,0728 zł
Encorton	05909990641192	36,40	0,00	500	8%	0,0492 zł	0,0728 zł
Encorton	05909990641185	15,08	11,00	100	10%	0,0301 zł	0,1508 zł
Encorton	05909990641185	15,08	7,80	100	10%	0,0301 zł	0,1508 zł
<b>Średni koszt za mg</b>						<b>0,0424 zł</b>	<b>0,1272 zł</b>

## 2.8.4.2 Koszty terapii doustnymi kortykosteroidami

Koszty zastosowania terapii doustnymi kortykosteroidami wynikające z zaostrzenia choroby obejmują wizytę ambulatoryjną i zastosowanie kortykosteroidów. Koszt leków policzono w oparciu o średni koszt prednizonu za mg. Średnią dawkę prednizonu w zaostrzeniu oszacowano na podstawie wyników z badania SYNAPSE.

Tab. 40. Koszt terapii doustnymi kortykosteroidami.

Świadczenie	Koszt (p. NFZ/p. wspólna) [zł]	Źródło
Wizyta ambulatoryjna	75,00 zł	Tab. 30
Dawka prednizonu/zaostrzenie	275 mg	SYNAPSE
Koszt za mg prednizonu	0,0424 zł/0,1272 zł	DGL 2023

## 2.8.4.3 Koszty terapii antybiotykami

Koszty zastosowania terapii antybiotykami wynikające z zaostrzenia choroby obejmują 10-dniowy cykl leczenia doksycyliną w dawce 100 mg dwa razy na dobę, co stanowi średni czas stosowania antybiotyków na cykl w badaniu SYNAPSE. Koszt za mg doksycyliny oszacowano na podstawie danych DGL (DGL 2023).

Tab. 41. Koszt terapii antybiotykami.

Świadczenie	Koszt (p. NFZ/p. wspólna) [zł]	Źródło
Koszt za mg doksycyliny	0,0052 zł/0,0113 zł	DGL 2023

## 2.9 Użyteczności stanu zdrowia

### 2.9.1 Użyteczności niezależne od odpowiedzi na leczenie

W analizie podstawowej źródłem danych o użytecznościach stanów zdrowia było badanie SYNAPSE, którego wyniki zostały zaimplementowane przez autorów modelu ekonomicznego. W badaniu SYNAPSE oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) za pomocą kwestionariusza SNOT-22 (22-item Sino-Nasal Outcome Test), którego wyniki zostały następnie zmapowane do wyników generycznego kwestionariusza EQ-5D przy użyciu opublikowanego uprzednio algorytmu mapowania (Crump 2017).

Wszyscy pacjenci wchodzą do modelu z wejściową użytecznością bazową opartą na wynikach zbiorczej populacji badania SYNAPSE na początku badania. Wszystkie użyteczności w trakcie trwania badania i po jego zakończeniu są modelowane jako zmiany względem użyteczności bazowej. Założono, że pacjenci nieodpowiadający na mepolizumab zaprzestają leczenia, co oznacza, że użyteczność w ich przypadku będzie równoważna użyteczności pacjentów nieodpowiadających na leczenie standardową terapią. Zwiększenie użyteczności po operacji obliczono na podstawie wyników z badania SYNAPSE porównując wyniki przed operacją z wynikami zebranymi 3 miesiące po operacji w grupie terapii standardowej (placebo). W Tab. 42 i Tab. 43 zestawiono niezależne od leczenia parametry użyteczności stanów zdrowia (odpowiednio dla kryterium odpowiedzi na leczenie wg NPS  $\geq 1$  oraz wg SNOT-22  $\geq 8,9$ ).

W ramach scenariusza analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym zastąpiono użyteczność bazową z subpopulacji badania SYNAPSE, użytecznością odnanioną w przeglądzie Chen 2020. W przeglądzie zidentyfikowaną średnią użyteczności wśród dorosłych pacjentów z CRSwNP mieszczącą się w zakresie 0,81 do 0,86. Na tej podstawie w sc. analizy wrażliwości przetestowano wariant z użytecznością bazową równą średniej z wspomnianego zakresu tj. 0,835. Należy jednak zaznaczyć, że użyteczność ta dotyczy szeroko pojętej populacji dorosłych pacjentów z CRSwNP, a nie ogranicza się do populacji uwzględniającej kryteria włączenia w PL (po co najmniej jednym zabiegu, z eozynofilią we krwi  $\geq 150$  komórek/dL), a zatem nie odpowiada bezpośrednio populacji docelowej analizy ekonomicznej.

**Tab. 42. Niezależne od leczenia użyteczności stanów zdrowia (odpowiedź na leczenie wg NPS  $\geq 1$ , subpopulacja z eozynofilią we krwi  $\geq 150$ ).**

Stan	Użyteczność	95% CI	SE	Źródło
Bazowa użyteczność	█	█	█	SYNAPSE
Różnica użyteczności po 52 tyg. (nieodpowiadający na leczenie)	█	█	█	SYNAPSE
Zysk użyteczności po operacji	█	█	█	SYNAPSE
Różnica użyteczności u pacjentów nieodpowiadających na operację (sc. analizy wrażliwości)	█	█	█	Założenie

**Tab. 43. Niezależne od leczenia użyteczności stanów zdrowia (odpowiedź na leczenie wg SNOT-22, subpopulacja z eozynofilią we krwi  $\geq 150$ ).**

Stan	Użyteczność	95% CI	SE	Źródło
Bazowa użyteczność	█	█	█	SYNAPSE
Różnica użyteczności po 52 tyg. (nieodpowiadający na leczenie)	█	█	█	SYNAPSE
Zysk użyteczności po operacji	█	█	█	SYNAPSE
Różnica użyteczności u pacjentów nieodpowiadających na operację (sc. analizy wrażliwości)	█	█	█	Założenie

## 2.9.2 Użyteczności zależne od odpowiedzi na leczenie

Pomiędzy początkiem badania a 24. tygodniem użyteczności modelowane są dla wszystkich pacjentów w każdym ramieniu leczenia poprzez wyznaczenie średniej różnicy względem użyteczności bazowej metodą najmniejszych kwadratów dla standardowej terapii. Różnica pomiędzy mepolizumabem i standardową terapią w każdym momencie oceny jest modelowana zgodnie z modelem mieszanym dla powtarzanych pomiarów. W poniższych tabelach (Tab. 44 - Tab. 47) zestawiono użyteczności w podziale na ramię leczenia oraz zgodnie z wybrany kryterium odpowiedzi na leczenie. Wyniki użyteczności dla standardowej terapii są obliczane poprzez dodanie odpowiedniej dla terapii różnicy względem użyteczności bazowej do użyteczności bazowej. Wyniki użyteczności dla mepolizumabu są obliczane poprzez dodanie różnicy względem użyteczności dla standardowej terapii do obliczonej użyteczności standardowej terapii.

W 24. tygodniu w modelu oceniana jest odpowiedź na leczenie, a pacjenci są klasyfikowani jako odpowiadający i nieodpowiadający na leczenie. Począwszy od 24. tygodnia, wynik użyteczności pacjentów odpowiadających na leczenie mepolizumabem jest modelowany jako różnica względem użyteczności bazowej. Założono, że pacjenci nieodpowiadający na leczenie mepolizumabem będą mieli tę samą użyteczność co pacjenci nieodpowiadający na leczenie standardową terapią. Użyteczności dla odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie standardową terapią są modelowane jako różnica względem użyteczności bazowej.

Założono ponadto, że wyniki użyteczności pacjentów z odpowiedzią i bez odpowiedzi na leczenie będą stałe po 52 tygodniach. Wynik użyteczności pacjentów odpowiadających na leczenie po 52 tyg. jest oszacowany biorąc pod uwagę użyteczności pacjentów odpowiadających na leczenie w 52. tyg., którzy byli również pacjentami odpowiadającymi na leczenie w 24. tyg. Oszacowanie to jest niezależne od ramienia leczenia. Wyniki użyteczności dla pacjentów nieodpowiadających na leczenie (zarówno mepolizumabem jak i standardową terapią) po 52 tyg. opierają się na wynikach użyteczności pacjentów nieodpowiadających na leczenie w 52. tyg. w ramieniu standardowej terapii.

**Tab. 44. Wyniki użyteczności leczonych mepolizumabem (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS  $\geq 1$ , subpopulacja z eozynofilią we krwi  $\geq 150$ ).**

Oceny użyteczności	Użyteczność	95% CI	SE
Różnica względem SoC w różnicy względem użyteczności bazowej, w 4 tyg.	■	■	■
Różnica względem SoC w różnicy względem użyteczności bazowej, w 8 tyg.	■	■	■
Różnica względem SoC w różnicy względem użyteczności bazowej, w 12 tyg.	■	■	■
Różnica względem SoC w różnicy względem użyteczności bazowej, w 16 tyg.	■	■	■
Różnica względem SoC w różnicy względem użyteczności bazowej, w 20 tyg.	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 24 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 28 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 32 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 36 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 40 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 44 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 48 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 52+ tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■

**Tab. 45. Wyniki użyteczności leczonych terapią standardową (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS  $\geq 1$ , subpopulacja z eozynofilią we krwi  $\geq 150$ ).**

Oceny użyteczności	Użyteczność	95% CI	SE
Różnica względem użyteczności bazowej, w 4 tyg.	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 8 tyg.	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 12 tyg.	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 16 tyg.	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 20 tyg.	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 24 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 28 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 32 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 36 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 40 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 44 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 48 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 52+ tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 24 tyg. (nieodpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 28 tyg. (nieodpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 32 tyg. (nieodpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 36 tyg. (nieodpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 40 tyg. (nieodpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 44 tyg. (nieodpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 48 tyg. (nieodpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 52+ tyg. (nieodpowiadający na leczenie)	■	■	■

**Tab. 46. Wyniki użyteczności leczonych mepolizumabem (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium SNOT-22, subpopulacja z eozynofilią we krwi  $\geq 150$ ).**

Oceny użyteczności	Użyteczność	95% CI	SE
Różnica względem SoC w różnicy względem użyteczności bazowej, w 4 tyg.	■	■	■

Oceny użyteczności	Użyteczność	95% CI	SE
Różnica względem SoC w różnicy względem użyteczności bazowej, w 8 tyg.	■	■	■
Różnica względem SoC w różnicy względem użyteczności bazowej, w 12 tyg.	■	■	■
Różnica względem SoC w różnicy względem użyteczności bazowej, w 16 tyg.	■	■	■
Różnica względem SoC w różnicy względem użyteczności bazowej, w 20 tyg.	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 24 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 28 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 32 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 36 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 40 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 44 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 48 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 52+ tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■

Tab. 47. Wyniki użyteczności leczonych terapią standardową (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium SNOT-22, subpopulacja z eozynofilią we krwi  $\geq 150$ ).

Oceny użyteczności	Użyteczność	95% CI	SE
Różnica względem użyteczności bazowej, w 4 tyg.	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 8 tyg.	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 12 tyg.	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 16 tyg.	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 20 tyg.	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 24 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 28 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 32 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 36 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 40 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 44 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■

Oceny użyteczności	Użyteczność	95% CI	SE
Różnica względem użyteczności bazowej, w 48 tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 52+ tyg. (odpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 24 tyg. (nieodpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 28 tyg. (nieodpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 32 tyg. (nieodpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 36 tyg. (nieodpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 40 tyg. (nieodpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 44 tyg. (nieodpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 48 tyg. (nieodpowiadający na leczenie)	■	■	■
Różnica względem użyteczności bazowej, w 52+ tyg. (nieodpowiadający na leczenie)	■	■	■

### 2.9.3 Zmniejszenie użyteczności

Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem istotnych zdarzeń klinicznych (operacja, zaostrzenie astmy, konieczność zastosowania terapii doustnymi kortykosteroidami lub antybiotykami) zestawiono w Tab. 48. Zmniejszenie użyteczności modelowane jest jako multiplikatywne zmniejszenie użyteczności (wyniki użyteczności są mnożone razy jeden minus zmniejszenie użyteczności) przed dostosowaniem do długości cyklu.

Zmniejszenie użyteczności z powodu zdarzeń istotnych klinicznie jest stosowane dla pojedynczego cyklu w modelu. Obniżenie użyteczności związane z przeprowadzeniem operacji opiera się na szacunkowym zmniejszeniu użyteczności wynikającym z braku zastosowania materiałów wypełniających nos po zabiegu, odnotowanym w publikacji Stern-Shavit 2017. Obniżenie użyteczności jest implementowane w cyklu, w którym ma miejsce operacja. Założono konserwatywnie brak obniżenia użyteczności z powodu powikłań chirurgicznych.

Zmniejszenie użyteczności związane z wystąpieniem zaostrzenia astmy jest oparte na wynikach pacjentów z astmą od umiarkowanej do ciężkiej (Wielka Brytania), które zostały wykorzystane w modelu ekonomicznym mepolizumabu dla NICE w 2016 r. w ciężkiej astmie eozynofilowej (Lloyd 2007, NICE 2016). Założono ponadto, że nie ma dodatkowego zmniejszenia użyteczności związanego z pogorszeniem choroby i koniecznością zastosowania terapii OCS lub antybiotyków.

Tab. 48. Zmniejszenie użyteczności z powodu istotnych zdarzeń klinicznych.

Zdarzenie powodujące zmniejszenie użyteczności	Użyteczność	SE	Źródło
Operacja	0,028	0,001	Stern-Shavit 2017
Powikłania pooperacyjne	■	■	Założenie
Zaostrzenia astmy wymagające zastosowania OCS	0,100	0,005	Lloyd 2007, NICE 2016
Zaostrzenia astmy wymagające wizyty na ostrym dyżurze	0,150	0,008	Lloyd 2007, NICE 2016
Zaostrzenia astmy wymagające hospitalizacji	0,200	0,010	Lloyd 2007, NICE 2016
Konieczność zastosowania OCS (zaostrzenie choroby)	■	■	Założenie
Konieczność zastosowania antybiotyków (zaostrzenie choroby)	■	■	Założenie

## 2.10 Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono podsumowane parametry wejściowe do modelu ekonomicznego (Tab. 49).

Tab. 49. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.

Parametr	Założenie/Wartość	
Ustawienia podstawowe		
Dyskontowanie	Koszty	5,0%
	Efekty	3,5%
Perspektywa	NFZ, Wspólna	
Horyzont analizy	51 lat (utożsamiany z horyzontem dożywotnym)	
Długość cyklu w modelu	4 tygodnie	
Charakterystyka populacji (eozynofilia we krwi $\geq 150$ komórek/ $\mu$ L)		
Średni wiek (lata)	48,8 lat	
Średni udział procentowy mężczyzn (%)	60,0 %	
Parametry kliniczne		
Odpowiedź na leczenie wg NPS	Tab. 3 (sc. wrażliwości: Tab. 4)	
Odpowiedź na leczenie wg SNOT-22 (sc. wrażliwości)	(Tab. 5)	
Roczna utrata odpowiedzi na leczenie	Tab. 6	
Ryzyko operacji	Tab. 7 (sc. wrażliwości: Tab. 8 i Tab. 9)	
Dodatkowe odsetki związane z ryzykiem operacji	Tab. 10	
Częstość powikłań po operacji wycięcia polipów nosa	Tab. 11	
Częstość zaostrzeń astmy	Tab. 12 (sc. wrażliwości: Tab. 13 i Tab. 14)	
Zużycie zasobów przy zaostrzeniach astmy	Tab. 15	



Parametr	Założenie/Wartość
Średnia liczba terapii OCS dla zaostrzenia choroby	Tab. 16 (sc. wrażliwości: Tab. 17 i Tab. 18)
Średnia liczba koniecznych terapii antybiotykami	Tab. 19 (sc. wrażliwości: Tab. 20 i Tab. 21)
Ryzyko zgonu z powodu operacji	0,01%
Ryzyko zgonu z powodu zaostrzenia astmy wymagającego hospitalizacji	2,5%
Ryzyko zgonu w populacji ogólnej	Tablice trwania życia (GUS 2022)
<b>Parametry kosztowe</b>	
Cena hurtowa brutto leku Nucala® (za opak.)	██████████
	██████████
Koszt za dawkę kortykosteroidów donosowych	Tab. 25
Koszty kortykosteroidów donosowych w terapii standardowej	Tab. 23
Koszty diagnostyki w PL	984,80 zł
Koszty kwalifikacji do PL	338,00 zł
Koszty wizyt ambulatoryjnych w PL	Tab. 29
Koszt monitorowania leczenia w ramach terapii standardowej	Tab. 31
Koszt operacji polipów nosa	Tab. 32
Koszty powikłań po operacji nosa	Tab. 30, Tab. 33, Tab. 34
Koszty leczenia zaostrzeń astmy	Tab. 38
Koszt terapii doustnymi kortykosteroidami	Tab. 40
Koszt terapii antybiotykami	Tab. 41
<b>Użyteczności</b>	
Użyteczności niezależne od leczenia	Tab. 42 (sc. wrażliwości: Tab. 43)
Użyteczności w wyniku leczenia mepolizumabem	Tab. 44 (sc. wrażliwości: Tab. 46)
Użyteczności w wyniku leczenia terapią standardową	Tab. 45 (sc. wrażliwości: Tab. 47)
Zmniejszenie użyteczności z powodu występujących zdarzeń (operacja, zaostrzenia itp.)	Tab. 48

## 2.11 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustaloną ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13, Rozporządzenie MZ). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS obecnie średni trzyletni PKB wynosi 58 642 zł (GUS 2023). Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 175 926 zł/QALY.

Cenę progową oszacowano w arkuszu „Wyniki eksport” zamieszczonym w modelu ekonomicznym.

## 2.12 Analiza wrażliwości

Wykonano scenariuszową analizę wrażliwości. Wykonane scenariusze dotyczyły parametrów o największej niepewności. Opis wykonanych scenariuszy wraz z uzasadnieniem zamieszczono w tabeli poniżej (Tab. 50).

**Tab. 50. Scenariusze analizy wrażliwości.**

Zmieniany parametr	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Stopa dyskontowa	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów zdrowotnych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).
Horyzont analizy	Dożywotni	20 lat	Sprawdzenie efektywności kosztowej w krótszym horyzoncie czasowym.
Charakterystyka populacji	Charakterystyka oparta na subpopulacji z eozynofilią we krwi $\geq 150$ komórek/ $\mu$ L badania SYNAPSE	Charakterystyka oparta na populacji ITT badania SYNAPSE	Sprawdzenie efektywności kosztowej dla populacji ogólnej badania SYNAPSE bez uwzględniania specyficznej subpopulacji (zgodnej z kryteria włączenia do proponowanego zapisu programu lekowego).
Kryterium oceny odpowiedzi na leczenie	Ocena odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS (obniżenie wyniku w skali NPS o $\geq 1$ pkt)	Ocena odpowiedzi na leczenie wg kryterium SNOT-22 (obniżenie wyniku w skali SNOT-22 o $\geq 8,9$ pkt)	Sprawdzenie efektywności kosztowej dla pierwszorzędowego i drugorzędowego punktu końcowego badania SYNAPSE
Dawkowanie mepolizumabu	Dawkowanie zgodne z zapisem ChPL (raz na 4 tyg.)	Wariant dawkowania przyjęty na podstawie założenia o prawdopodobnej praktyce klinicznej, w której pacjenci będą przyjmowali lek Nucala® zamiast raz na 4 tyg. to raz na miesiąc.	Sprawdzenie innego wariantu dawkowania
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL	Koszt na podstawie kosztu diagnostyki w PL dla Nucala® w astmie	+ /- 10%	Uwzględnienie niepewności oszacowania kosztu diagnostyki
Użyteczność bazowa w CRSwNP	Użyteczność bazowa w subpopulacji badania SYNAPSE (0,534)	Użyteczność bazowa na podstawie średniej użyteczności z przeglądu Chen 2020 (0,835)	Sprawdzenie efektywności kosztowej przy innym wyniku użyteczności pacjentów z CRSwNP

## 2.13 Analiza probabilistyczna

Wykonano analizę probabilistyczną dla 1000 powtórzeń. W analizie wykorzystano rozkłady normalny, beta, gamma, log normalny, zgodnie z konwencją stosowaną w analizach ekonomicznych. Opis rozkładów przypisanych do poszczególnych parametrów zamieszczono w Tab. 51, a szczegółowe informacje zawarto w arkuszach „Inputs” oraz „PSA” modelu ekonomicznego.

Tab. 51. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr	Rozkład
Charakterystyka populacji	Normalny, beta
Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie	Beta
Prawdopodobieństwa zaostrzeń astmy	Log normalny
Udział % zużycia zasobów w zaostrzeniach astmy	Beta
Prawdopodobieństwa operacji	Beta
Prawdopodobieństwa powikłać po operacji	Beta
Prawdopodobieństwa zgonów	Beta
Koszty leków, monitorowania	Gamma
Koszty zdarzeń	Gamma
Użyteczności zależne i niezależne od leczenia	Log normalny

## 2.14 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

## 2.15 Walidacja

### 2.15.1 Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

### 2.15.2 Walidacja konwergencji

W toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dotyczących stosowania mepolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby, nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu, stąd też nie przeprowadzono walidacji konwergencji.

### **2.15.3 Walidacja zewnętrzna**

Walidacja zewnętrzna była przeprowadzana przez autorów modelu na etapie konstruowania modelu i jego implementacji. Model przeszedł również zewnętrzną kontrolę jakości przez pracowników niezaangażowanych w jego projektowanie w celu zminimalizowania prawdopodobieństwa wystąpienia błędów programistycznych.

## 3 Wyniki

### 3.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie mepolizumabu (Nucala®) w skojarzeniu z terapią standardową (SoC) w postaci kortykosteroidów donosowych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP), u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby, wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. W porównaniu z zastosowaniem samej terapii standardowej pozwala na uzyskanie [REDACTED] w horyzoncie analizy.

[REDACTED] z perspektywy NFZ terapia mepolizumabem (Nucala®) w skojarzeniu z terapią standardową wiąże się [REDACTED] (Tab. 52). Wartość ICUR wyniosła [REDACTED] perspektywy wspólnej [REDACTED] (Tab. 53).

[REDACTED] z perspektywy NFZ terapia mepolizumabem (Nucala®) w skojarzeniu z terapią standardową wiąże się [REDACTED] oraz uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego [REDACTED] (Tab. 54). Wartość ICUR wyniosła [REDACTED]. Z perspektywy wspólnej [REDACTED] (Tab. 55).

Wyniki analizy progowej przedstawiono w Tab. 56 (p. NFZ) i Tab. 57 (p. wspólna).

Tab. 52. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego [REDACTED] z perspektywy NFZ.

	Nucala® + SoC	SoC	Różnica
Koszt leków w PL [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania leczenia w PL [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leków i monitorowania leczenia w terapii standardowej [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty operacji [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zaostrzeń astmy [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zastosowania OCS [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zastosowania antybiotyków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LYG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tab. 53. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego [REDACTED] z perspektywy wspólnej.**

	Nucala® + SoC	SoC	Różnica
Koszt leków w PL [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania leczenia w PL [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leków i monitorowania leczenia w terapii standardowej [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty operacji [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zaostreżeń astmy [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zastosowania OCS [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zastosowania antybiotyków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LYG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



**Tab. 54. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego [redacted] z perspektywy NFZ.**

	Nucala® + SoC	SoC	Różnica
Koszt leków w PL [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania leczenia w PL [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków i monitorowania leczenia w terapii standardowej [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty operacji [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty zaostrzeń astmy [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty zastosowania OCS [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty zastosowania antybiotyków [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Tab. 55. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego [redacted] z perspektywy wspólnej.**

	Nucala® + SoC	SoC	Różnica
Koszt leków w PL [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania leczenia w PL [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków i monitorowania leczenia w terapii standardowej [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty operacji [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty zaostżeń astmy [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty zastosowania OCS [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty zastosowania antybiotyków [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Tab. 56. Wyniki analizy progowej: scenariusz podstawowy (p. NFZ).**

Zawartość opakowania	Koszt NFZ za dawkę/cykl [zł]	Liczba dawek/cykl w opak.	Limit [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 amp.-strzyk.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Nucala, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 wstrzykiwacz	████████	████████	████████	████████	████████	████████

**Tab. 57. Wyniki analizy progowej: scenariusz podstawowy (p. wspólna).**

Zawartość opakowania	Koszt NFZ za dawkę/cykl [zł]	Liczba dawek/cykl w opak.	Limit [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 amp.-strzyk.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Nucala, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 wstrzykiwacz	████████	████████	████████	████████	████████	████████

## 3.2 Analiza wrażliwości

### 3.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na końcowe rezultaty ICUR mają: kryterium oceny odpowiedzi na leczenie, charakterystyka populacji, dawkowanie mepolizumabu oraz horyzont analizy. Wyniki dla tych scenariuszy różniły się jedna od sc. podstawowego tylko w zakresie od [REDACTED]. Pozostałe scenariusze miały tylko nieznaczny wpływ na wartość współczynnika ICUR.

Wnioski z analizy dla wyników [REDACTED] oraz w obu perspektywach są spójne.

Wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 62 (p. NFZ) oraz w Tab. 63 (p. wspólna).

Tab. 58. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (██████████, p. NFZ).

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana*
	Nucala® + SoC	SoC	Różnica	Nucala® + SoC	SoC	Różnica		
Sc. podstawowy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Stopa dyskontowa 0%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont analizy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Charakterystyka populacji	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Kryterium oceny odpowiedzi na leczenie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dawkowanie mepolizumabu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL (-10%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL (+10%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczność bazowa w CRSwNP	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

\*względem sc. podstawowego

Tab. 59. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (██████████, p. wspólna).

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana*
	Nucala® + SoC	SoC	Różnica	Nucala® + SoC	SoC	Różnica		
Sc. podstawowy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Stopa dyskontowa 0%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont analizy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Charakterystyka populacji	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Kryterium oceny odpowiedzi na leczenie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dawkowanie mepolizumabu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL (-10%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL (+10%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczność bazowa w CRSwNP	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

\*względem sc. podstawowego

Tab. 60. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (██████████, p. NFZ).

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana*
	Nucala® + SoC	SoC	Różnica	Nucala® + SoC	SoC	Różnica		
Sc. podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
Stopa dyskontowa 0%	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
Horyzont analizy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
Charakterystyka populacji	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
Kryterium oceny odpowiedzi na leczenie	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
Dawkowanie mepolizumabu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL (-10%)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL (+10%)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██
Użyteczność bazowa w CRSwNP	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██

\*względem sc. podstawowego

Tab. 61. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (██████████, p. wspólna).

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana*
	Nucala® + SoC	SoC	Różnica	Nucala® + SoC	SoC	Różnica		
Sc. podstawowy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Stopa dyskontowa 0%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont analizy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Charakterystyka populacji	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Kryterium oceny odpowiedzi na leczenie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dawkowanie mepolizumabu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL (-10%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL (+10%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczność bazowa w CRSwNP	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

\*względem sc. podstawowego



**Tab. 62. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości (p. NFZ).**

Scenariusz	Koszt NFZ za dawkę/cykl [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Stopa dyskontowa 0%	████████	████████	████████	████████
Horyzont analizy	████████	████████	████████	████████
Charakterystyka populacji	████████	████████	████████	████████
Kryterium oceny odpowiedzi na leczenie	████████	████████	████████	████████
Dawkowanie mepolizumabu	████████	████████	████████	████████
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL (-10%)	████████	████████	████████	████████
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL (+10%)	████████	████████	████████	████████
Użyteczność bazowa w CRSwNP	████████	████████	████████	████████

**Tab. 63. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości (p. wspólna).**

Scenariusz	Koszt NFZ za dawkę/cykl [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Stopa dyskontowa 0%	████████	████████	████████	████████
Horyzont analizy	████████	████████	████████	████████
Charakterystyka populacji	████████	████████	████████	████████
Kryterium oceny odpowiedzi na leczenie	████████	████████	████████	████████
Dawkowanie mepolizumabu	████████	████████	████████	████████
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL (-10%)	████████	████████	████████	████████
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL (+10%)	████████	████████	████████	████████
Użyteczność bazowa w CRSwNP	████████	████████	████████	████████

### 3.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej (Tab. 64, Tab. 65) są zbieżne z wynikami analizy podstawowej, wskazują jednak na brak prawdopodobieństwa efektywności kosztowej. Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono na Ryc. 2, Ryc. 3, Ryc. 4 i Ryc. 5.

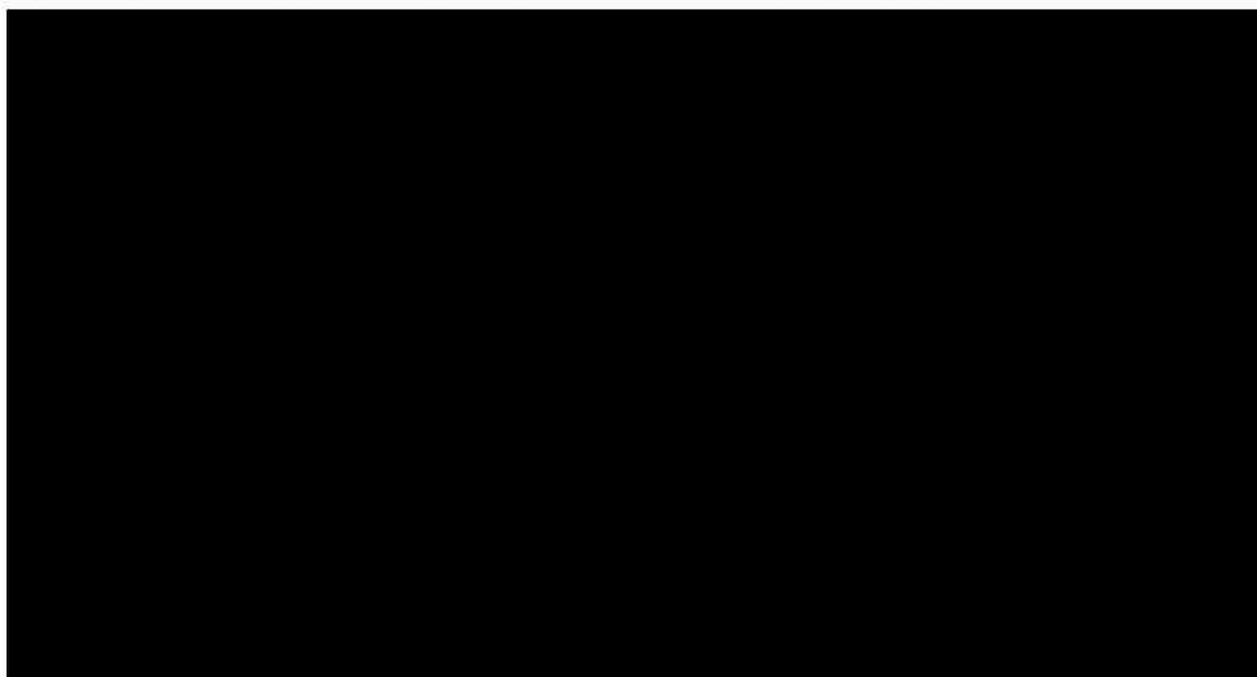
Tab. 64. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ.

Średnia różnica QALY	Różnica w kosztach całkowitych [zł]	ICUR [zł/QALY]
████		
████	████	████
████		
████	████	████

Tab. 65. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy wspólnej.

Średnia różnica QALY	Różnica w kosztach całkowitych [zł]	ICUR [zł/QALY]
████		
████	████	████
████		
████	████	████

Ryc. 2. Wyniki analizy probabilistycznej █████ z perspektywy NFZ.



**Ryc. 3. Wyniki analizy probabilistycznej [REDACTED] z perspektywy NFZ.**



**Ryc. 4. Wyniki analizy probabilistycznej [REDACTED] z perspektywy wspólnej.**



**Ryc. 5. Wyniki analizy probabilistycznej [REDACTED] z perspektywy wspólnej.**



## 4 Ograniczenia

Jednym z ograniczeń niniejszej analizy jest konieczność ekstrapolacji wyników w długoterminowym horyzoncie analizy. W modelu ekonomicznym zostały zaimplementowane parametry skuteczności związanej z odpowiedzią na leczenie mepolizumabem w horyzoncie badania klinicznego SYNAPSE tj. w okresie 52 tyg. (Han 2021). W kolejnych latach, z uwagi na konieczność ekstrapolacji danych, założono spadek skuteczności leczenia pomimo kontynuowania terapii. Przyjęto spadek oszacowany jak dla spadku skuteczności leczenia odnotowanego pomiędzy 24. tyg. a 52 tyg. leczenia w badaniu SYNAPSE. Badanie kliniczne mepolizumabu w fazie przedłużonej wskazuje jednak na utrzymanie skuteczności terapii pomimo jej zaprzestania. Skuteczność leczenia mepolizumabem, pomimo zaprzestania jego stosowania, została utrzymana w zakresie poprawy wyniku osiąganego zarówno w skali NPS, jak i skali VAS. Wśród pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem, pomimo zaprzestania terapii, prawdopodobieństwo wykonania operacji w 76 tyg. trwania badania było niższe w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (9% vs 31%). Pomimo zaprzestania terapii mepolizumabem, prawdopodobieństwo konieczności wprowadzenia terapii kortykosteroidami ogólnoustrojowymi było niższe w populacji pacjentów leczonych wcześniej mepolizumabem w porównaniu do placebo (30% vs 50%) (Desrosiers 2023, AK 2023). Wydaje się zatem, że przyjęte założenie o spadku skuteczności leczenia (w wyniku ekstrapolacji danych w dłuższym horyzoncie czasowym analizy) jest założeniem konserwatywnym.

Innym ograniczeniem może być również oszacowanie kosztów diagnostyki i monitorowania w zaproponowanym PL. W scenariuszu podstawowym przyjęto, że wycena ryczałtu rocznego za diagnostykę będzie odpowiadała obecnej wycenie ryczałtu rocznego w programie lekowym PL B.44, w którym Nucala® jest refundowana. Niepewność oszacowania wielkości tego kosztu zasygnalizowano jednak w analizie wrażliwości, w której przetestowano scenariusze różnicujące wspomniany koszt o +/- 10%.

## 5 Dyskusja

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model Markova dostarczony przez wnioskodawcę. Efektywność kosztową mepolizumabu (Nucala®) zastosowanego w skojarzeniu z kortykosteroidami donosowymi (terapia standardowa) porównano z efektywnością kosztową zastosowania samej terapii standardowej.

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywotnym z uwagi na przewlekły charakter choroby. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. Wśród kosztów wymagających współpłacenia występowały m.in. koszty komparatora.

Populację docelową w analizie ekonomicznej, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, stanowili dorośli chorzy z rozpoznanym przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP), u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby. Kryteria PL określają również, że populację docelową będą stanowić pacjenci z eozynofilią we krwi  $\geq 150$  komórek/dL, dlatego też parametry w modelu odnoszące się do charakterystyki populacji zaimplementowano na podstawie danych subpopulacji z eozynofilia  $\geq 150$  w badaniu SYNAPSE (Han 2021).

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest terapia standardowa (SoC) rozumiana jako zastosowanie refundowanych glikokortykosteroidów donosowych (GKS) tj. furoinianu mometazonu i propionianu flutykazonu. Zgodnie ze wskazaniami w wytycznych klinicznych w pierwszej linii przewlekłego zapalenia zatok z polipami nosa stosowane są kortykosteroidy donosowe oraz płukanie jam nosa roztworem soli. W sytuacji, gdy leczenie miejscowymi GKS jest niewystarczające, zalecane jest rozpoczęcie terapii glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi. U pacjentów, u których nie osiągnięto kontroli choroby pomimo stosowania leczenia podstawowego, rekomendowane jest z kolei rozważenie leczenia chirurgicznego (APD 2023). Efektywność kliniczną dla komparatora w modelu ekonomicznym zaimplementowano na podstawie wyników badania SYNAPSE (Han 2021).

Badanie SYNAPSE jest randomizowanym badaniem III fazy, w którym porównywano bezpośrednio z samą terapią standardową skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania mepolizumabu w skojarzeniu z kortykosteroidami donosowymi jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa. Populację w badaniu stanowili chorzy po co najmniej jednym zabiegu operacyjnym, które to kryterium jest również jednym z kryteriów włączenia do zaproponowanego PL (Han 2021, BIA 2023). Badanie SYNAPSE było źródłem najważniejszych parametrów klinicznych w modelu, tj. odpowiedzi na leczenie, konieczności przeprowadzenia ponownej operacji, częstości zaostrzeń astmy czy częstości podań terapii w postaci doustnych kortykosteroidów lub antybiotyków. Zaimplementowane w modelu ekonomicznym parametry kliniczne wyznaczono dla subpopulacji z badania SYNAPSE (z eozynofilią we krwi  $\geq 150$  komórek/dL), zgodnie z zapisanymi kryteriami włączenia w proponowanym programie lekowym. W ramach scenariusza analizy wrażliwości przetestowano również wyniki efektywności kosztowej dla populacji ogólnej badania. Populacyjne ryzyko zgonu oceniono w oparciu o dane GUS z tablic trwania życia (2022 r., GUS 2022).

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej kryterium skuteczności leczenia określono biorąc pod uwagę osiągnięcie poprawy w skali NPS  $\geq 1$  (skala NPS dotyczy oceny wielkości polipów nosa). Był to pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu SYNAPSE oraz jedno z kryteriów oceny odpowiedzi w zapisie proponowanego programu lekowego (Han 2021, BIA 2023). W ramach scenariusza analizy wrażliwości przetestowano wyniki efektywności kosztowej także dla drugorzędowego punktu końcowego badania SYNAPSE, tj. osiągnięcia poprawy o  $\geq 8,9$  punktu w skali SNOT-22, co stanowi minimalną różnicę istotną klinicznie. Kryterium to również znajduje się w kryteriach oceny odpowiedzi proponowanego programu lekowego (Han 2021, BIA 2023).

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ, statystyki NFZ oraz komunikaty DGL. Wycenie podlegał także zaproponowany przez Wnioskodawcę program lekowy. Koszty terapii standardowej oszacowano w oparciu o roczne dane z raportów refundacyjnych z okresu lipiec 2022 - czerwiec 2023 (DGL 2023). Niepewność związana z oceną kosztów diagnostyki i monitorowania choroby w PL zaadresowano w ramach scenariusza analizy wrażliwości. W ramach sc. analizy wrażliwości przetestowano również wariant dawkowania leku Nucala®, w którym założono, że zgodnie z przewidywaną praktyką kliniczną pacjenci będą przyjmowali dawkę mepolizumabu zamiast raz na 4 tyg. (13 dawek na rok) to raz na miesiąc (12 dawek na rok).

W analizie ekonomicznej zaimplementowano wyniki użyteczności na podstawie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzonej w badaniu SYNAPSE z użyciem kwestionariusza SNOT-22, którego wyniki następnie zmapowano do wyników generycznego kwestionariusza EQ-5D (Crump 2017). W odniesieniu do bazowej użyteczności modelowano użyteczności stanów zdrowia w zależności od rodzaju leczenia i od uzyskanej odpowiedzi na leczenie. W modelu uwzględniono również zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia istotnych zdarzeń klinicznych (operacja, zaostrzenie astmy, konieczność zastosowania terapii doustnymi kortykosteroidami lub antybiotykami). W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności odnaleziono publikację Chen 2020, na podstawie której zaimplementowano alternatywny wariant użyteczności bazowej dla populacji z przewlekłym zapaleniem zatok z polipami nosa (Chen 2020).

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania mepolizumabu w leczeniu CRSwNP. Nie odnaleziono jednak publikacji spełniających określone kryteria włączenia do przeglądu.

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie mepolizumabu (Nucala®) w skojarzeniu z terapią standardową (SoC) w postaci kortykosteroidów donosowych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP), u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby, wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. W porównaniu z zastosowaniem samej terapii standardowej pozwala na uzyskanie [REDAKTOWANE] dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz [REDAKTOWANE] dodatkowych lat życia (LYG) w horyzoncie analizy.

Zarówno [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ terapia mepolizumabem (Nucala®) w skojarzeniu z terapią standardową wiąże się [REDAKTOWANE] oraz uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego ([REDAKTOWANE]). Wartość ICUR wyniosła [REDAKTOWANE]

██████████. Z perspektywy wspólnej ██████████, zaś wartość ICUR ██████████.

██████████ z perspektywy NFZ terapia mepolizumabem (Nucala®) w skojarzeniu z terapią standardową wiąże się (██████████) oraz uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego (██████████). Wartość ICUR wyniosła ██████████. Z perspektywy wspólnej ██████████, zaś wartość ██████████.

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej oraz analizę probabilistyczną. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na końcowe rezultaty ICUR mają: kryterium oceny odpowiedzi na leczenie, charakterystyka populacji, dawkowanie mepolizumabu oraz horyzont analizy. Wyniki dla tych scenariuszy różniły się jedna od sc. podstawowego tylko w zakresie ██████████. Pozostałe scenariusze miały tylko nieznaczny wpływ na wartość współczynnika ICUR. Wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej.



## 6 Wnioski

Zastosowanie mepolizumabu (Nucala®) w skojarzeniu z kortykosteroidami donosowymi jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby, wiąże się

[REDACTED]

## 7 Aneks

### 7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania mepolizumabu w skojarzeniu z terapią standardową w populacji docelowej:

- MEDLINE (PubMed): do 18.09.2023;
- EMBASE: do 18.09.2023.

W procesie wyszukiwania wykorzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjne strategie (Tab. 66 i Tab. 67). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełnione o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji pracy (Ryc. 6).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	Analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	Dorośli pacjenci z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa
<i>Rodzaj interwencji:</i>	Leczenie mepolizumabem w skojarzeniu z terapią standardową
<i>Ograniczenia językowe:</i>	Angielski, polski

W wyniku przeglądu nie odnaleziono publikacji zawierających analizy ekonomiczne dla mepolizumabu w skojarzeniu z terapią standardową w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 68.

**Tab. 66. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 18.09.2023.**

1.	chronic rhinosinusitis with nasal polyps[MeSH Terms]	2 937
2.	chronic rhinosinusitis with nasal polyps[Text Word]	1 578
3.	crswnp[Text Word]	1 907
4.	chronic rhinosinusitis[Text Word]	9 118

5.	nasal polyp*[Text Word]	11 039
6.	#4 AND #5	4 313
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #6	4 504
8.	mepolizumab[Supplementary Concept]	630
9.	mepolizumab[Text Word]	1 411
10.	nucala[Text Word]	31
11.	SB-240563[Text Word]	10
12.	SB 240563[Text Word]	10
13.	SB240563[Text Word]	7
14.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1 414
15.	#7 AND #14	134
16.	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	3 109
17.	„Quality of Life”[Mesh]	272 569
18.	„Value of Life”[Mesh]	5 809
19.	“Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	15 822
20.	„Models, Economic”[Mesh]	16 234
21.	„Markov Chains”[Mesh]	16 008
22.	„Monte Carlo Method”[Mesh]	32 354
23.	„Decision Trees”[Mesh]	12 428
24.	economic* [tw]	801 189
25.	cost* [tw]	901 442
26.	costing* [tw]	6 677
27.	costly [tw]	46 141
28.	costed [tw]	507
29.	price* [tw]	49 677
30.	pricing* [tw]	7 489
31.	pharmacoeconomic* [tw]	5 002
32.	„quality of life” [tw]	439 045
33.	qol* [tw]	53 528
34.	hrqol* [tw]	24 261
35.	“Quality adjusted life year*” [tw]	24 298
36.	qaly* [tw]	14 628
37.	cba [tw]	28 017
38.	cea [tw]	27 278
39.	cua [tw]	1 724
40.	utilit* [tw]	270 921
41.	markov* [tw]	36 743
42.	„monte carlo” [tw]	69 265
43.	„decision tree” [tw]	12 851

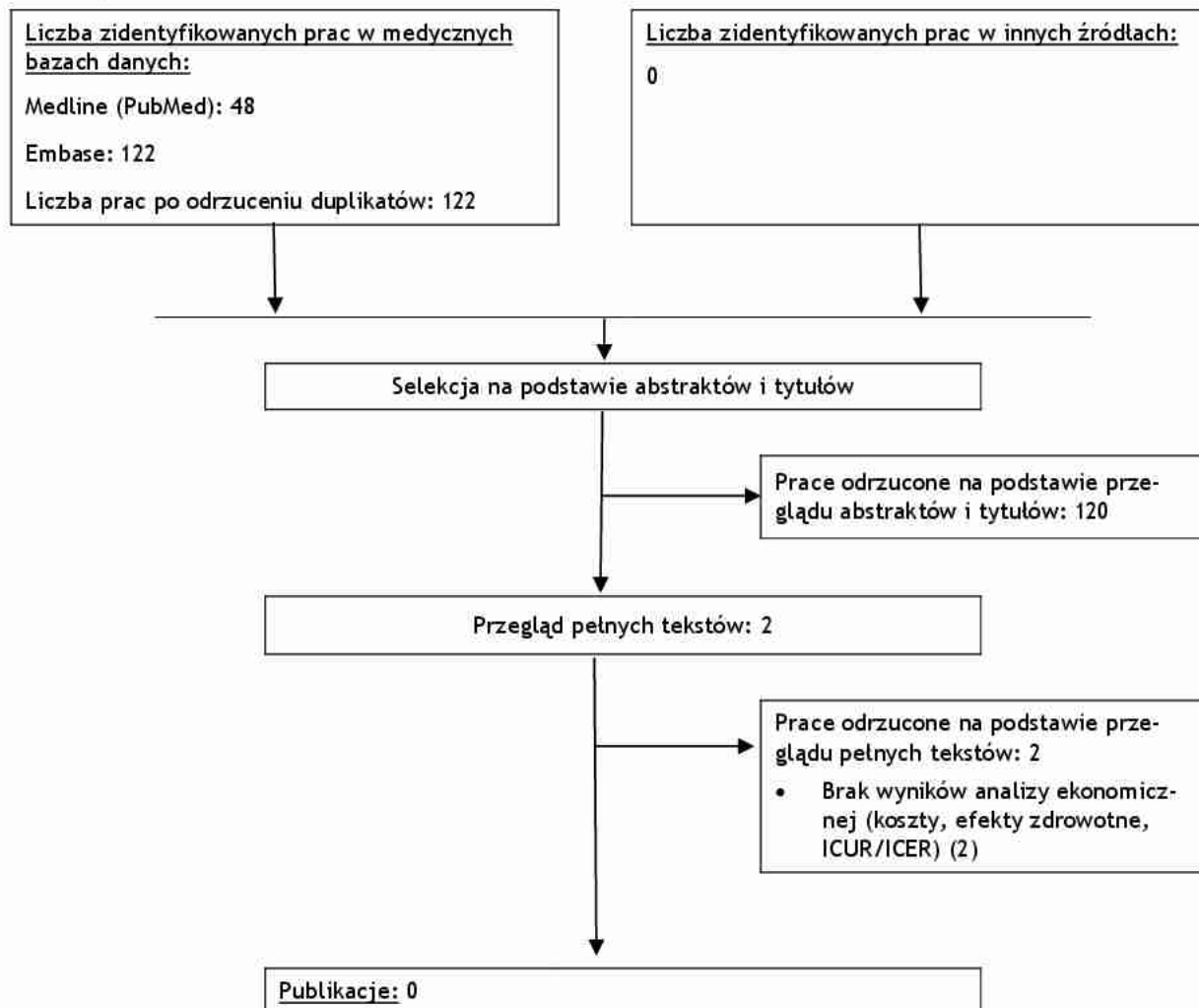
44.	„decision model” [tw]	2 278
45.	#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44	2 221 178
46.	#7 AND #15 AND #45	48

Tab. 67. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 18.09.2023.

1.	'chronic rhinosinusitis with nasal polyps'/exp	15
2.	'chronic rhinosinusitis with nasal polyps':ab,ti,kw	2 089
3.	'crswnp':ab,ti,kw	2 624
4.	'chronic rhinosinusitis':ab,ti,kw	11 784
5.	'nasal polyp*':ab,ti,kw	11 848
6.	#4 AND #5	5 336
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #6	5 514
8.	'mepolizumab'/exp	4 822
9.	'mepolizumab':ab,ti,kw	2 533
10.	'nucala':ab,ti,kw	44
11.	'sb-240563':ab,ti,kw	11
12.	'sb 240563':ab,ti,kw	11
13.	'sb240563':ab,ti,kw	9
14.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	4 981
15.	#7 AND #14	324
16.	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	811 426
17.	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	693 554
18.	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	307
19.	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	33 482
20.	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	20 994
21.	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	336 667
22.	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	827 217
23.	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	55 618
24.	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	8 832
25.	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	73 139
26.	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	6 429
27.	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	489 255
28.	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	34 348
29.	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	34 527
30.	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	24 583
31.	cba:ab,ti AND [embase]/lim	12 670
32.	cea:ab,ti AND [embase]/lim	36 469
33.	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 470
34.	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	317 485
35.	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	29 319
36.	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	41 584

37.	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	197 776
38.	'cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	92 043
39.	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	8 493
40.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	2 645 575
41.	#15 AND #40	122

Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



**Tab. 68. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.**

Referencja	Powód odrzucenia
Codispoti CD, Mahdavinia M. A call for cost-effectiveness analysis for biologic therapies in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2019 Sep;123(3):232-239.	Brak wyników analizy ekonomicznej (koszty, efekty zdrowotne, ICUR/ICER)
Peters AT, Bengtson LGS, Chung Y, Emmanuel B, Katial RK, Kreindler JL, Blauer-Peterson CJ, Davis GE. Clinical and economic burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A U.S. administrative claims analysis. <i>Allergy Asthma Proc.</i> 2022 Sep 1;43(5):435-445.	Brak wyników analizy ekonomicznej (koszty, efekty zdrowotne, ICUR/ICER)

## 7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia z modelu:

- MEDLINE (PubMed): do 25.09.2023;

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego badacza (█). W procesie wyszukiwania badań użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjną strategię (Tab. 69). Strategia została zaprojektowana przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (█). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 7).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda pomiaru użyteczności</i>	EQ-5D
<i>Populacja</i>	Dorośli pacjenci z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa
<i>Definicja stanów zdrowia</i>	zgodna z występującą w modelu
<i>Typ publikacji</i>	przegląd systematyczny, badanie użyteczności
<i>Stan publikacji</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

W wyniku przeglądu odnaleziono jedną publikację (Chen 2020) spełniających podane kryteria włączenia, której wyniki użyteczności wykorzystano w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 70.

**Tab. 69. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 25.09.2023.**

1.	chronic rhinosinusitis with nasal polyps[MeSH Terms]	2 940
2.	chronic rhinosinusitis with nasal polyps[Text Word]	1 581
3.	crswnp[Text Word]	1 911
4.	chronic rhinosinusitis[Text Word]	9 131
5.	nasal polyp*[Text Word]	11 047
6.	#4 AND #5	4 319
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #6	4 511
8.	EQ 5D [tw]	12 715
9.	EQ5D [tw]	9 458
10.	EuroQoL [tw]	8 325
11.	EQ-5D-3L [tw]	1 717
12.	#8 OR #9 OR #10 OR #11	16 930
13.	#7 AND #12	20

**Tab. 70. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.**

Referencja	Powód odrzucenia
Lee SE, Hopkins C, Mullol J, et al. Dupilumab improves health related quality of life: Results from the phase 3 SINUS studies. <i>Allergy</i> . 2022 Jul;77(7):2211-2221.	Publikacja zawiera wyniki oceny jakości życia z badania SINUS dla dupilumabu, nie zawiera jednak dokładnych oszacowań użyteczności (EQ-5D) związanych z opisywanymi w modelu stanami zdrowia.
Talat R, Speth MM, Gengler I, et al. Chronic Rhinosinusitis Patients With and Without Polyps Experience Different Symptom Perception and Quality of Life Burdens. <i>Am J Rhinol Allergy</i> . 2020 Nov;34(6):742-750.	Publikacja nie zawiera wyników użyteczności oszacowanych na podstawie wyników z kwestionariusza EQ-5D.
Scangas GA, Remenschneider AK, Su BM, et al. The impact of asthma on the cost effectiveness of surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> . 2017 Nov;7(11):1035-1044.	Publikacja nie zawiera wyników użyteczności dla stanów zdrowia w modelu, oszacowanych na podstawie wyników z kwestionariusza EQ-5D.
Bewick J, Morris S, Hopkins C, Erskine S, Philpott CM. Health utility reporting in chronic rhinosinusitis patients. <i>Clin Otolaryngol</i> . 2018 Feb;43(1):90-95.	Publikacja nie zawiera wyników użyteczności dla stanów zdrowia w modelu, oszacowanych na podstawie wyników z kwestionariusza EQ-5D.
Scangas GA, Remenschneider AK, Su BM, Shrimel MG, Metson R. Cost utility analysis of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. <i>Laryngoscope</i> . 2017 Jan;127(1):29-37.	Publikacja nie zawiera wyników użyteczności dla stanów zdrowia w modelu, oszacowanych na podstawie wyników z kwestionariusza EQ-5D.
Bachert C, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. <i>Allergy</i> . 2020 Jan;75(1):148-157.	Publikacja nie zawiera wyników użyteczności oszacowanych na podstawie wyników z kwestionariusza EQ-5D.

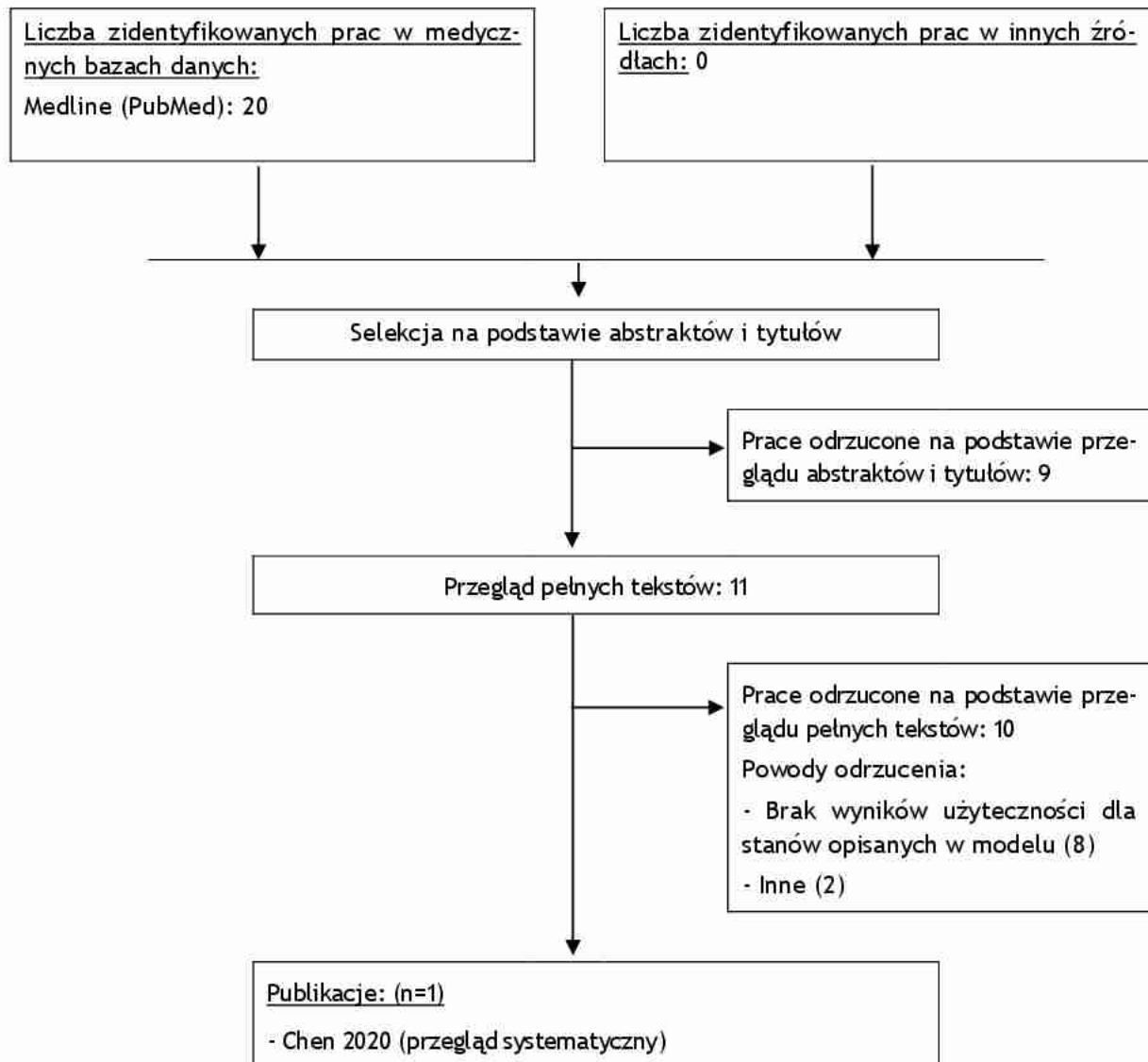
Referencja	Powód odrzucenia
Hopkins C, Buchheit KM, Heffler E, et al. Improvement in Health-Related Quality of Life with Dupilumab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma with Comorbid Chronic Rhinosinusitis with/without Nasal Polyps: An Analysis of the QUEST Study. <i>J Asthma Allergy</i> . 2022 Jun 7;15:767-773.	Publikacja nie zawiera wyników użyteczności oszacowanych na podstawie wyników z kwestionariusza EQ-5D.
Gray ST, Hoehle LP, Phillips KM, Caradonna DS, Sedaghat AR. Patient-reported control of chronic rhinosinusitis symptoms is positively associated with general health-related quality of life. <i>Clin Otolaryngol</i> . 2017 Dec;42(6):1161-1166.	Nie sprecyzowano wyników dla populacji z polipami nosa.
Kilty S, Thavorn K, Janjua A, et al. Endoscopic polypectomy performed in clinic for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: study protocol for the EPIC multicentre randomised controlled trial. <i>BMJ Open</i> . 2020 Dec 2;10(12):e042413.	Publikacja nie zawiera wyników użyteczności związanych z operacją, oszacowanych na podstawie wyników z kwestionariusza EQ-5D.
Maspero JF, Khan AH, Philpott C, et al. Health-Related Quality of Life Impairment Among Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in the SINUS-24 Trial. <i>J Asthma Allergy</i> . 2023 Mar 29;16:323-332.	Publikacja nie zawiera wyników użyteczności oszacowanych na podstawie wyników z kwestionariusza EQ-5D.

Tab. 71. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie użyteczności.

Kod badania	Referencja
Chen 2020	Chen S, Zhou A, Emmanuel B, Garcia D, Rosta E. Systematic literature review of humanistic and economic burdens of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2020 Nov;36(11):1913-1926.



Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



## 7.3 Tablice trwania życia

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2022 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2022). Tablice trwania życia zamieszczono w Tab. 72.

Tab. 72. Tablice trwania życia (GUS 2022).


Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00408	0,00327	51	0,00713	0,00262
1	0,00032	0,00031	52	0,00783	0,00289
2	0,00024	0,00021	53	0,00858	0,00321
3	0,00019	0,00016	54	0,00940	0,00355
4	0,00015	0,00013	55	0,01029	0,00392
5	0,00012	0,00011	56	0,01125	0,00433
6	0,00011	0,00010	57	0,01229	0,00479
7	0,00010	0,00010	58	0,01342	0,00530
8	0,00009	0,00009	59	0,01467	0,00588
9	0,00009	0,00010	60	0,01604	0,00654
10	0,00010	0,00010	61	0,01754	0,00727
11	0,00012	0,00011	62	0,01920	0,00807
12	0,00014	0,00013	63	0,02100	0,00891
13	0,00017	0,00015	64	0,02294	0,00981
14	0,00021	0,00017	65	0,02498	0,01076
15	0,00027	0,00020	66	0,02708	0,01177
16	0,00034	0,00022	67	0,02923	0,01286
17	0,00042	0,00025	68	0,03140	0,01407
18	0,00052	0,00027	69	0,03362	0,01542
19	0,00061	0,00028	70	0,03592	0,01693
20	0,00071	0,00029	71	0,03836	0,01862
21	0,00079	0,00030	72	0,04102	0,02053
22	0,00085	0,00030	73	0,04393	0,02266
23	0,00091	0,00030	74	0,04715	0,02503
24	0,00095	0,00031	75	0,05076	0,02768
25	0,00100	0,00031	76	0,05480	0,03067
26	0,00105	0,00032	77	0,05929	0,03403
27	0,00111	0,00034	78	0,06436	0,03786
28	0,00119	0,00036	79	0,07010	0,04230
29	0,00128	0,00038	80	0,07661	0,04750
30	0,00138	0,00041	81	0,08399	0,05358
31	0,00149	0,00044	82	0,09243	0,06073
32	0,00161	0,00048	83	0,10199	0,06910
33	0,00174	0,00051	84	0,11259	0,07870

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
34	0,00187	0,00056	85	0,12415	0,08950
35	0,00200	0,00060	86	0,13651	0,10149
36	0,00213	0,00065	87	0,14945	0,11447
37	0,00226	0,00071	88	0,16273	0,12828
38	0,00240	0,00077	89	0,17634	0,14288
39	0,00254	0,00083	90	0,19026	0,15827
40	0,00269	0,00091	91	0,20452	0,17441
41	0,00288	0,00098	92	0,21914	0,19130
42	0,00309	0,00107	93	0,23416	0,20894
43	0,00335	0,00118	94	0,24953	0,22721
44	0,00366	0,00130	95	0,26515	0,24598
45	0,00402	0,00143	96	0,28096	0,26508
46	0,00443	0,00158	97	0,29686	0,28434
47	0,00488	0,00175	98	0,31275	0,30358
48	0,00537	0,00193	99	0,32856	0,32264
49	0,00591	0,00214	100	0,34419	0,34134
50	0,00649	0,00236	-		

## 7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 73 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie danych refundacyjnych NFZ (DGL 2023), oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 30 sierpnia 2023 r. (Obwieszczenie MZ).
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.12 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii	Rozdział 3

Wymaganie	Rozdział / Tabela
opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;</li> </ul>	Rozdział 3
<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);</li> </ul>	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2 Metody
<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).</li> </ul>	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</li> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</li> </ul>	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>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;</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>	Nie dotyczy
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.14
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 7.2

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<b>§ 5.9</b> Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;</li> </ul>	Rozdział 2.12
<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności;</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.</li> </ul>	Wpływ zmienność parametrów wejściowych testowano w ramach analizy wrażliwości.
<b>§ 5.10</b> Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;</li> </ul>	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.</li> </ul>	
<b>§ 5.11</b> Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
<b>§ 5.12</b> Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.1 i 7.2.
<b>§ 8</b> Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	

## Spis rycin

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego.....	12
Ryc. 2. Wyniki analizy probabilistycznej ██████████ z perspektywy NFZ. ....	57
Ryc. 3. Wyniki analizy probabilistycznej ██████████ z perspektywy NFZ. ....	58
Ryc. 4. Wyniki analizy probabilistycznej ██████████ z perspektywy wspólnej. ....	58
Ryc. 5. Wyniki analizy probabilistycznej ██████████ z perspektywy wspólnej. ...	59
Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA). ....	68
Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).....	72

## Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO. ....	8
Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji. ....	11
Tab. 3. Ocena odpowiedzi na leczenie w skali NPS $\geq 1$ w subpopulacji z eozynofilią we krwi $\geq 150$ komórek/ $\mu\text{L}$ (24 tyg. leczenia).....	14
Tab. 4. Ocena odpowiedzi na leczenie w skali NPS $\geq 1$ w populacji ITT (24 tyg. leczenia). ....	14
Tab. 5. Ocena odpowiedzi na leczenie w skali SNOT-22 w subpopulacji z eozynofilią we krwi $\geq 150$ komórek/ $\mu\text{L}$ (24 tyg. leczenia).....	15
Tab. 6. Roczny odsetek pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie. ....	15
Tab. 7. Ryzyko operacji w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS $\geq 1$ w subpopulacji z eozynofilią we krwi $\geq 150$ komórek/ $\mu\text{L}$ ).....	17
Tab. 8. Ryzyko operacji w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium SNOT-22 $\geq 8,9$ w subpopulacji z eozynofilią we krwi $\geq 150$ komórek/ $\mu\text{L}$ ).....	17
Tab. 9. Ryzyko operacji w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS $\geq 1$ w populacji ITT) .....	17
Tab. 10. Dodatkowe odsetki związane z ryzykiem operacji.....	18
Tab. 11. Częstość powikłań po operacji wycięcia polipów nosa. ....	18
Tab. 12. Odsetek zaostrzeń astmy w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS $\geq 1$ w subpopulacji z eozynofilią we krwi $\geq 150$ komórek/ $\mu\text{L}$ ). ....	19
Tab. 13. Odsetek zaostrzeń astmy w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium SNOT-22 $\geq 8,9$ w subpopulacji z eozynofilią we krwi $\geq 150$ komórek/ $\mu\text{L}$ ). ....	19
Tab. 14. Odsetek zaostrzeń astmy w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS $\geq 1$ w populacji ITT).....	19
Tab. 15. Zużycie zasobów przy wystąpieniach zaostrzeń astmy. ....	20
Tab. 16. Średnia liczba koniecznych terapii OCS w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS $\geq 1$ w subpopulacji z eozynofilią we krwi $\geq 150$ komórek/ $\mu\text{L}$ ). ....	20
Tab. 17. Średnia liczba koniecznych terapii OCS w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium SNOT-22 $\geq 8,9$ w subpopulacji z eozynofilią we krwi $\geq 150$ komórek/ $\mu\text{L}$ ). ....	21
Tab. 18. Średnia liczba koniecznych terapii OCS w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS $\geq 1$ w populacji ITT). ....	21
Tab. 19. Średnia liczba koniecznych terapii antybiotykami w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS $\geq 1$ w subpopulacji z eozynofilią we krwi $\geq 150$ komórek/ $\mu\text{L}$ ). ....	22

Tab. 20. Średnia liczba koniecznych terapii antybiotykami w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium SNOT-22 $\geq$ 8,9 w subpopulacji z eozynofilią we krwi $\geq$ 150 komórek/ $\mu$ L).....	22
Tab. 21. Średnia liczba koniecznych terapii antybiotykami w zależności od rodzaju leczenia i odpowiedzi na leczenie (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS $\geq$ 1 w populacji ITT). .....	23
Tab. 22. Ryzyko zgonu z powodu operacji lub zaostrzenia astmy.....	23
Tab. 25. Koszty kortykosteroidów donosowych stosowanych w ramach terapii standardowej.....	25
Tab. 23. Koszty mepolizumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.....	26
Tab. 24. Koszt za dawkę kortykosteroidów donosowych w ramach terapii standardowej. ....	27
Tab. 26. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL dla Nucala® (Zarządzenie 117/2023/DGL ujedn.).....	28
Tab. 27. Koszt kwalifikacji do PL (Zarządzenie nr 117/2023/DGL ujedn.). .....	28
Tab. 28. Koszt porady ambulatoryjnej w PL (Zarządzenie nr 117/2023/DGL ujedn.). .....	28
Tab. 29. Łączny koszt wizyt ambulatoryjnych w PL w kolejnych latach. ....	28
Tab. 30. Koszt wizyty kontrolnej w ramach terapii standardowej (Zarządzenie 103/2023/DSOZ ujedn.). .....	29
Tab. 31. Koszt monitorowania w ramach terapii standardowej. ....	29
Tab. 32. Koszt operacji polipów nosa (JGP 2022). ....	29
Tab. 33. Koszt związany z występowaniem krwawień z nosa po operacji polipów (JGP 2022).....	30
Tab. 34. Koszt związany z występowaniem migreny i bólów głowy po operacji polipów (JGP 2022). ....	30
Tab. 35. Koszt wizyty ambulatoryjnej (Zarządzenie 103/2023/DSOZ ujedn.).....	30
Tab. 36. Koszt zaostrzeń astmy wymagający wizyty na ostrym dyżurze. ....	31
Tab. 37. Koszt zaostrzeń astmy wymagający hospitalizacji (JGP 2022).....	31
Tab. 39. Oszacowanie kosztów zaostrzeń astmy.....	31
Tab. 38. Średni koszt za mg prednizonu (doustne kortykosteroidy). ....	32
Tab. 40. Koszt terapii doustnymi kortykosteroidami. ....	33
Tab. 41. Koszt terapii antybiotykami.....	33
Tab. 42. Niezależne od leczenia użyteczności stanów zdrowia (odpowieź na leczenie wg NPS $\geq$ 1, subpopulacja z eozynofilią we krwi $\geq$ 150). ....	34
Tab. 43. Niezależne od leczenia użyteczności stanów zdrowia (odpowieź na leczenie wg SNOT-22, subpopulacja z eozynofilią we krwi $\geq$ 150). ....	34
Tab. 44. Wyniki użyteczności leczonych mepolizumabem (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS $\geq$ 1, subpopulacja z eozynofilią we krwi $\geq$ 150). ....	35
Tab. 45. Wyniki użyteczności leczonych terapią standardową (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium NPS $\geq$ 1, subpopulacja z eozynofilią we krwi $\geq$ 150). ....	36



Tab. 46. Wyniki użyteczności leczonych mepolizumabem (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium SNOT-22, subpopulacja z eozynofilią we krwi $\geq 150$ ).....	36
Tab. 47. Wyniki użyteczności leczonych terapią standardową (dla odpowiedzi na leczenie wg kryterium SNOT-22, subpopulacja z eozynofilią we krwi $\geq 150$ ).....	37
Tab. 48. Zmniejszenie użyteczności z powodu istotnych zdarzeń klinicznych. ....	39
Tab. 49. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego. ....	39
Tab. 50. Scenariusze analizy wrażliwości. ....	42
Tab. 51. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.....	43
Tab. 52. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego [REDACTED] z perspektywy NFZ.....	46
Tab. 53. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego [REDACTED] z perspektywy wspólnej. ....	47
Tab. 54. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego [REDACTED] z perspektywy NFZ.....	48
Tab. 55. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego [REDACTED] z perspektywy wspólnej. ....	49
Tab. 56. Wyniki analizy progowej: scenariusz podstawowy (p. NFZ). ....	50
Tab. 57. Wyniki analizy progowej: scenariusz podstawowy (p. wspólna). ....	50
Tab. 58. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości ([REDACTED], p. NFZ). ....	52
Tab. 59. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości ([REDACTED], p. wspólna). ....	53
Tab. 60. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości ([REDACTED], p. NFZ). ....	54
Tab. 61. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości ([REDACTED], p. wspólna). ....	55
Tab. 62. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości (p. NFZ). ....	56
Tab. 63. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości (p. wspólna). ....	56
Tab. 64. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ. ....	57
Tab. 65. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy wspólnej. ....	57
Tab. 66. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 18.09.2023. ....	65
Tab. 67. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 18.09.2023. ....	67
Tab. 68. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.....	69
Tab. 69. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 25.09.2023. ....	70
Tab. 70. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia. ....	70
Tab. 71. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie użyteczności.....	71
Tab. 72. Tablice trwania życia (GUS 2022). ....	73
Tab. 73 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.). ....	74

## Bibliografia

- AAAAI 2023** American Academy of Allergy Asthma & Immunology. Nasal Polyps <https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/nasal-polyps> [dostęp: 7.06.2023]
- AK 2023** ██████████. Mepolizumab (Nucala®) w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa. Analiza Kliniczna. Warszawa 2023.
- AOTMiT 192/2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Nucala® (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Analiza ekonomiczna. AOTMiT, zlec. 192/2016. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/192/AW/192\\_AW\\_3\\_OT.4351.31\\_2016\\_Nucala\\_16.11.18.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/192/AW/192_AW_3_OT.4351.31_2016_Nucala_16.11.18.pdf) [dostęp: 11.10.2023]
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3,0. 2016.
- APD 2023** ██████████. Mepolizumab (Nucala®) w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa 2023.
- AWA Dupixent** Analiza weryfikacyjna. Dupixent® (Dupilumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)”. AOTMiT, zlec. 65/2023. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8118-65-2023-zlc> [dostęp: 08.09.2023].
- BIA 2023** ██████████. Mepolizumab (Nucala®) w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa. Analiza Wpływu na Budżet. Warszawa 2023.
- Browne 2003** Browne J, Hopkins C, Slack R, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. 2003. [https://www.rcseng.ac.uk/-/media/files/rcs/standards-and-research/research/national\\_comparative\\_audit\\_surgery\\_for\\_nasal\\_polyposis\\_and\\_chronic\\_rhinosinusitis\\_final\\_report.pdf](https://www.rcseng.ac.uk/-/media/files/rcs/standards-and-research/research/national_comparative_audit_surgery_for_nasal_polyposis_and_chronic_rhinosinusitis_final_report.pdf) [dostęp: 08.09.2023].
- Chen 2020** Chen S, Zhou A, Emmanuel B, Garcia D, Rosta E. Systematic literature review of humanistic and economic burdens of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Curr Med Res Opin.* 2020 Nov;36(11):1913-1926.
- ChPL Metmin** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Metmin. [dostęp: 07.09.2023].
- CPI 2023** <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/?pdf=1>  
<https://businessinsider.com.pl/finanse/makroekonomia/skumulowana-inflacja-dreduje-portfele-polakow-oto-co-najmocniej-podrozalo-przez/2gwj741> [dostęp: 02.10.2023].
- Crump 2017** Crump RT, Lai E, Liu G, Janjua A, Sutherland JM. Establishing utility values for the 22-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) using a crosswalk to the EuroQol-five-dimensional questionnaire-three-level version (EQ-5D-3L). *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(5):480-487
- DeConde 2017** DeConde AS, Mace JC, Levy JM, et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope.* 2017 Mar;127(3):550-555.
- Desrosiers 2023** Desrosiers M, Diamant Z, Castelnuovo P et al. Sustained efficacy of mepolizumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE 24-week treatment-free follow-up. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023.

<b>DGL 2023</b>	NFZ. Raport refundacyjny. Dane refundacyjne za okres lipiec 2022 r. - czerwiec 2023 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8479.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8479.html</a> [dostęp: 02.10.2023].
<b>EPOS 2020</b>	Europejskie wytyczne na temat zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa 2020 European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 EPOS 2020
<b>GUS 2022</b>	Serwis internetowy Głównego Urzędu Statystycznego. Tablice trwania życia dla 2022 roku. <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html</a> [dostęp: 18.09.2023].
<b>GUS 2023</b>	<a href="https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2018-2020-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,9.html">https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2018-2020-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,9.html</a> [dostęp: 02.10.2023].
<b>Han 2021</b>	Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al; SYNAPSE study investigators. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Respir Med.</i> 2021 Oct;9(10):1141-1153.
<b>Hopkins 2009a</b>	Hopkins C, Gillett S, Slack R, et al. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. <i>Clin Otolaryngol.</i> 2009;34(5):447-454.
<b>Hopkins 2009b</b>	Hopkins C, Slack R, Lund V, Brown P, Copley L, Browne J. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. <i>Laryngoscope.</i> 2009 Dec;119(12):2459-65.
<b>JGP 2022</b>	Statystyki NFZ z 2022 roku. <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a">https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a</a> [dostęp: 10.09.2023].
<b>Lloyd 2007</b>	Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. <i>Primary Care Respir J.</i> 2007; 16:22e27.
<b>NICE 2016</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Mepolizumab for treating severe eosinophilic asthma [TA671]. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta671/evidence">https://www.nice.org.uk/guidance/ta671/evidence</a> [dostęp: 04.10.2023].
<b>Niżankowska - Mogilnicka 2015</b>	Niżankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Gajewski P. Astma. W: <i>Interna Szczeklika 2015; Medycyna Praktyczna 2015; 679-694.</i>
<b>Plisko 2003</b>	Plisko R, Wcisło J, Landa K, Głogowski CA, Gierczyński JM. The average costs of the treatment of asthma exacerbations in in-patient care and hospital emergency room in Poland, <i>Value in Health</i> 2003; 6(3): 371.
<b>PTOChGSz 2023</b>	Jurkiewicz D, Kupczyk M, Brożek-Mądry E, Rapijko P. Leki biologiczne w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Otolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. <i>Otolaryngol Pol.</i> 2023 Apr 30;77(2):1-11. Polish.
<b>Rozporządzenie MZ</b>	Rozporządzenie 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<b>Scangas 2021</b>	Scangas GA, Wu AW, Ting JY. Cost utility analysis of dupilumab versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. <i>Laryngoscope.</i> 2021;131(1): E26-E33.
<b>SNOT22</b>	<a href="https://www.canvasc.ca/wp-content/uploads/2021/10/SNOT22.pdf">https://www.canvasc.ca/wp-content/uploads/2021/10/SNOT22.pdf</a>

- Stern-Shavit 2017** Stern-Shavit S, Nachalon Y, Leshno M, Soudry E. Middle meatal packing in endoscopic sinus surgery-to pack or not to pack?-a decision-analysis model. *Laryngoscope*. 2017;127(7):1506-1512.
- Watson 2007** Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: A national United Kingdom database analysis. *Respiratory Medicine* 2007;101:1659-64.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.03.006>
- Zarządzenie 103/2023/DSOZ ujedn.** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 103/2023/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju **ambulatoryjna opieka specjalistyczna**.  
<https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1906/> [dostęp: 08.09.2023].
- Zarządzenie nr 117/2023/DGL ujedn.** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 117/2023/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie **programy lekowe**.  
<https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1945/> [dostęp: 08.09.2023]
- Zarządzenie nr 126/2023/DSOZ ujedn.** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 126/2023/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju **leczenie szpitalne** oraz leczenie szpitalne - **świadczenia wysoko specjalistyczne**. <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1974/> [dostęp: 08.09.2023]