



Mepolizumab (Nucala[®]) w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa

Odpowiedź na pismo
nr OT.423.1.18.2024.2.PG

Warszawa, 2024

Autorzy



Dane kontaktowe

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

Spis treści

Spis treści	3
Komentarz 1	4
Komentarz 2	7
Komentarz 3	32
Bibliografia	60

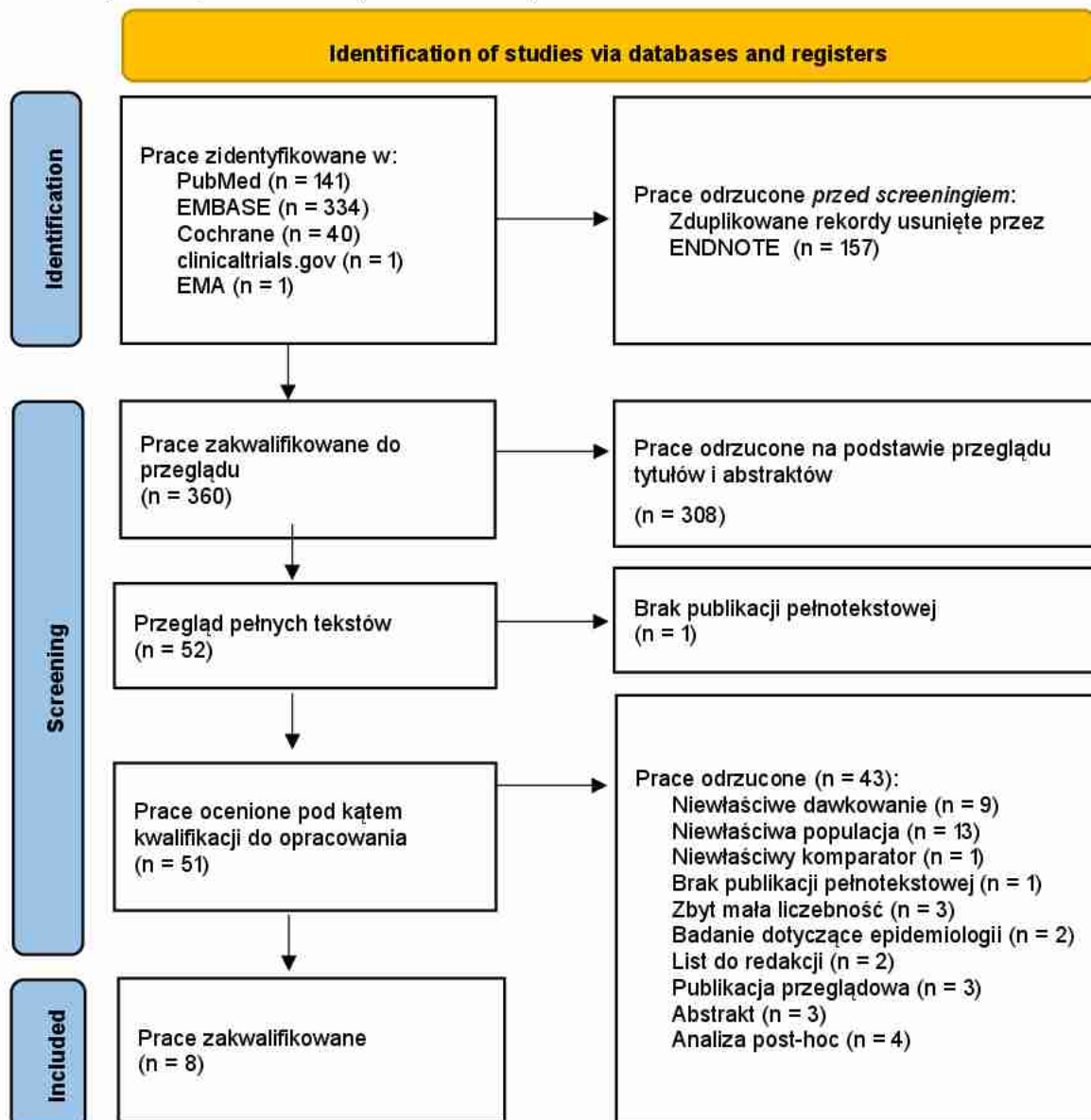
Komentarz 1

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia). Podobnie odpowiedniego opisu nie zawierają przeglądy systematyczne analiz ekonomicznych i użyteczności (§ 5. ust. 12 Rozporządzenia). Aktualnie obowiązuje nowy wzór diagramu PRISMA, natomiast w analizach wykorzystano poprzedni wzór diagramu.”

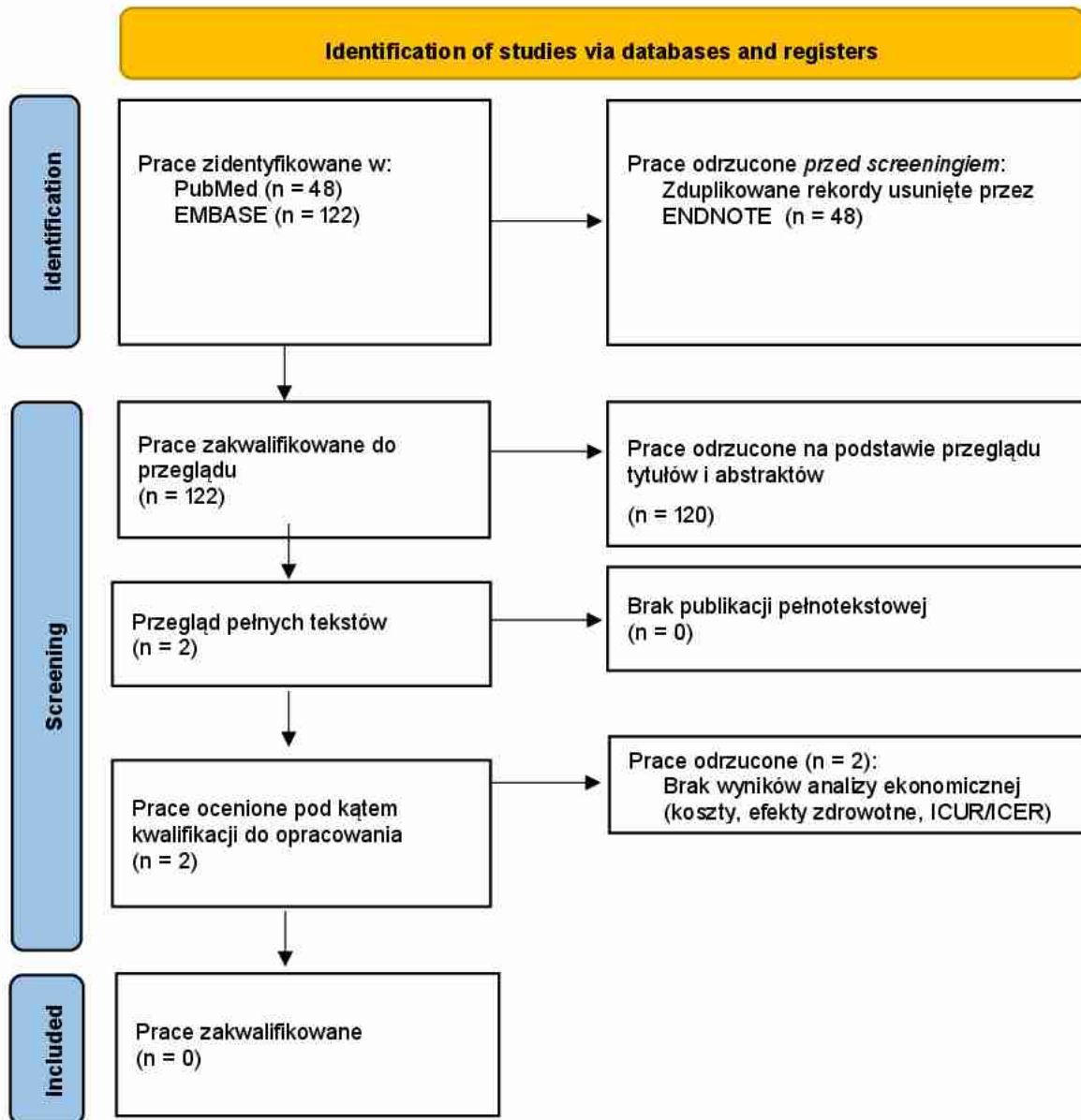
Odpowiedź:

Poniżej (Ryc. 1, Ryc. 2, Ryc. 3) przedstawiono schematy selekcji badań zgodne z aktualnie obowiązującym wzorem diagramu PRISMA (PRISMA 2020).

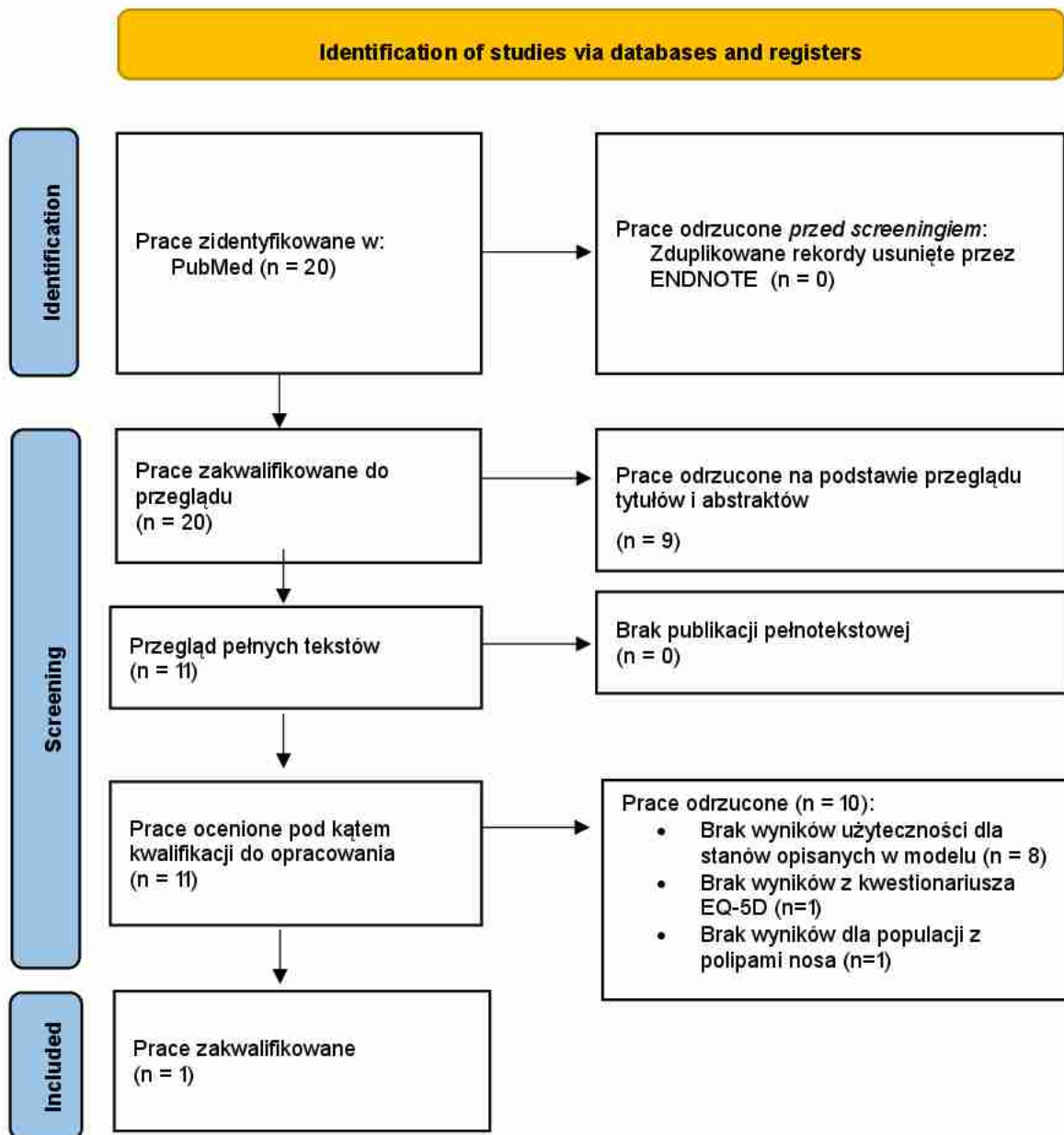
Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych mepolizumabu (PRISMA 2020).



Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (PRISMA 2020).



Ryc. 3 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (PRISMA 2020).



Komentarz 2

„W związku z treścią obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r., i tym samym wprowadzeniem nowego programu lekowego dot. wnioskowanego wskazania, zwracam się z uprzejmą prośbą o uzupełnienie przedmiotowych analiz o porównanie z refundowanym dupilumabem. Dostępne porównania pośrednie wskazują, że jest to interwencja wykazująca wysoką skuteczność i bezpieczeństwo we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu do innych terapii biologicznych (np. wykluczona przez Państwa analiza pośrednia - Cai 2022).”

Odpowiedź:

W celu odnalezienia danych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu z mepolizumabem, w dniu 24.04.2024 roku dokonano aktualizacji strategii wyszukiwania przedstawionej we wniosku „Dupixent® (dupilumab) w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa” (Tab. 7; AK Dupixent 2022). Wniosek ten został oceniony przez AOTMiT w 2023 roku (AWA Dupixent 2023). Przeszukiwanie baz danych PubMed (Medline), Embase oraz The Cochrane Library przeprowadzono od daty ostatniego wyszukiwania dokonanego w analizie klinicznej AK Dupixent 2022, tj. od 09.08.2022 roku.

Należy podkreślić, że dupilumab refundowany od kwietnia 2024 roku w ramach programu lekowego B.156 „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)”, dostępny jest dla dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych (ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP), u których wykonano co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok, w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej), udokumentowane w wywiadzie. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla mepolizumabu dotyczy dorosłych pacjentów z niekontrolowanym (pomimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) CRSwNP, u których wykonano co najmniej 1 operację zatok przynosowych. Jest to szerszy zakres wskazania w porównaniu do wskazania, w którym dupilumab jest obecnie finansowany w ramach PL B.156. Zgodnie z obowiązującymi zapisami programu lekowego B.156 pacjenci, u których wykonano 1 operację zatok przynosowych, nie kwalifikują się do leczenia dupilumabem i jedyną dostępną opcję terapeutyczną stanowi leczenie standardowe finansowanymi ze środków publicznych glikokortykosteroidami donosowymi oraz kortykosteroidami systemowymi.

Porównanie bezpośrednie (ang. *head-to-head*) stanowi złoty standard w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji. **Na dzień 24.04.2024 r., w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu z mepolizumabem.** W sytuacji, gdy takie dane nie są dostępne, porównania pośrednie (ang. *indirect treatment comparison*, ITC) mogą dostarczyć cennych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji. **Należy jednak pamiętać, że różnice występujące pomiędzy porównywanymi populacjami oraz różnice wynikające z konstrukcji badania, mogą zaburzać wyniki porównania pośredniego** (Phillippo 2018).

Pomimo dostępności danych, które potencjalnie umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego, w pierwszej kolejności należy dokonać kompleksowego porównania charakterystyki badań, z których dane te pochodzą, aby określić, czy przeprowadzenie ITC

jest właściwe (Cope 2014), a ponadto w celu ustalenia jaki typ porównania pośredniego będzie właściwy, aby odpowiednio uwzględnić różnice występujące między próbami i uzyskać obiektywne wyniki (Phillippo 2018).

Biorąc pod uwagę dostępne dane pochodzące z randomizowanego badania klinicznego SYNAPSE dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z CRSwNP oraz brak dostępności wyników dla subpopulacji chorych, u których wykonano co najmniej 2 operacje zatok, nie istnieje możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z populacją chorych leczonych dupilumabem, u których przeprowadzono co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne. Porównanie pośrednie możliwe jest do przeprowadzenia w populacji ogólnej, tj. pacjentów, u których w wywiadzie odnotowano wykonanie zabiegu chirurgicznego. Czas obserwacji, dla którego możliwe byłoby przeprowadzenie porównania pośredniego wynosi 52 tygodnie.

Należy podkreślić, że w badaniu SYNAPSE, 100% pacjentów zarówno w grupie mepolizumabu, jak i placebo, poddanych było co najmniej 1 operacji zatok. W badaniach SINUS, co najmniej 1 zabieg chirurgiczny wykonano u 69% pacjentów w grupie dupilumabu i 74% pacjentów w grupie placebo w badaniu SINUS-24 oraz u 59% pacjentów w grupie dupilumabu i 58% pacjentów w grupie placebo w badaniu SINUS-52.

Dane potencjalnie umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi randomizowanego badania klinicznego SYNAPSE były punkty końcowe dotyczące zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniku zarówno w skali NPS w 52 tyg. (ang. *nasal polyps score*), potwierdzonego badaniem endoskopowym, jak i wyniku w skali VAS (ang. *visual analog scale*) niedrożności nosa pomiędzy 49 a 52 tygodniem. W badaniu SINUS-52 (okres obserwacji 52 tygodnie), pierwszorzędowymi punktami końcowymi była zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali NPS oraz zmiana wyniku w skali przekrwienia/niedrożności nosa (ang. *nasal congestion*, NC).

Spośród 8 punktów końcowych analizowanych w badaniach SYNAPSE i SINUS-52 w czasie 52-tygodniowego okresu obserwacji, tylko 4 z nich umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy mepolizumabem, a dupilumabem (Tab. 1). Wśród tych punktów końcowych wymienić można zmianę w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali NPS i skali SNOT-22, odsetek pacjentów wymagających leczenia kortykosteroidami ogólnoustrojowymi oraz czas do pierwszej operacji zatok.

Tab. 1 Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach dla mepolizumabu i dupilumabu oraz analiza możliwości ich porównania.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	RCT SYNAPSE	RCT SINUS-52
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali NPS	52 tygodnie	✓	✓
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali SNOT-22		✓	✓
Odsetek pacjentów wymagających leczenia kortykosteroidami ogólnoustrojowymi		✓	✓***
Czas do pierwszej operacji zatok		✓	✓***

Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali VAS niedrożności nosa		✓	×
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali VAS objawów ogólnych choroby		✓	×
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali VAS złożone dla niedrożności nosa, wydzieliny z nosa, śluzu w gardle i utraty węchu		✓	×
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali VAS utraty węchu		✓	×
*wyniki dla tego punktu końcowego zostały połączone w replikowanych badaniach dupilumabu; **traktowanie tego wyniku jako dane dla 52-tygodniowego okresu obserwacji jest wątpliwe; dla niektórych pacjentów dane dostępne były tylko do 24 tygodnia.			

Różnice pomiędzy badaniami SYNAPSE i SINUS-52 potencjalnie wpływające na wyniki ITC

Struktura badania

Pomiędzy badaniami występowały różnice dotyczące regionu geograficznego, w którym przeprowadzono badanie (Tab. 2). W RCT SYNAPSE, udział pacjentów pochodzących z Europy (42%) oraz innych regionów świata (36%) był zbliżony. Najmniejszy odsetek chorych pochodził z Ameryki Północnej (22%). W badaniu SINUS-52, chorzy pochodzili głównie z regionów spoza Europy i Ameryki Północnej. Ponad 60% pacjentów pochodziło z Argentyny, Australii, Chile, Izraela, Meksyku, Rosji, Japonii oraz Turcji. Zbliżony odsetek chorych pochodził z Europy (20%) oraz Ameryki Północnej (19%).

Procedury dotyczące fazy wstępnej badania (ang. *run-in period*) były zbliżone i obejmowały 4 tygodnie stosowania furoinianu mometazonu w aerozolu (2 dawki po 50 µg do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę w RCT SYNAPSE oraz 100 µg do każdego otworu nosowego dwa razy na dobę w RCT SINUS-52). Wśród leków dozwolonych do jednoczesnego stosowania z ocenianą interwencją w badaniu SYNAPSE były irygacje nosa solą fizjologiczną, kursy ogólnoustrojowych kortykosteroidów i/lub antybiotyków oraz operacje wykonywane w razie potrzeby. Stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych w okresie leczenia uznano za część terapii standardowej (ang. *standard of care, SoC*). W badaniu SINUS-52 dozwolone było płukanie nosa solą fizjologiczną, ogólnoustrojowe antybiotyki, krótkotrwałe stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych i operacja zatok przynosowych.

Tab. 2 Porównanie struktury randomizowanych badań klinicznych mepolizumabu (SYNAPSE) i dupilumabu (SINUS-52).

Parametr	RCT SYNAPSE	RCT SINUS-52
Czynniki stratyfikacji w randomizacji	Kraj	Kraj, astma lub choroba układu oddechowego zaostrzana przez niesteroidowe leki przeciwzapalne, wcześniejsza operacja

Liczba pacjentów zrandomizowanych (N)	414	448
Liczba pacjentów zakwalifikowanych do badania (N)	407	448
Kraj pochodzenia - Unia Europejska	42% (Niemcy, Holandia, Rumunia, Szwecja, Wielka Brytania)	20% (Belgia, Portugalia, Szwecja, Hiszpania)
Kraj pochodzenia - Ameryka Północna	22% (Stany Zjednoczone, Kanada)	19% (Stany Zjednoczone, Kanada)
Kraj pochodzenia - Inne regiony	36% (Korea Południowa, Argentyna, Australia, Rosja)	61% (Argentyna, Australia, Chile, Izrael, Meksyk, Rosja, Japonia, Turcja)
Faza wstępna badania	4 tygodnie stosowania furoinianu mometazonu w aerozolu (2 aplikacje po 50 µg do każdego nozdrza dwa razy dziennie)	4 tygodnie stosowania furoinianu mometazonu w aerozolu (2 aplikacje po 100 µg do każdego nozdrza dwa razy dziennie)
Czas trwania leczenia (tyg.)	52	52
Dodatkowo stosowane interwencje	Irygacje nosa solą fizjologiczną, kursy ogólnoustrojowych kortykosteroidów i/lub antybiotyków oraz operacje wykonywane w razie potrzeby. Stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych w okresie leczenia uznano za część terapii standardowej.	Plukanie nosa solą fizjologiczną, ogólnoustrojowe antybiotyki, krótkotrwałe stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych i operacja zatok przynosowych.
Czas trwania badania	2017 - 2019	2016 - 2018

Populacja

Dane demograficzne pacjentów tj. wiek, płeć oraz BMI były zbliżone w porównywanych badaniach (Tab. 3).

Odnotowane różnice występujące pomiędzy badaniami dotyczyły chorób współistniejących. Astma występowała częściej u pacjentów zakwalifikowanych do badania SYNAPSE (71%) w porównaniu do pacjentów włączonych do badania SINUS-52 (60%). Analizując historię choroby, wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania SYNAPSE mieli wykonaną co najmniej 1 operację zatok. Co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne przeprowadzono u 54% chorych, a co najmniej 3 wcześniejsze operacje wykonano u 30% pacjentów. W badaniu SINUS-52, 42% chorych nie miało wcześniej przeprowadzonej operacji. Co najmniej 1 zabieg chirurgiczny odnotowano u 58% chorych, a co najmniej 3 wcześniejsze zabiegi wykonano u 11% chorych. Średni czas od ostatniej wykonanej operacji zatok w badaniu SYNAPSE wynosił 4 lata w porównaniu do 8,3 lat w badaniu SINUS-52 co wskazuje na fakt, że pacjenci zakwalifikowani do badania SYNAPSE mieli historię cięższej, nawracającej choroby.

Wyjściowa charakterystyka pacjentów wskazuje, że w badaniu SYNAPSE chorzy mieli wyższy wynik w skali SNOT-22 (średni wynik 64,1) w porównaniu do chorych z badania SINUS-52 (średni wynik 51,9). Wyjściowy wynik w skali VAS objawów ogólnych choroby był wyższy w badaniu SYNAPSE i wynosił średnio 9,1 w porównaniu do wyniku odnotowanego w badaniu

SINUS-52, który wynosił średnio 8. Niedrożność/zatkanie nosa i utrata węchu były oceniane pomiędzy badaniami za pomocą różnych narzędzi, co utrudnia porównanie tych wartości. W badaniu SYNAPSE wykorzystano 10-stopniową skalę VAS. W badaniu SINUS-52 wykorzystano 3-stopniową skalę, gdzie 0 oznaczało brak objawów, 1 - łagodne, 2 - umiarkowane i 3 - ciężkie objawy niedrożności nosa.

Tab. 3 Porównanie charakterystyki pacjentów zakwalifikowanych do randomizowanych badań klinicznych mepolizumabu (SYNAPSE) i dupilumabu (SINUS-52).

Charakterystyka	Rodzaj informacji	RCT SYNAPSE (N=407)	RCT SINUS-52 (N=448)
Dane demograficzne			
Wiek (lata)	Kryteria włączenia	≥18	≥18
	Średnia wartość wyjściowa Ogółem (każde ramię)	48,8 (48,9; 48,6)	52,0 (53,0; 53,0; 51,0)
Płeć (% mężczyzn)	Średnia wartość wyjściowa Ogółem (każde ramię)	65,0 (67,0; 62,0)	62,3 (62,0; 60,0; 65,0)
	Choroby współistniejące		
Masa ciała (kg)	Kryteria włączenia	≥40	Nie jest to kryterium włączenia
	Średnia wartość wyjściowa BMI Ogółem (każde ramię)	28,2 (28,2; 28,2)	28,0 (27,9; 28,0; 28,0)
Pacjenci z astmą (%)	Średnia wartość wyjściowa Ogółem (każde ramię)	71,0 (74,0; 68,0)	71,0 (74,0; 68,0)
Pacjenci z AERD (%)	Średnia wartość wyjściowa Ogółem (każde ramię)	27,0 (31,0; 22,0)	27,0 (29,0; 28,0; 23,0)
Charakterystyka choroby			
Czas trwania NP (lata)	Średnia wartość wyjściowa Ogółem (każde ramię)	11,4 (11,5; 11,4)	11,0 (10,9; 10,7; 11,3)
Ogólne objawy wymagane przed badaniem przesiewowym	Kryteria włączenia	Objawy zatoru, niedrożności, przekrwienia lub wydzieliny przez ≥12 tygodni przed badaniem przesiewowym, z ≥1 z następujących objawów: ból/ucisk twarzy, zmniejszenie/utrata węchu.	Objawy NCS ≥2 przez ≥8 tygodni przed badaniem przesiewowym, z utrata węchu [częściową lub całkowitą] i/lub wydzieliną z nosa [przednią lub tylną] oraz NCS ≥1 podczas randomizacji (po 4- tygodniowym okresie próbny z INCS).
NPS (liczba punktów)	Kryteria włączenia [^]	≥5 (z minimalnym wynikiem 2 w każdej jamie nosowej) przed rozpoczęciem leczenia podczas badań przesiewowych i randomizacji	≥5 (z minimalnym wynikiem 2 w każdej jamie nosowej) podczas badania przesiewowego

Charakterystyka	Rodzaj informacji	RCT SYNAPSE (N=407)	RCT SINUS-52 (N=448)
	Średnia wartość wyjściowa ^{^^} Ogółem (każde ramię)	5,5 (5,6; 5,4)	6,1 (6,0; 6,3; 6,1)
SNOT-22 (liczba punktów)	Kryteria włączenia	Nie jest to kryterium włączenia	Nie jest to kryterium włączenia
	Średnia wartość wyjściowa Ogółem (każde ramię)	64,1 (64,4; 63,7)	51,9 (53,5; 51,9; 50,2)
Ogólne objawy VAS (wynik)	Kryteria włączenia	>7	Nie jest to kryterium włączenia
	Średnia wartość wyjściowa Ogółem (każde ramię)	9,1 (9,1; 9,0)	8,0 (9,0; 7,8; 8,2)
Eozynofile (10 ⁹ komórek/L)	Średnia wartość wyjściowa Ogółem (każde ramię)	0,40 (0,40; 0,39)	0,43 (0,45; 0,40; 0,45)
Czas od ostatniej operacji w celu usunięcia polipów nosa (lata)	Kryteria włączenia	Co najmniej jeden zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 10 lat	Nie jest to kryterium włączenia ^{^^^}
	Kryteria wykluczenia	Jakikolwiek zabieg chirurgiczny w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym	Jakikolwiek zabieg chirurgiczny w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym
	Średnia wartość wyjściowa Ogółem (każde ramię)	4,0 (3,8; 4,2)	8,3 (8,8; 8,4; 7,5)
Liczba wcześniejszych operacji usunięcia polipów nosa	Wartość wyjściowa =0 (%) Ogółem (każde ramię)	0,0 (0,0; 0,0)	42 (42,0; 41,0; 41,0)
	Wartość wyjściowa ≥1 (%) Ogółem (każde ramię)	100,0 (100,0; 100,0)	58,0 (58,0; 59,0; 59,0)
	Wartość wyjściowa ≥2 (%) Ogółem (każde ramię)	54,0 (60,0; 48,0)	Nie zgłaszane
	Wartość wyjściowa ≥3 (%) Ogółem (każde ramię)	30,0 (36,0; 25,0)	11,0 (12,0; 6,0; 15,0)
Liczba podanych SCS dla NP w ciągu ostatnich 12 miesięcy	Wartość wyjściowa =0 (%) Ogółem (każde ramię)	52,0 (55,0; 49,0)	36,0 (Nie zgłaszane)
	Wartość wyjściowa ≥1 (%) Ogółem (każde ramię)	48,0 (45,0; 51,0)	65,0 (Nie zgłaszane)
	Wartość wyjściowa ≥2 (%) Ogółem (każde ramię)	22,0 (22,0; 20,0)	Nie zgłaszane

[^] Kryterium włączenia NPS zastosowano w czasie wstępnego badania przesiewowego i ponownie w czasie randomizacji (po okresie próbnym) w badaniu SYNAPSE. W badaniu SINUS 52 zastosowano to kryterium jedynie podczas badań przesiewowych.

^{^^} Wartości wyjściowe NPS zgłoszone w badaniu SINUS 52 mogły być na etapie badań przesiewowych (nie po okresie wstępnym). NPS w badaniu przesiewowym SYNAPSE wynosił 5,9.

^{^^^} Badanie SINUS 52 wymagało wcześniejszego zabiegu chirurgicznego, jeśli w ciągu ostatnich 2 lat nie stosowano SCS (lub przeciwwskazań lub nietolerancji).

Skróty: AERD - zaostrzona aspiryną choroba układu oddechowego (ang. *aspirin-exacerbated respiratory disease*); CRSwNP - przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps*); INCS - kortykosteroidy donosowe (ang. *intranasal corticosteroids*); NCS - ocena przekrwienia nosa (ang. *Nasal Congestion Score*); NPS - ocena polipów nosa (ang. *Nasal Polyp Score*); SCS - ogólnoustrojowe kortykosteroidy (ang. *systemic corticosteroid*); SNOT - *Sino-Nasal Outcomes Test*; VAS - wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale*)

Interwencja i komparatory

Charakterystykę interwencji i komparatorów stosowanych w porównywanych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 4).

Ramiona placebo + leczenia standardowego były zbliżone. W badaniu SYNAPSE pacjenci otrzymywali placebo co 4 tygodnie. W ramach SoC stosowany był aerozol do nosa z furoinianem mometazonu (dwie aplikacje po 50 µg do każdego nozdrza dwa razy na dobę lub zgodnie z lokalnymi standardami) oraz, w razie potrzeby, sól fizjologiczna do nosa, krótkie kursy kortykosteroidów ogólnoustrojowych i/lub antybiotykoterapia. W badaniu SINUS-52 chorzy otrzymywali placebo co 2 tygodnie. W ramach SoC podawany był spray do nosa z furoinianem mometazonu (100 µg do każdego nozdrza dwa razy dziennie) oraz płukanie nosa solą fizjologiczną, antybiotyki ogólnoustrojowe, krótkotrwałe kursy kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub w razie konieczności, operacja zatok.

W badaniu SYNAPSE, pacjenci, którzy przeszli operację nosa lub otrzymali kortykosteroidy ogólnoustrojowe podczas leczenia mepolizumabem, mogli kontynuować terapię do końca 52-tygodniowego okresu obserwacji.

Tab. 4 Porównanie charakterystyki interwencji i komparatorów stosowanych w randomizowanych badaniach klinicznych mepolizumabu (SYNAPSE) i dupilumabu (SINUS-52).

Parametr RCT	RCT SYNAPSE (N=407)	RCT SINUS-52 (N=448)
Miejsce podania interwencji	W ośrodku	W ośrodku do 10 tygodni, następnie samodzielne podawanie w domu
Placebo + ramię SoC	Placebo co 4 tygodnie (podawane za pomocą strzykawki) + SoC (aerozol do nosa z furoinianem mometazonu [dwie aplikacje po 50 µg do każdego nozdrza dwa razy dziennie lub zgodnie z lokalnymi standardami] oraz, w razie potrzeby, płukanie nosa solą fizjologiczną, krótkie podawanie SCS i/lub antybiotyków.	Placebo wstrzyknięcie SC co 2 tygodnie + SoC (donosowy aerozol do nosa z furoinianem mometazonu [100 µg do każdego nozdrza dwa razy dziennie] i płukanie nosa solą fizjologiczną, antybiotyki ogólnoustrojowe, krótkotrwałe SCS lub operacja zatok, w zależności od potrzeb).
Aktywne leczenie + ramię SoC	Mepolizumab 100 mg SC co 4 tygodnie + SoC (aerozol do nosa z furoinianem mometazonu [dwie aplikacje po 50 µg do każdego nozdrza dwa razy na dobę lub zgodnie z lokalnymi standardami] oraz, w razie potrzeby, płukanie nosa solą fizjologiczną, krótkie podawanie SCS w dużych dawkach i/lub antybiotyki.	Dupilumab 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie + SoC (donosowy aerozol do nosa z furoinianem mometazonu [100 µg do każdego nozdrza dwa razy dziennie] i płukanie nosa solą fizjologiczną, antybiotyki ogólnoustrojowe, krótkotrwałe SCS lub operacja zatok, w zależności od potrzeb).
Inne szczegóły interwencji	Pacjenci, którzy przeszli operację nosa lub otrzymali SCS podczas badania, mogli kontynuować badane leczenie	SCS i operacja zatok przynosowych były dozwolone, w razie potrzeby.

Parametr RCT	RCT SYNAPSE (N=407)	RCT SINUS-52 (N=448)
	do końca 52-tygodniowego okresu leczenia.	
Skróty: CRSwNP - przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i>), SC - podskórnym (ang. <i>subcutaneous</i>); SCS - ogólnoustrojowy kortykosteroid (ang. <i>systemic corticosteroid</i>); SoC, standard opieki (ang. <i>standard of care</i>).		

Punkty końcowe

Pomiędzy analizowanymi badaniami istniała różnica w procedurach przetwarzania danych (Tab. 5). W badaniu SYNAPSE wykorzystano wyniki w skali NPS i w skali SNOT-22 po zastosowaniu kortykosteroidów ogólnoustrojowych w trakcie trwania badania. W badaniach SINUS wykorzystano najgorszą odnotowaną wartość po wartości wyjściowej lub wartość odnotowaną przed otrzymaniem kortykosteroidów ogólnoustrojowych. Biorąc pod uwagę, że pacjenci otrzymujący placebo wymagają podawania cykli kortykosteroidów ogólnoustrojowych w większym stopniu niż pacjenci otrzymujący aktywne leczenie, może to prowadzić do uzyskania różnic w skuteczności leczenia placebo, które nie przenoszą się na aktywne leczenie (może to skutkować modyfikacją efektu leczenia).

W badaniach istniały również pewne różnice w zakresie punktów końcowych takich jak czas do operacji zatok i obecność/nieobecność stosowania kursów kortykosteroidów ogólnoustrojowych. W przypadku czasu do operacji, badanie SYNAPSE uwzględniło tylko rzeczywiste operacje jako zdarzenie, podczas gdy badanie SINUS uwzględniło zarówno rzeczywiste, jak i planowane operacje. Zarówno w przypadku czasu do operacji, jak i odsetka pacjentów stosujących kortykosteroidy ogólnoustrojowe do 52 tygodni, dla pacjentów w badaniach SINUS dostępne były dane pochodzące z 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Tab. 5 Porównanie punktów końcowych analizowanych w randomizowanych badaniach klinicznych mepolizumabu (SYNAPSE) i dupilumabu (SINUS-52).

Szczegółowe informacje o wynikach	RCT SYNAPSE	RCT SINUS-52
Ogólne procedury oceny i przetwarzania danych		
Populacja włączona do badania	Wszyscy randomizowani uczestnicy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leczenia. Dane analizowano według randomizowanego ramienia leczenia.	Wszyscy pacjenci poddani randomizacji.
Opracowanie danych dla wyników ciągłych (NPS i SNOT-22)	<ul style="list-style-type: none"> Dane analizowano zgodnie z randomizowanym ramieniem leczenia. Pacjentom, którzy przeszli operację, przypisano najgorszy możliwy wynik podczas wszystkich kolejnych wizyt. Zastosowanie SCS uznano za część SoC, więc wyniki obserwowane po 	<ul style="list-style-type: none"> Dane analizowano zgodnie z przypisaną interwencją. W przypadku pacjentów, którzy przeszli operację lub otrzymali SCS z jakiegokolwiek powodu, dane zebrane po operacji (rzeczywista data) lub po leczeniu SCS zostały ustawione na najgorszą wartość po linii

Szczegółowe informacje o wynikach	RCT SYNAPSE	RCT SINUS-52
	<p>zastosowaniu SCS zostały uwzględnione w analizach.</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów, którzy wycofali się bez ratowania przez operację, zastosowano wielokrotną losową imputację brakujących danych. Wszystkie dane uwzględnione w analizie, niezależnie od przerwania leczenia. 	<p>podstawowej w czasie lub przed czasem operacji lub leczenia SCS.</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów, którzy wycofali się bez ratowania przez operację lub SCS, zastosowano metodę wielokrotnej imputacji w celu przypisania brakujących wartości, wykorzystując wszystkich pacjentów, którzy nie zostali uratowani przez operację lub SCS.
Dodatkowe procedury opracowania danych dla wyników operacji/SCS	<ul style="list-style-type: none"> Czasy operacji nosa zostały uwzględnione w analizie niezależnie od tego, czy operacja nosa miała miejsce przed czy po przerwaniu leczenia. Jeśli uczestnik wycofał się z badania przed 52. tygodniem i przed operacją nosa, czas zdarzenia operacji nosa był cenzurowany w momencie wycofania się z badania. 	<ul style="list-style-type: none"> Połączono całe leczenie dupilumabem co 2 tygodnie z obu badań (grupa A do 52 tygodni i B do 24 tygodni z badania SINUS-52 oraz grupa dupilumabu z badania SINUS-24) i uwzględniono wymuszony cenzor dla grupy B badania SINUS-52 w 24. tygodniu. Cały okres leczenia placebo, trwający do 52 tygodni w przypadku badania SINUS-52 i do 24 tygodni w przypadku badania SINUS-24, również został połączony.
Zmiana wyniku polipów nosa w stosunku do wyniku wyjściowego		
Opis wyników i ich pomiar	Wynik NP z rejestracji obrazu endoskopii (na podstawie danych odczytanych centralnie). Całkowity wynik NP jest podawany jako suma wyników dla prawego i lewego nozdrza i waha się od 0 do 8, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie choroby.	Endoskopowy NPS. Punktacja została przeprowadzona centralnie przez zamaskowany przegląd nagrań wideo standardowych endoskopii. Całkowity wynik NPS jest podawany jako suma wyników dla prawego i lewego nozdrza i wynosi od 0 do 8.
Rodzaj efektu leczenia	Średnia różnica [^]	Średnia różnica
Metody analityczne	Model mieszany powtórzonej analizy pomiarowej z kowariantami grupy leczenia, regionu geograficznego, wyniku wyjściowego i logarytmu wyjściowej liczby eozynofili we krwi oraz okresu czasu (plus warunki interakcji dla punktu czasowego według wartości wyjściowej i punktu czasowego według grupy leczenia).	Model ANCOVA z wartością wyjściową odpowiedniego punktu końcowego, leczeniem, stanem astmy lub zaostrzenia choroby układu oddechowego wywołanego NLPZ, historią operacji i regionem badania jako zmiennymi towarzyszącymi.
Zmiana SNOT-22 w stosunku do wyniku wyjściowego		

Szczegółowe informacje o wynikach	RCT SYNAPSE	RCT SINUS-52
Opis wyników i ich pomiar	Wyniki SNOT-22 wahały się od 0 do 110, przy czym wyższe wyniki wskazywały na większe nasilenie choroby.	Wyniki SNOT-22 wahały się od 0 do 110, przy czym wyższe wyniki wskazywały na większe nasilenie choroby.
Rodzaj efektu leczenia	Średnia różnica [^]	Średnia różnica
Metody analityczne	Model mieszany powtórzonej analizy pomiarowej z kowariantami grupy leczenia, regionu geograficznego, wyniku wyjściowego i logarytmu wyjściowej liczby eozynofili we krwi oraz okresu czasu (plus warunki interakcji dla punktu czasowego według wartości wyjściowej i punktu czasowego według grupy leczenia).	Model ANCOVA z wartością wyjściową odpowiedniego punktu końcowego, leczeniem, stanem astmy lub zaostrzenia choroby układu oddechowego wywołanego NLPZ, historią operacji i regionem badania jako zmiennymi towarzyszącymi.
<i>Czas do pierwszej operacji nosa</i>		
Opis wyników i ich pomiar	Pacjenci wymagający rzeczywistej operacji nosa. Operacja nosa została zdefiniowana jako procedura obejmująca narzędzia z nacięciem (rozcięciem) zatok przynosowych i usunięciem tkanki polipa z jamy nosowej (polipektomia) i zatok.	Pacjenci wymagający operacji zatok (wykonanej lub planowanej) w okresie leczenia.
Rodzaj efektu leczenia	Współczynnik ryzyka	Współczynnik ryzyka
Metody analityczne	Model proporcjonalnych zagrożeń Coxa z kowariantami grupy leczenia, wyjściowym wynikiem NP (odczyt centralny), wyjściowym wynikiem niedrożności nosa, wyjściową liczbą eozynofiliów we krwi, liczbą wcześniejszych operacji (1, 2, > 2; porządkowe) i regionem geograficznym.	Model proporcjonalnych zagrożeń Coxa ze zdarzeniem jako zmienną zależną i wskaźnikiem badania, grupą leczenia, warstwami astmy lub zaostrzenia choroby układu oddechowego wywołanego NLPZ, warstwami wcześniejszej operacji i regionem badania jako zmiennymi towarzyszącymi.
<i>Odsetek pacjentów wymagających ogólnoustrojowego stosowania kortykosteroidów</i>		
Opis wyników i ich pomiar	Pacjenci wymagający ogólnoustrojowego kortykosteroidu w okresie leczenia do 52. tygodnia.	Pacjenci wymagający ogólnoustrojowego kortykosteroidu w okresie leczenia do 52. tygodnia.
Rodzaj efektu leczenia	Współczynnik szans	Dostępne są surowe liczby zdarzeń dla 52-tygodniowego okresu, które można wykorzystać do obliczenia współczynnika szans
Metody analityczne	Model regresji logistycznej z kowariantami grupy leczenia, wyjściowym wynikiem NP (odczyt centralny),	Surowa liczba zdarzeń do 52 tygodni. Jednak wielu pacjentów ma dane tylko do 24-tygodniowego okresu.

Szczegółowe informacje o wynikach	RCT SYNAPSE	RCT SINUS-52
	wyjściowym wynikiem niedrożności nosa w skali VAS, wyjściową liczbą eozynofiliów we krwi, liczbą kursów SCS w ciągu ostatnich 12 miesięcy (0, 1, >1; porządkowa) i regionem geograficznym.	
<p>^a Efekt leczenia w analizie pierwotnej był medianą różnicy dla SYNAPSE, ale badania SINUS zgłaszają tylko średnią różnicę. W związku z tym w porównaniu pośrednim należałoby zastosować średnią różnicę post-hoc.</p> <p>Skróty: NPS - ocena polipów nosa (ang. <i>Nasal Polyp Score</i>); NLPZ - niesteroidowy lek przeciwzapalny; SCS - ogólnoustrojowy kortykosteroid (ang. <i>systemic corticosteroid</i>); SNOT - ang. <i>Sino-Nasal Outcomes Test</i>; VAS - wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>).</p>		

Dostępne porównania pośrednie

W wyniku wyszukiwania badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu z mepolizumabem, do dnia 24.04.2024 r. odnaleziono i włączono do opracowania 1 publikację Cai 2022 - przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim. Wśród pozostałych odnalezionych opracowań wtórnych wymienić można publikacje, w których nie przeprowadzono porównania pośredniego analizowanych interwencji lub opracowania, w których zaprezentowano jakościową syntezę wyników. Ze względu na fakt, że celem przeprowadzonego wyszukiwania było odnalezienie opracowań porównujących w sposób bezpośredni/pośredni analizowane interwencje, pozostałe odnalezione opracowania wtórne (poza Cai 2022) nie zostały włączone do niniejszego opracowania. W opracowaniu odstąpiono od ponownego opisywania opracowań już przedstawionych w złożonej analizie klinicznej (AK 2023).

Wyniki włączonego do analizy klinicznej (AK 2023) i opisanego wcześniej przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Oykhman 2022, wiążą się z dużą niepewnością ze względu na kwalifikację do opracowania badań dotyczących mepolizumabu stosowanego zarówno w dawce 100 mg sc, jak i dawce 750 mg iv, która nie jest obecnie zarejestrowana (ChPL Nucala). Ponadto, w publikacji Oykhman 2022 przeprowadzono skalowanie danych w celu dostosowania wyników przedstawionych za pomocą różnych skal i umożliwienia porównań między badaniami. Na przykład, kategorię skale Likerta zostały dostosowane do skali VAS nasilenia objawów. Założenie, że kategorie porządkowe objawów mają związek liniowy, nie jest jednak prawidłowe, ponieważ wiadomo, że skale Likerta mają odstępy między wartościami, których nie można uznać za równe.

Celem badania Cai 2022 było określenie strategii wyboru leczenia biologicznego stosowanego u pacjentów z CRSwNP oraz określenie kierunku dalszych badań umożliwiających porównanie obecnie stosowanych leków biologicznych. W celu zidentyfikowania randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność stosowanych aktualnie dostępnych leków biologicznych w terapii CRSwNP, autorzy przeprowadzili wyszukiwanie w następujących bazach danych: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, BIOSIS Previews, clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu.

Do opracowania kwalifikowano publikacje spełniające następujące kryteria:

1. populacja: dorośli pacjenci (w wieku 18 lat), u których zdiagnozowano CRSwNP za pomocą tomografii komputerowej (CT) lub endoskopii z objawami zapalenia zatok przynosowych pomimo leczenia steroidami lub operacji;
2. projekt badania: RCT z co najmniej 24-tygodniową obserwacją;
3. interwencja: wszystkie rodzaje mAbs w leczeniu CRSwNP;
4. komparator: placebo, standard opieki lub brak leczenia.

Kryteria wykluczenia obejmowały pacjentów z chorobą przerzutuującą, alergicznym grzybiczym zapaleniem zatok, mukowiscydozą lub innymi chorobami, które mogą wpływać na wyniki badania.

Ostatecznie do metaanalizy sieciowej włączono 7 badań RCT (Bachert 201712 [NCT01362244], OSTRO6 [NCT03401229], POLYP 17 [NCT03280550], POLYP 27 [NCT03280537], SINUS-248 [NCT02912468], SINUS-528 [NCT02898454] i SYNAPSE13 [NCT03085797]) opisanych w 32 publikacjach. Wszystkie badania koncentrowały się na dorosłych pacjentach z CRSwNP i skuteczności 4 leków biologicznych, w tym benralizumabu (anty-IL-5Ra), dupilumabu (anty-IL-4Ra), mepolizumabu (anty-IL-5) i omalizumabu (anty-IgE).

Włączone do opracowania badania były badaniami klinicznymi fazy 3, jedynym wyjątkiem było badanie Bachert 2017, które jest badaniem fazy 2. Dodatkowo w badaniu tym mepolizumab podawano w dawce 750 mg iv, która nie jest obecnie zarejestrowana (ChPL Nucala). W związku z powyższym wyniki metaanalizy sieciowej uwzględniającej badanie Bachert 2017 należy interpretować z ostrożnością. W ramach przeprowadzonej przez Cai i wsp. analizy wrażliwości, z oszacowań wykluczono badanie Bachert 2017, a metaanaliza została przeprowadzona z uwzględnieniem jedynie randomizowanych badań klinicznych 3 fazy. Ze względu na zastosowanie dawki innej niż obecnie zarejestrowana oraz możliwą niepewność otrzymanych wyników, poniżej przedstawiono jedynie wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej badania, w których mepolizumab stosowany był w zarejestrowanej dawce 100 mg sc.

Wyniki przeprowadzonej przez Cai i wsp. analizy wrażliwości przedstawiono poniżej:

- średnia różnica w zmianie wyniku w skali NPS od wartości wyjściowej do 24 tygodnia okresu obserwacji (MD=-1,24; 95%CI: -1,84; -0,63),
- standaryzowana średnia różnica w nasileniu przekrwienia błony śluzowej nosa od wartości wyjściowej do 24 tygodnia obserwacji (SMD=-0,49; 95%CI: -0,74; -0,24),
- średnia różnica w zmianie wyniku w skali SNOT-22 od wartości wyjściowej do 24 tygodnia okresu obserwacji (MD=-8,70; 95%CI: -15,16; -2,25),
- standaryzowana średnia różnica w nasileniu utraty węchu od wartości wyjściowej do 24 tygodnia obserwacji (SMD=-0,81; 95%CI: -1,32; -0,30),

Nie zaobserwowano istotnych różnic w ciężkich, jak i nieciężkich zdarzeniach niepożądanych pomiędzy dupilumabem, a mepolizumabem.

Wyniki omawianego porównania pośredniego wskazują na wyższą skuteczność dupilumabu w zakresie redukcji wyniku endoskopowej skali oceny polipów nosa (NPS) i skali SNOT-22, a także redukcji nasilenia przekrwienia błony śluzowej nosa i utraty węchu w porównaniu z mepolizumabem.

Porównanie pośrednie przeprowadzone przez *Cai i wsp.* zawiera kilka zastrzeżeń, które należy wziąć pod uwagę:

- w badaniu SINUS, dupilumab (lub placebo) był dodawany do stabilnej dawki kortykosteroidu donosowego (INCS) jako terapii podstawowej, podczas gdy w badaniu SYNAPSE, mepolizumab (lub placebo) był dodawany do standardowej opieki, tj. codziennego INCS i SCS stosowanego w razie potrzeby. W związku z tym działanie mepolizumabu w zestawieniu z placebo mogło zostać niedoszacowane, ponieważ stosowanie SCS w ramieniu placebo było wyższe i częstsze niż w ramieniu mepolizumabu. Autorzy niniejszej ITC wskazują, że ta różnica w leczeniu podstawowym stanowi ryzyko przeszacowania skuteczności dupilumabu w porównaniu z mepolizumabem.
- wśród parametrów wybranych przez autorów publikacji *Cai i wsp.* brakuje danych dotyczących skuteczności leczenia w zmniejszaniu liczby operacji polipów nosa (czas do pierwszej operacji nosa) oraz zmniejszenia stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów (SCS). Są to dwa parametry w badaniu SYNAPSE z mepolizumabem, które nie były badane w badaniu SINUS 24/52 z dupilumabem (przeprowadzono analizę post-hoc czasu do pierwszej operacji nosa). Zmniejszenie SCS nie mogło być mierzone w badaniu SINUS 24/52, ponieważ stosowanie SCS w tym badaniu było twardym punktem końcowym. Zrozumiałe jest zatem, że te parametry nie były wybrane do analizy ITC *Cai i wsp.*, ale autorzy umniejszają wartość mepolizumabu, nie stwierdzając w swojej dyskusji, że ta skuteczność wykazana dla mepolizumabu nie została uwzględniona w ich publikacji.
- w publikacji *Cai i wsp.* porównano profile zdarzeń niepożądanych, a autorzy stwierdzili, że nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie poważnych i nieciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE i AE). Nie omówiono jednak konkretnych działań niepożądanych i ich monitorowania. Co więcej, status „czarnego trójkąta” dupilumabu jest ignorowany, podczas gdy status ten nie ma już zastosowania do mepolizumabu. Status „czarnego trójkąta” jest wskazany w ChPL i oznacza, że dany lek podlega dodatkowemu monitorowaniu w celu zidentyfikowania nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa. Pracownicy służby zdrowia są proszeni o zgłaszanie wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych.

Autorzy publikacji *Cai i wsp.* podsumowują ograniczenia swojej analizy we wnioskach, stwierdzając, że konieczne są bezpośrednie porównania z dłuższą obserwacją i rzeczywistymi dowodami, aby potwierdzić ich ustalenia i określić, jak analizowane leki biologiczne są skuteczne w dłuższej perspektywie.

Mimo iż dostępne porównania pośrednie wskazują na przewagę dupilumabu nad mepolizumabem należy ostrożnie interpretować wyniki pochodzące z tych porównań ze względu na szereg różnic występujących pomiędzy porównywanymi populacjami/badaniami. Dodatkowo **najnowsze wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w 2023 roku przez EPOS/EUFOREA dotyczące leków biologicznych w terapii CRSwNP jasno wskazują, że obecnie nie istnieją jeszcze kryteria oparte na dowodach dotyczące tego, który lek biologiczny powinien być preferowany w leczeniu CRSwNP oraz kiedy należy zmienić jeden lek biologiczny na inny (EPOS/EUFOREA 2023).**

Z powodu odnotowanej heterogeniczności randomizowanych badań klinicznych mepolizumabu (SYNAPSE) i dupilumabu (SINUS) oraz opisanych powyżej ograniczeń

związanych z opublikowanymi już porównaniami pośrednimi, odstąpiono od przeprowadzenia samodzielnego porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu z dupilumabem na podstawie dostępnych danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych.

Rzeczywista praktyka kliniczna

Do dnia 24.04.2024 roku zidentyfikowano i włączono do opracowania 1 badanie rzeczywistej praktyki klinicznej - Dorling 2024, którego celem była analiza bezpieczeństwa dupilumabu i mepolizumabu stosowanego u pacjentów z CRSwNP. Wśród pozostałych odnalezionych badań efektywności praktycznej wymienić można publikacje, w których nie porównywano analizowanych interwencji. Ze względu na fakt, że celem przeprowadzonego wyszukiwania było odnalezienie opracowań porównujących w sposób bezpośredni/pośredni analizowane interwencje, pozostałe odnalezione badania efektywności praktycznej (poza Dorling 2024) nie zostały włączone do niniejszego opracowania.

Do badania Dorling 2024 włączono dorosłych pacjentów z potwierdzoną diagnozą CRSwNP, hospitalizowanych w ośrodkach w Vancouver. Zakwalifikowani do badania pacjenci przeszli co najmniej jedną endoskopową operację zatok (ang. *endoscopic sinus surgery*, ESS), mieli utrzymujące się objawy choroby pomimo przeprowadzonej operacji oraz zostali zakwalifikowani do leczenia biologicznego pomiędzy 1 stycznia 2016 r., a 1 lipca 2023 roku. Do badania włączono również pacjentów ze współistniejącą astmą.

Spośród 138 pacjentów włączonych do badania, 51 leczonych było mepolizumabem, a 87 dupilumabem. Średni wiek pacjentów (56,1 lat w gr. mepolizumabu i 53,7 lat w grupie dupilumabu) oraz odsetek kobiet (49% w gr. mepolizumabu i 43% w grupie dupilumabu) był zbliżony pomiędzy analizowanymi grupami. Średni czas leczenia wynosił 22,5 miesiąca w grupie mepolizumabu oraz 15,9 miesiąca w grupie dupilumabu. Średni czas trwania leczenia mepolizumabem był dłuższy o około 6 miesięcy, co było spowodowane udziałem w badaniu pacjentów, którzy wcześniej zostali zakwalifikowani do leczenia astmy eozynofilowej. Średni wyjściowy poziom IgE u pacjentów leczonych mepolizumabem był około dwukrotnie wyższy niż u pacjentów leczonych dupilumabem.

Nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych występujących przed rozpoczęciem leczenia biologicznego, tj. w momencie, gdy pacjenci stosowali steroidy donosowe. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych dla mepolizumabu i dupilumabu podsumowano w Tab. 6.

Dostępne dane wskazują, że leczenie dupilumabem wiązało się z istotnie wyższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do leczenia mepolizumabem. Wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych wykazano zarówno w analizie, która uwzględniała ($p < 0,01$), jak i nie uwzględniała ($p < 0,01$) czynników potencjalnie wpływających na wynik, tj. wiek, płeć, liczbę wykonanych operacji zatok, wyjściowy poziom IgE, historię występowania astmy, choroby układu oddechowego zaostrzanej przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. *non-steroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease*, NERD), alergicznego grzybiczego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok (ang. *allergic fungal rhinosinusitis*, AFRS) oraz współistniejących chorób autoimmunologicznych.

Główne zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów przyjmujących dupilumab obejmowały wysypkę (14%), bóle stawów (16%) i zdarzenia okulistyczne (10%), w tym zapalenie spojówek (5%) i kseroftalmię (zespół suchego oka, 6%). Najczęstsze zdarzenia niepożądane zgłaszane przez osoby przyjmujące mepolizumab obejmowały ból głowy (6%) i zmęczenie (6%). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia dupilumabem była wysypka, podczas gdy w przypadku mepolizumabu były to zawroty głowy.

Większość pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, zgłosiła ich pojawienie się w ciągu pierwszych trzech miesięcy od rozpoczęcia leczenia (0 miesięcy: 50% w gr. MEPO i 36% w gr. DUPI; <3 miesięcy: 50% w gr. MEPO i 33% w gr. DUPI). Wystąpienie zdarzeń niepożądanych <6 miesięcy i <12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia odnotowano w grupie dupilumabu odpowiednio u 21% i 10% chorych. Większość zdarzeń niepożądanych była leczona objawowo (30% chorych w gr. MEPO i 13% w gr. DUPI) lub bez interwencji (70% w gr. MEPO i 67% w gr. DUPI). Jeden pacjent otrzymujący dupilumab był hospitalizowany, a żadne zdarzenie niepożądane nie doprowadziło do zgonu w żadnej z grup.

Tab. 6 Porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia z zastosowaniem mepolizumabu oraz dupilumabu.

	Mepolizumab (N=51)	Dupilumab (N=87)	p-value
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, n (%)	10 (20%)	39 (45%)	
Skorygowane OR* (95% CI)	referencja	3,8 (1,5; 10,5)	<0,01
Surowe OR** (95% CI)	referencja	3,3 (1,5; 7,7)	<0,01
Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych na osobę			
1, n (%)	6 (12%)	22 (25%)	
2, n (%)	2 (4%)	10 (11%)	
≥3, n (%)	2 (4%)	7 (9%)	
Zdarzenie niepożądane			
Bóle stawów, n (%)	2 (4%)	14 (16%)	
Kaszel, n (%)	1 (2%)	0 (0%)	
Krwawienie z nosa, n (%)	0 (0%)	2 (4%)	
Zmęczenie, n (%)	3 (6%)	6 (7%)	
Ból głowy, n (%)	3 (6%)	4 (5%)	
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia, n (%)	2 (4%)	9 (10%)	
Ból mięśni, n (%)	2 (4%)	3 (3%)	
Zdarzenia okulistyczne, n (%)	1 (2%)	9 (10%)	
Zapalenie spojówek, n (%)	0 (0%)	4 (5%)	
Kseroftalmia, n (%)	1 (2%)	5 (6%)	
Zawroty głowy, n (%)	2 (4%)	1 (2%)	
Wysypka, n (%)	0 (0%)	12 (14%)	
Inne zdarzenia niepożądane, n (%)	1 (2%)	4 (5%)	
*skorygowano o wiek, płeć, liczbę operacji zatok, wyjściowy poziom immunoglobuliny E, astmę w wywiadzie, chorobę układu oddechowego z zaostrzeniem wywołanym przez NLPZ, alergiczne			

grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok oraz współistniejące choroby autoimmunologiczne;

**do obliczenia wartości p wykorzystano testy Pearsona χ^2 i Fishera;

***inne zdarzenia niepożądane obejmowały eozynofilowe zapalenie przetyku, obrzęk nóg, bezsenność.

WNIOSKI:

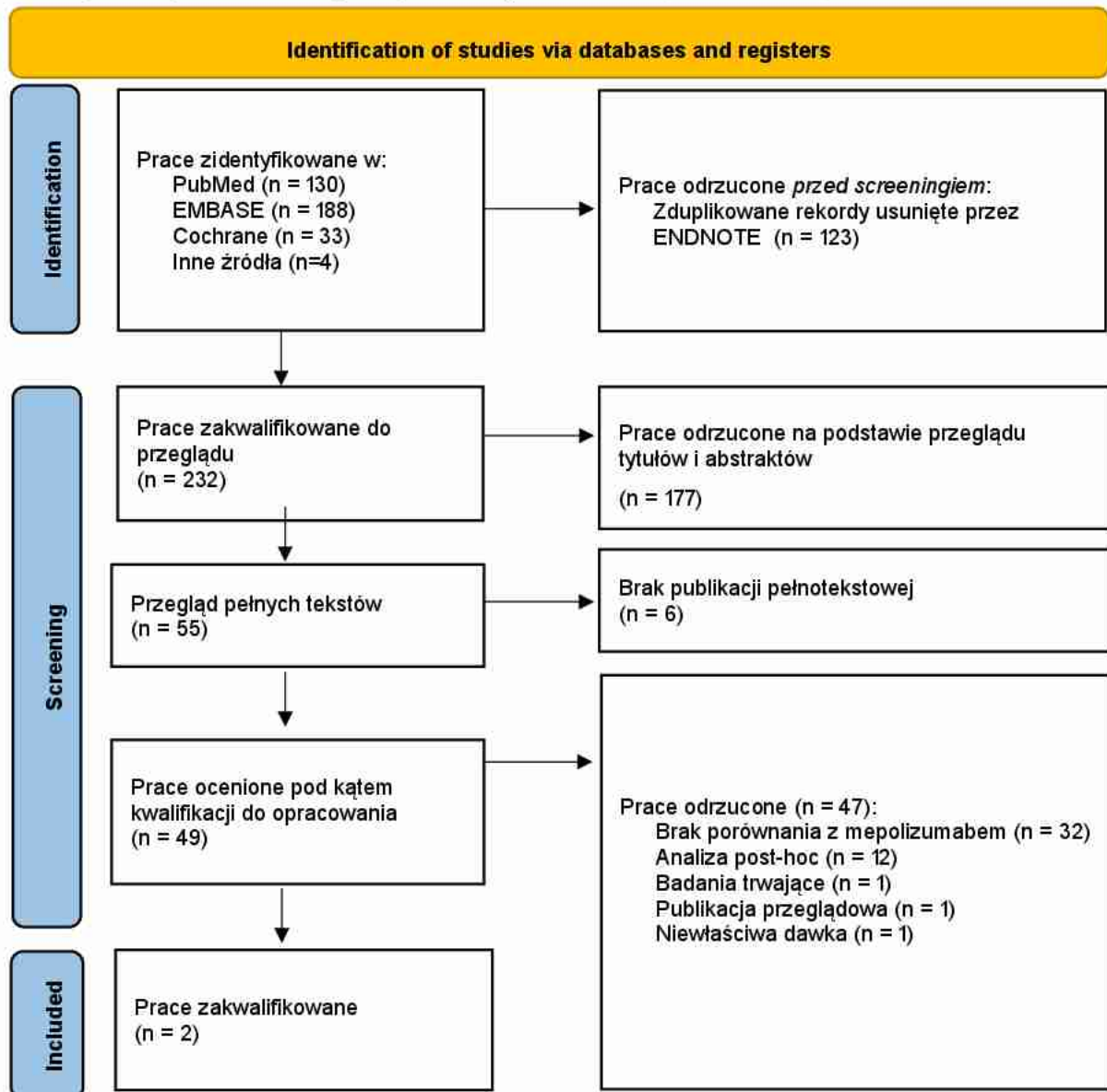
- Biorąc pod uwagę różnice metodologiczne, heterogeniczność populacji z badań (m.in. w badaniu dla mepolizumabu włączeni byli pacjenci z cięższym przebiegiem choroby) i szereg innych rozbieżności opisanych powyżej między badaniami RCT dla mepolizumabu (SYNAPSE) i dupilumabu (SINUS) z dużą ostrożnością należy podchodzić do opublikowanych wyników porównań pośrednich.
- Wg wytycznych EUFOREA/EPOS 2023 na ten moment nie można stwierdzić, który z leków biologicznych w leczeniu CRSwNP powinien być preferowany.
- Z opublikowanego w tym roku badania RWE (Dorling 2024) porównującego bezpieczeństwo obu leków wynika istotna statystycznie przewaga mepolizumabu nad dupilumabem (jakikolwiek zdarzenie niepożądane OR= 3,3 (95%CI: 1,5; 7,7) dla porównania dupilumabu z mepolizumabem).
- Ponadto należy zauważyć, że w przypadku refundacji mepolizumabu dla obu leków będą zapewne takie same kryteria wykluczenia z terapii (kontynuacji terapii) - oznacza to, że pacjenci stosujący oba leki w ramach programu lekowego będą musieli mieć zbliżone skutki zdrowotne (w przeciwnym razie pacjent wypadnie z terapii).
- Warto też wspomnieć, że **mepolizumab i dupilumab charakteryzują się odmiennymi mechanizmami działania a pacjenci z CRSwNP to heterogenna grupa.** Punkty uchwytu działania obu tych leków (endotypy pacjenta) mogą się zmieniać w czasie i leczenie adekwatne w początkowym okresie leczenia może okazać się suboptymalne w późniejszym okresie. Dlatego reakcja na leczenie tymi lekami jest zależna od pacjenta i od jego indywidualnej reakcji na leczenie w krótkim i dłuższym okresie terapeutycznym. Doświadczenie w leczeniu biologicznym astmy ciężkiej potwierdza, że możliwość zamiany leku w przypadku suboptymalnej odpowiedzi jest istotnym elementem skutecznej strategii terapeutycznej w leczeniu biologicznym. Z tego też powodu aktualne rekomendacje EPOS/EUFOREA podkreślają, że nie można mówić o tym, które przeciwciało jest skuteczniejsze lub efektywniejsze w klinice CRSwNP, a możliwość dostosowania leczenia biologicznego do indywidualnych predyspozycji pacjenta jest koniecznym elementem procesu terapeutycznego. **Stąd ważne jest, aby dostępnych było więcej opcji leczenia biologicznego.**

Z wymienionych powyżej powodów, w tym ze względu na brak szczegółowych danych pozwalających na wiarygodne modelowanie efektów zdrowotnych w czasie dla porównania mepolizumabu vs dupilumab odstąpiono od szczegółowego modelowania kosztów i efektów zdrowotnych i przedstawiono prostą analizę porównującą koszty obu leków - analizę minimalizacji kosztów.

Tab. 7 Strategia wyszukiwania dla dupilumabu w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (wyszukiwanie od daty 09.08.2022 do dnia 24.04.2024).

Nr	Zapytanie	Medline [All Fields]	The Cochrane Library [All text]	Embase [ab, ti, kw]
#1	(rhinosinusitis OR "chronic rhinosinusitis" OR CRS OR "rhino-sinusitis" OR nasosinusitis OR "naso sinusitis")	27 303	4 527	39 561
#2	("nasal polyps" OR "nasal polyp" OR NP OR polyp OR polyps OR nasal OR polyposis OR papilloma)	411 097	37 932	355 434
#3	#1 AND #2	9 895	1 721	10 951
#4	(dupilumab OR dupixent OR "regn 668" OR regn668 OR regn-668 OR "sar 231893" OR sar231893 OR sar-231893)	3 099	1 190	5 325^^
#5	#3 AND #4	302	148	502
#6	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "crosssectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	20 492 075	n/d	21 760 499^^^
#7	#5 AND #6	244	n/d	416
#8	[embase]/lim	n/d	n/d	406
#9	Od 09.08.2022	130	33^	188
<p>^ publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library 33: baza Cochrane Trials - 33, Cochrane Reviews - 0, Cochrane Protocol - 0, Clinical Answers - 0; ^^ zastosowano dodatkowo deskryptor tn; ^^^ zastosowano dodatkowo deskryptor pt.</p>				

Ryc. 4 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych dupilumabu włączonych do opracowania (PRISMA 2020).



Tab. 8 Prace zakwalifikowane do przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Referencja
Cai 2022	Cai, S., Xu, S., Lou, H., & Zhang, L. (2022). Comparison of Different Biologics for Treating Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Analysis [Article]. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</i> , 10(7), 1876-1886.e1877.

Tab. 9 Prace zakwalifikowane do przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Referencja
Dorling 2024	Dorling, M., Hernaiz-Leonardo, J. C., Pascual, A., Janjua, A., Thamboo, A., & Javer, A. (2024). Real-World Adverse Events After Type 2 Biologic use in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. <i>Laryngoscope</i> .

Tab. 10 Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Bachert 2022	Bachert, C., Khan, A. H., Hopkins, C., Blaiss, M. S., Soler, Z. M., Nash, S., Siddiqui, S., Praestgaard, A., Deniz, Y., Rowe, P. J., & Jacob-Nara, J. A. (2022). Rapid and Continuing Improvements in Nasal Symptoms with Dupilumab in Patients with Severe CRSwNP [Article]. <i>Journal of asthma and allergy</i> , 15, 557-563.	Analiza post-hoc
Bachert 2022	Bachert, C., Corren, J., Lee, S. E., Zhang, H., Harel, S., Cunoosamy, D., Khan, A. H., Jacob-Nara, J. A., Siddiqui, S., Nash, S., Rowe, P. J., & Deniz, Y. (2022). Dupilumab efficacy and biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Association between dupilumab treatment effect on nasal polyp score and biomarkers of type 2 inflammation in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the phase 3 SINUS-24 and SINUS-52 trials [Article]. <i>International Forum of Allergy and Rhinology</i> , 12(9), 1191-1195.	Analiza post-hoc
Bachert 2023	Bachert, C., Laidlaw, T. M., Cho, S. H., Mullol, J., Swanson, B. N., Naimi, S., Classe, M., Harel, S., Jagerschmidt, A., Laws, E., & et al. (2023). Effect of Dupilumab on Type 2 Biomarkers in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: SINUS-52 Study Results [Journal article]. <i>Annals of otology, rhinology, and laryngology</i> , 132(12), 1649-1661.	Brak porównania z mepolizumabem
Bachert 2024	Bachert, C., Khan, A. H., Lee, S. E., Hopkins, C., Peters, A. T., Fokkens, W., Praestgaard, A., Radwan, A., Nash, S., Jacob-Nara, J. A., Deniz, Y., & Rowe, P. J. (2024). Prevalence of type 2 inflammatory signatures and efficacy of dupilumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps from two phase 3 clinical trials: SINUS-24 and SINUS-52 [Article]. <i>International Forum of Allergy and Rhinology</i> , 14(3), 668-678.	Analiza post-hoc
Busse 2023	Busse, W. W., Pavord, I. D., Siddiqui, S., Khan, A. H., Praestgaard, A., Nash, S., Jacob-Nara, J. A., Rowe, P. J., & Deniz, Y. (2023). Dupilumab Improves Outcomes in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Coexisting Asthma Irrespective of Baseline Asthma	Analiza post-hoc

	Characteristics [Journal article]. <i>Journal of asthma and allergy</i> , 16, 411-419.	
Canonica 2022	Canonica, G. W., Bourdin, A., Peters, A. T., Desrosiers, M., Bachert, C., Weidinger, S., Simpson, E. L., Daizadeh, N., Chen, Z., Kamat, S., Khan, A. H., Chao, J., Graham, N. M. H., Laws, E., Rossi, A. B., Ardeleanu, M., Mannent, L. P., Amin, N., Ortiz, B., Deniz, Y., Djandji, M., & Rowe, P. J. (2022). Dupilumab Demonstrates Rapid Onset of Response Across Three Type 2 Inflammatory Diseases [Article]. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</i> , 10(6), 1515-1526.	Analiza post-hoc
Geng 2022	Geng, B., Bachert, C., Busse, W. W., Gevaert, P., Lee, S. E., Niederman, M. S., Chen, Z., Lu, X., Khokhar, F. A., Kapoor, U., Pandit-Abid, N., Jacob-Nara, J. A., Rowe, P. J., Deniz, Y., & Ortiz, B. (2022). Respiratory Infections and Anti-Infective Medication Use From Phase 3 Dupilumab Respiratory Studies [Article]. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</i> , 10(3), 732-741.	Analiza post-hoc
Gevaert 2022	Gevaert, P., Lee, S. E., Settipane, R., Wagenmann, M., Msihid, J., Siddiqui, S., Nash, S., Jacob-Nara, J. A., Khan, A. H., Kamat, S., & Chuang, C. C. (2022). Dupilumab provides early and durable improvement of symptoms in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Results from the SINUS trials [Conference Abstract]. <i>Allergy, Asthma and Clinical Immunology</i> , 18(SUPPL 1).	Analiza post-hoc
Hopkins 2024	Hopkins, C., Mullol, J., Khan, A. H., Lee, S. E., Wagenmann, M., Hellings, P., Fokkens, W., Msihid, J., Nair, R., Kamat, S., & et al. (2024). Impact of Dupilumab on Sinonasal Symptoms and Outcomes in Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps [Journal article]. <i>Otolaryngology-head and neck surgery</i> , 170(4), 1173-1182.	Analiza post-hoc
Lee 2022	Lee, S. E., Hopkins, C., Mullol, J., Msihid, J., Guillemin, I., Amin, N., Mannent, L. P., Li, Y., Siddiqui, S., Chuang, C. C., Kamat, S., & Khan, A. H. (2022). Dupilumab improves health related quality of life: Results from the phase 3 SINUS studies [Article]. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 77(7), 2211-2221.	Analiza post-hoc
Lee 2023	Lee, S. E., Amin, N., Mannent, L. P., Bachert, C., Gross, G., Cho, S. H., Praestgaard, A., Siddiqui, S., Nash, S., Kamat, S., Khan, A. H., & Jacob Nara, J. A. (2023). The relationship of sinus opacification, olfaction and dupilumab efficacy in patients with CRSwNP. <i>Rhinology</i> , 61(6), 531-540.	Brak porównania z mepolizumabem
Maspero 2023	Maspero, J. F., Bachert, C., Martinez, F. J., Hanania, N. A., Ortiz, B., Patel, N., Mannent, L. P., Praestgaard, A., Pandit-Abid, N., Siddiqui, S., & Hardin, M. (2023). Clinical Efficacy among Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Clinical Features of Obstructive Lung Disease: Post Hoc Analysis of the Phase III SINUS-24 and SINUS-52 Studies [Article]. <i>Journal of asthma and allergy</i> , 16, 333-342.	Analiza post-hoc
Peters 2023	Peters, A. T., Wagenmann, M., Bernstein, J. A., Khan, A. H., Nash, S., Jacob-Nara, J. A., Siddiqui, S., Rowe, P. J.,	Analiza post-hoc

	<p> Deniz, Y. (2023). Dupilumab efficacy in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps with and without allergic rhinitis [Article]. <i>Allergy and asthma proceedings</i>, 44(4), 265-274.</p>	
Wechsler 2022	<p>Wechsler, M. E., Klion, A. D., Paggiaro, P., Nair, P., Staumont-Salle, D., Radwan, A., Johnson, R. R., Kapoor, U., Khokhar, F. A., Daizadeh, N., Chen, Z., Laws, E., Ortiz, B., Jacob-Nara, J. A., Mannent, L. P., Rowe, P. J., & Deniz, Y. (2022). Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis [Article]. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</i>, 10(10), 2695-2709.</p>	Analiza post-hoc

Tab. 11 Prace wykluczone z przegldu - badania efektywnoci praktycznej.

Kod badania	Referencja	Powd odrzucenia
NCT05942222	<p>A Randomized, Real-world Head-to-head Study of Dupilumab Versus Mepolizumab in Danish CRSwNP Patients [Trial registry record]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05942222. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02582693/full</p>	Badanie w trakcie realizacji
Al-Ahmad 2023	<p>Al-Ahmad M, Ali A, Khalaf M, et al. Comorbid asthma in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: did dupilumab make a difference? <i>BMC Pulm Med</i>. 2023;23(1):266.</p>	Brak porównania z mepolizumabem
Albrecht 2023	<p>Albrecht T, Sailer MM, Capitani F, et al. Real-world evidence for the effectiveness and safety of dupilumab in patients with CRSwNP after 1 year of therapy. <i>World Allergy Organization Journal</i>. 2023;16(5).</p>	Brak porównania z mepolizumabem
Bellocchi 2023	<p>Bellocchi G, Loperfido A, Passali FM, et al. Biologics in severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A bicentric experience. <i>Acta Biomedica</i>. 2023;94(5).</p>	Brak porównania z mepolizumabem
Cantone 2023	<p>Cantone E, De Corso E, Ricciardiello F, et al. Olfaction Recovery following Dupilumab Is Independent of Nasal Polyp Reduction in CRSwNP. <i>Journal of Personalized Medicine</i>. 2022;12(8).</p>	Brak porównania z mepolizumabem
Chromy 2023	<p>Chromy D, Bartosik T, Brkic FF, et al. Dupilumab-induced skin-associated side effects in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. <i>Journal of Dermatology</i>. 2023;50(1):89-93.</p>	Brak porównania z mepolizumabem
De Corso 2024	<p>De Corso E, Montuori C, Baroni S, et al. Temporal trends of blood eosinophilia in severe uncontrolled CRSwNP treated with dupilumab: a real-life study. <i>European Archives of Oto-Rhino-Laryngology</i>. 2024;281(5):2429-40.</p>	Brak porównania z mepolizumabem
De Corso 2023	<p>De Corso E, Pasquini E, Trimarchi M, et al. Dupilumab in the treatment of severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A multicentric observational Phase IV real-life study (DUPIREAL). <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i>. 2023;78(10):2669-83.</p>	Brak porównania z mepolizumabem
De Corso 2022	<p>De Corso E, Settini S, Montuori C, et al. Effectiveness of Dupilumab in the Treatment of Patients with Severe</p>	Brak porównania z mepolizumabem

	Uncontrolled CRSwNP: A “Real-Life” Observational Study in the First Year of Treatment. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2022;11(10).	
Gal 2024	Gal A, Gravier-Dumonceau R, Penicaud M, et al. Efficacy of dupilumab in real-life settings: a STROBE study. <i>European Archives of Oto-Rhino-Laryngology</i> . 2024.	Brak porównania z mepolizumabem
Galletti 2023	Galletti C, Barbieri MA, Ciodaro F, et al. Effectiveness and Safety Profile of Dupilumab in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Real-Life Data in Tertiary Care. <i>Pharmaceuticals</i> . 2023;16(4).	Brak porównania z mepolizumabem
Galletti 2024	Galletti C, Ragusa M, Sireci F, et al. Dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Real life data in a multicentric Sicilian experience. <i>Am J Otolaryngol</i> . 2024;45(1):104106.	Brak porównania z mepolizumabem
Giombi 2023	Giombi F, Pace GM, Nappi E, et al. Radiological Versus Clinical 1-Year Outcomes of Dupilumab in Refractory CRSwNP: A Real-Life Study. <i>Laryngoscope</i> . 2023.	Brak porównania z mepolizumabem
Haxel 2022	Haxel BR, Hummel T, Fruth K, et al. Real-world-effectiveness of biological treatment for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. <i>Rhinology</i> . 2022;60(6):435-43.	Brak porównania z mepolizumabem
Jansen 2022	Jansen F, Becker B, Eden JK, et al. Dupilumab (Dupixent®) tends to be an effective therapy for uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: real data of a single-centered, retrospective single-arm longitudinal study from a university hospital in Germany. <i>European Archives of Oto-Rhino-Laryngology</i> . 2023;280(4):1741-55.	Brak porównania z mepolizumabem
Kilty 2022	Kilty SJ, Lasso A. Canadian real-world study of access and clinical results using dupilumab for chronic rhinosinusitis with polyps. <i>Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery</i> . 2022;51(1).	Brak porównania z mepolizumabem
La Mantia 2024	La Mantia I, Grigaliute E, Ragusa M, et al. Effectiveness and rapidity on olfactory fuction recovery in CRS patients treated with Dupilumab: a real life prospective controlled study. <i>European Archives of Oto-Rhino-Laryngology</i> . 2024;281(1):219-26.	Brak porównania z mepolizumabem
Loperfido 2023	Loperfido A, Ciofalo A, Cavaliere C, et al. Dupilumab's Impact on Blood Parameters in Nasal Polyposis: 18-Month Follow-Up in Real Life. <i>Journal of Immunology Research</i> . 2023;2023.	Brak porównania z mepolizumabem
Mocellin 2023	Mocellin D, Ioppi A, Gaglio G, et al. Severe chronic rhinosinusitis treated with dupilumab, a real-life analysis of early effectiveness. <i>European Review for Medical and Pharmacological Sciences</i> . 2023;27(15):7324-36.	Brak porównania z mepolizumabem
Nettis 2022	Nettis E, Brussino L, Patella V, et al. Effectiveness and safety of dupilumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and associated comorbidities: a multicentric prospective study in real life. <i>Clinical and Molecular Allergy</i> . 2022;20(1).	Brak porównania z mepolizumabem
Ottaviano 2023	Ottaviano G, De Corso E, Saccardo T, et al. Effectiveness of Dupilumab in the Treatment of Adult and Older Adult Patients with Severe, Uncontrolled CRSwNP. <i>Journal of Personalized Medicine</i> . 2023;13(8).	Brak porównania z mepolizumabem

Ottaviano 2022	Ottaviano G, Saccardo T, Rocuzzo G, et al. Effectiveness of Dupilumab in the Treatment of Patients with Uncontrolled Severe CRSwNP: A “Real-Life” Observational Study in Naïve and Post-Surgical Patients. <i>Journal of Personalized Medicine</i> . 2022;12(9).	Brak porównania z mepolizumabem
Schmale 2023	Schmale IL, Poulakis A, Abend A, et al. Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis Treated With Dupilumab: Real-World Use and Outcomes. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</i> . 2023;11(10):3203-10.	Brak porównania z mepolizumabem
Siddiqui 2022	Siddiqui S, Bachert C, Chaker AM, et al. AROMA: real-world global registry of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. <i>ERJ Open Research</i> . 2022;8(4).	Brak porównania z mepolizumabem
Torretta 2022	Torretta S, De Corso E, Nava N, et al. Proposal for a Structured Outpatient Clinic for Dupilumab Treatment in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in the First Year of Treatment. <i>Journal of Personalized Medicine</i> . 2022;12(10).	Brak porównania z mepolizumabem
Trimarchi 2022	Trimarchi M, Vinciguerra A, Rampi A, et al. A prospective study on the efficacy of dupilumab in chronic rhinosinusitis with type 2 inflammation. <i>Acta Otorhinolaryngol Ital</i> . 2022;42(6):538-44.	Brak porównania z mepolizumabem
van der Lans 2023	van der Lans RJL, Otten JJ, Adriaansen G, et al. Two-year results of tapered dupilumab for CRSwNP demonstrates enduring efficacy established in the first 6 months. <i>Allergy</i> . 2023;78(10):2684-97.	Brak porównania z mepolizumabem

Tab. 12 Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Aldajani 2022	Aldajani, A., Alroqi, A., Alromaih, S., Aloulah, M. O., & Alsaleh, S. (2022). Adverse events of biological therapy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review [Review]. <i>American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery</i> , 43(6).	Brak wyników porównania z mepolizumabem - synteza jakościowa
Barroso 2023	Barroso, B., Valverde-Monge, M., Betancor, D., Gómez-López, A., Villalobos-Vilda, C., González-Cano, B., & Sastre, J. (2023). Improvement in Smell Using Monoclonal Antibodies Among Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Systematic Review. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> , 33(6), 419-430.	Brak wyników porównania z mepolizumabem - synteza jakościowa
Borish 2022	Borish, L., Cohen, N. A., Chupp, G., Hopkins, C., Wagenmann, M., Sousa, A. R., Smith, S. G., Silver, J., Yang, S., Mayer, B., Yancey, S. W., Chan, R. H., & Fokkens, W. (2022). Evaluating enrollment and outcome criteria in trials of biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps [Review]. <i>Annals of allergy, asthma and immunology</i> , 129(2), 160-168.	Publikacja przeglądowa
Kim 2023	Kim, D. H., Kim, S. W., Basurrah, M. A., & Hwang, S. H. (2023). The Safety and Efficacy of Dupilumab for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis: A Meta-Analysis [Article]. <i>B-ENT</i> , 19(2), 118-126.	Brak porównania z mepolizumabem

Papacharalampous 2024	Papacharalampous, G. X., Constantinidis, J., Fotiadis, G., Zhang, N., Bachert, C., & Katotomichelakis, M. (2024). Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) treated with omalizumab, dupilumab, or mepolizumab: A systematic review of the current knowledge towards an attempt to compare agents' efficacy [Review]. <i>International Forum of Allergy and Rhinology</i> , 14(1), 96-109.	Brak wyników porównania z mepolizumabem - synteza jakościowa
Wu 2022	Wu Q, Zhang Y, Kong W, et al. Which is the best biologic for nasal polyps: Dupilumab, Omalizumab, or Mepolizumab? A network meta-analysis. <i>International Archives of Allergy and Immunology</i> . 2022;183(3):279-88.	W badaniach zakwalifikowanych do przeglądu stosowano mepolizumab w dawce 750 mg iv

Wyniki analizy ekonomicznej

Biorąc pod uwagę opisane powyżej szczegółowo argumenty przemawiające za brakiem wiarygodnego modelowania efektów zdrowotnych dla porównania mepolizumabu z dupilumabem (w tym różnice metodologiczne w badaniach oraz heterogeniczność populacji badanych) zdecydowano się przedstawić proste porównanie obu leków w postaci analizy minimalizacji kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przedstawiono uwzględniając założenie o dawkowaniu leku Nucala® raz na 4 tygodnie (13 podań w roku) oraz dawkowaniu dupilumabu (300 mg co dwa tygodnie). Koszty za mg dupilumabu oszacowano biorąc pod uwagę zużycie (w mg) dupilumabu refundowanego w ramach PL B.44 oraz B.124 w 2023 roku (Uchwała Rady NFZ) oraz raport refundacyjny DGL za 2023 rok (DGL 2023a).

Z perspektywy NFZ [redacted] ocne całkowite koszty terapii lekiem Nucala® wyniosły [redacted] od całkowitych kosztów terapii dupilumabem [redacted] ocne koszty całkowite terapii lekiem Nucala® [redacted] od całkowitych kosztów terapii dupilumabem. Koszty leków i schematy dawkowania stanowią o wielkości obliczonych kosztów całkowitych obu terapii. Z uwagi na fakt, że oba leki miałyby być refundowane w ramach programu lekowego i tym samym bezpłatne dla pacjentów wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej byłyby tożsame z wynikami z perspektywy NFZ. Podsumowanie wyników zestawiono w Tab. 13. Oszacowanie ceny progowej zestawiono w Tab. 14.

Tab. 13. Wyniki analizy minimalizacji kosztów.

Koszt	Wynik
[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia preparatem Nucala®	[redacted]
Koszt leczenia dupilumabem	[redacted]
Analiza inkrementalna	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Komentarz 3

„Dodatkowo informuję, że aktualna marża hurtowa wynosi 6%, zmianie uległ również sposób szacowania marży detalicznej. Uprzejmie proszę o aktualizację analiz. W szczególności proszę o wykorzystanie aktualnej listy refundacyjnej, tak aby wyniki analiz odzwierciedlały aktualne ceny i warunki refundacji wszystkich leków uwzględnionych w analizach.”

Odpowiedź:

Analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet zostały zaktualizowane biorąc pod uwagę Obwieszczenie MZ z dnia 18 marca 2024 r. (aktualne na dzień 1 kwietnia 2024 r., Obwieszczenie MZ), dane refundacyjne DGL za okres od marca 2023 r. do lutego 2024 r. (DGL 2023b) oraz obowiązujące Zarządzenia Prezesa NFZ (Zarządzenie nr 7/2024/DGL, Zarządzenie nr 2/2024/DSOZ). Zaktualizowaną tabelę z kosztami leku Nucala® przedstawiono w Tab. 15. Dodatkowo analiza ekonomiczna została zaktualizowana o koszt operacji polipów nosa biorąc pod uwagę dane zamieszczone w opublikowanym raporcie „Polipy Nosa” z 2024 r. W raporcie przedstawiono zestawienie bezpośrednich kosztów medycznych związanych z leczeniem szpitalnym polipów nosa, w tym zabiegów operacyjnych (Raport Polipy Nosa 2024). Wykorzystano najnowsze dostępne dane kosztowe odnotowane dla 2022 r.

Zaktualizowane wyniki scenariusza podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w Tab. 16 - Tab. 19. Wyniki oszacowania cen progowych w scenariuszu podstawowym pokazano w Tab. 20 i Tab. 21.

Wyniki analizy wrażliwości (Tab. 22 - Tab. 25) wskazują, że największy wpływ na końcowe rezultaty ICUR mają:

[REDACTED]

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

Wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 26 (p. NFZ) oraz w Tab. 27 (p. wspólna).

Zaktualizowane wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w Tab. 28 - Tab. 39. W Tab. 40 - Tab. 41 przedstawiono zaktualizowane wyniki analizy wrażliwości (scenariusz 1 oraz scenariusz 2). Biorąc pod uwagę aktualną sytuację refundacyjną i finansowanie dupilumabu w ramach PL B.156, przygotowano dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości (scenariusz 3; Tab. 42). W ramach scenariusza 3 założono, że

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym zgodnie z założeniami, pozostałe parametry zostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu nowym podstawowym analizy (perspektywa NFZ, [REDACTED]).

Bieżące ceny, wartości, dane kosztowe etc. i nowe scenariusze zamieszczono w uaktualnionych plikach xlsx, które dołączono do niniejszego pisma.

Tab. 15. Koszty mepolizumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę przy uwzględnieniu zmian cen wg aktualnego na dzień 1 kwietnia 2024 r. Obwieszczenia MZ.

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]
██████████							
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 amp.-strzyk.	██████████	██████████	██████████	██████████	bezpłatny	100	██████████
Nucala, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	██████████	██████████	██████████	██████████	bezpłatny	100	██████████
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 wstrzykiwacz	██████████	██████████	██████████	██████████	bezpłatny	100	██████████
██████████							
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 amp.-strzyk.			██████████	██████████	bezpłatny	100	██████████
Nucala, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg			██████████	██████████	bezpłatny	100	██████████
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 wstrzykiwacz			██████████	██████████	bezpłatny	100	██████████

Tab. 16. 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. 17. 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 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. 18. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego [redacted] z perspektywy NFZ.

	Nucala® + SoC	SoC	Różnica
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 19. 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 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. 20. 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 sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	████████	█	████████	████████	████████	████████
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 wstrzykiwacz	████████	█	████████	████████	████████	████████

Tab. 21. 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 sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	████████	█	████████	████████	████████	████████
Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 wstrzykiwacz	████████	█	████████	████████	████████	████████

Tab. 22. 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	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

*względem sc. podstawowego

Tab. 23. 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	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

*względem sc. podstawowego

Tab. 24. 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	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

*względem sc. podstawowego

Tab. 25. 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	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

*względem sc. podstawowego

Tab. 26. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości (p. NFZ).

Scenariusz	Koszt NFZ za dawkę/cykl [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 27. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości (p. wspólna).

Scenariusz	Koszt NFZ za dawkę/cykl [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 28 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny, perspektywa NFZ (██████████).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba pacjentów z CRSwNP	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Liczba leczonych MEPO + SoC	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Liczba leczonych SoC	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty leków [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO + SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████	██████	██████████	██████████
Koszty monitorowania leczenia [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO + SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████	██████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty operacji [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zaostrzeń astmy [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty zastosowania OCS [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty zastosowania antybiotyków [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Łączne koszty	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 29 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny, perspektywa wspólna (██████████).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba pacjentów z CRSwNP	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Liczba leczonych MEPO + SoC	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Liczba leczonych SoC	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty leków [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO + SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████	██████	██████████	██████████
Koszty monitorowania leczenia [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO + SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████	██████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty operacji [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zaostrzeń astmy [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zastosowania OCS [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zastosowania antybiotyków [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Łączne koszty	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 30 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny, perspektywa NFZ (██████████).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba pacjentów z CRSwNP	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Liczba leczonych MEPO + SoC	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Liczba leczonych SoC	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty leków [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO + SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████	██████	██████████	██████████
Koszty monitorowania leczenia [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO + SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████	██████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty operacji [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zaostrzeń astmy [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zastosowania OCS [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zastosowania antybiotyków [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Łączne koszty	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 31 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny, perspektywa wspólna (██████████).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba pacjentów z CRSwNP	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Liczba leczonych MEPO + SoC	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Liczba leczonych SoC	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty leków [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO + SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████	██████	██████████	██████████
Koszty monitorowania leczenia [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO + SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████	██████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty operacji [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zaostrzeń astmy [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty zastosowania OCS [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty zastosowania antybiotyków [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Łączne koszty	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 32 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny, perspektywa NFZ (██████████)

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba pacjentów z CRSwNP	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Liczba leczonych MEPO + SoC	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Liczba leczonych SoC	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leków [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO + SoC [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania leczenia [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO + SoC [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty operacji [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zaostrzeń astmy [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zastosowania OCS [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zastosowania antybiotyków [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Łączne koszty	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 33 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny, perspektywa wspólna (██████████).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba pacjentów z CRSwNP	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Liczba leczonych MEPO + SoC	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Liczba leczonych SoC	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty leków [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO + SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████	██████	██████████	██████████
Koszty monitorowania leczenia [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO + SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████	██████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty operacji [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zaostrzeń astmy [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty zastosowania OCS [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty zastosowania antybiotyków [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Łączne koszty	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 34 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny, perspektywa NFZ (■■■■■).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba pacjentów z CRSwNP	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Liczba leczonych MEPO + SoC	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Liczba leczonych SoC	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Koszty leków [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
MEPO + SoC [zł]	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
MEPO [zł]	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
SoC [zł]	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
SoC [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty monitorowania leczenia [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
MEPO + SoC [zł]	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
MEPO [zł]	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
SoC [zł]	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
SoC [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty zdarzeń [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty operacji [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty zaostrzeń astmy [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty zastosowania OCS [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty zastosowania antybiotyków [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Łączne koszty	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

Tab. 35 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny, perspektywa wspólna (██████████).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba pacjentów z CRSwNP	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Liczba leczonych MEPO + SoC	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Liczba leczonych SoC	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty leków [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO + SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████	██████	██████████	██████████
Koszty monitorowania leczenia [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO + SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████	██████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty operacji [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zaostrzeń astmy [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zastosowania OCS [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zastosowania antybiotyków [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Łączne koszty	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 36 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny, perspektywa NFZ (■■■■■).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba pacjentów z CRSwNP	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Liczba leczonych MEPO + SoC	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Liczba leczonych SoC	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Koszty leków [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
MEPO + SoC [zł]	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
MEPO [zł]	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
SoC [zł]	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
SoC [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty monitorowania leczenia [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
MEPO + SoC [zł]	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
MEPO [zł]	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
SoC [zł]	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
SoC [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty zdarzeń [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty operacji [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty zaostrzeń astmy [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty zastosowania OCS [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty zastosowania antybiotyków [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Łączne koszty	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

Tab. 37 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny, perspektywa wspólna (██████████).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba pacjentów z CRSwNP	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Liczba leczonych MEPO + SoC	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Liczba leczonych SoC	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty leków [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO + SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████	██████	██████████	██████████
Koszty monitorowania leczenia [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO + SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████	██████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty operacji [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zaostrzeń astmy [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty zastosowania OCS [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty zastosowania antybiotyków [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Łączne koszty	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 38 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny, perspektywa NFZ (■■■■■).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba pacjentów z CRSwNP	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Liczba leczonych MEPO + SoC	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Liczba leczonych SoC	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Koszty leków [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
MEPO + SoC [zł]	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
MEPO [zł]	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
SoC [zł]	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
SoC [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty monitorowania leczenia [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
MEPO + SoC [zł]	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
MEPO [zł]	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
SoC [zł]	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
SoC [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■	■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty zdarzeń [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty operacji [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty zaostrzeń astmy [zł]	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Koszty zastosowania OCS [zł]	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Koszty zastosowania antybiotyków [zł]	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Łączne koszty	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

Tab. 39 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny, perspektywa wspólna (██████████).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba pacjentów z CRSwNP	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Liczba leczonych MEPO + SoC	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Liczba leczonych SoC	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty leków [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO + SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████	██████	██████████	██████████
Koszty monitorowania leczenia [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO + SoC [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
MEPO [zł]	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
SoC [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SoC [zł]	██████████	██████████	██████	██████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty operacji [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zaostrzeń astmy [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty zastosowania OCS [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty zastosowania antybiotyków [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Łączne koszty	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 40 Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 1.

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba pacjentów z CRSwNP	■	■	■	■	■	■
Liczba leczonych MEPO + SoC	■	■	■	■	■	■
Liczba leczonych SoC	■	■	■	■	■	■
Koszty leków [zł]	■	■	■	■	■	■
MEPO + SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
MEPO [zł]	■	■	■	■	■	■
SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [zł]	■	■	■	■	■	■
MEPO + SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
MEPO [zł]	■	■	■	■	■	■
SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty zdarzeń [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty operacji [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty zaostrzeń astmy [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty zastosowania OCS [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty zastosowania antybiotyków [zł]	■	■	■	■	■	■
Łączne koszty	■	■	■	■	■	■

Tab. 41 Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 2.

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba pacjentów z CRSwNP	■	■	■	■	■	■
Liczba leczonych MEPO + SoC	■	■	■	■	■	■
Liczba leczonych DUPI + SoC	■	■	■	■	■	■
Liczba leczonych SoC	■	■	■	■	■	■
Koszty leków [zł]	■	■	■	■	■	■
MEPO + SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
MEPO [zł]	■	■	■	■	■	■
SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
DUPI + SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
DUPI [zł]	■	■	■	■	■	■
SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [zł]	■	■	■	■	■	■
MEPO + SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
MEPO [zł]	■	■	■	■	■	■
SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
DUPI + SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
DUPI [zł]	■	■	■	■	■	■
SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty zdarzeń [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty operacji [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty zaostrzeń astmy [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty zastosowania OCS [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty zastosowania antybiotyków [zł]	■	■	■	■	■	■
Łączne koszty	■	■	■	■	■	■

Tab. 42 Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 3.

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba pacjentów z CRSwNP	■	■	■	■	■	■
Liczba leczonych MEPO + SoC	■	■	■	■	■	■
Liczba leczonych DUPI + SoC	■	■	■	■	■	■
Liczba leczonych SoC	■	■	■	■	■	■
Koszty leków [zł]	■	■	■	■	■	■
MEPO + SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
MEPO [zł]	■	■	■	■	■	■
SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
DUPI + SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
DUPI [zł]	■	■	■	■	■	■
SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [zł]	■	■	■	■	■	■
MEPO + SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
MEPO [zł]	■	■	■	■	■	■
SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
DUPI + SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
DUPI [zł]	■	■	■	■	■	■
SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
SoC [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty zdarzeń [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty operacji [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty zaostrzeń astmy [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty zastosowania OCS [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty zastosowania antybiotyków [zł]	■	■	■	■	■	■
Łączne koszty	■	■	■	■	■	■

PRISMA 2020	PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only. PRISMA 2020 flow diagram – PRISMA statement (prisma-statement.org) [dostęp: 07.05.2024].
Raport Polipy Nosa 2024	Dudzisz A, Golicki D, Kukwa W, et al. Polipy nosa. Obciążenie społeczne, obciążenie systemu ochrony zdrowia, epidemiologia i leczenie. Modern Healthcare Institute. Warszawa 2024. [dostęp: 07.05.2024].
SINUS-52	Bachert C, Han JK, Desrosiers M et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. <i>Lancet</i> . 2019 Nov 2;394(10209):1638-1650.
SYNAPSE	Han JK, Bachert C, Fokkens W et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>The Lancet Respiratory Medicine</i> . 2021;9(10):1141-53.
Uchwała Rady NFZ	Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 2 kwietnia 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html [dostęp: 07.05.2024].
Zarządzenie 2/2024/DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 2/2024/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna . https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-22024dsoz,7745.html [dostęp: 07.05.2024].
Zarządzenie nr 7/2024/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 7/2024/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe . https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-72024dgl,7748.html [dostęp: 07.05.2024].