



Mepolizumab (Nucala[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym

Analiza ekonomiczna

Warszawa, grudzień 2024

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultanci

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez GSK Services Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	6
1.1 Cel analizy.....	6
1.2 Populacja	6
1.3 Komparatory	6
1.4 Typ analizy ekonomicznej.....	6
1.5 Perspektywa.....	7
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	7
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	7
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	8
1.9 Ustalanie ceny progowej	8
2 Metodyka analizy	9
2.1 Ogólna charakterystyka.....	9
2.2 Parametry kliniczne.....	9
2.2.1 Zaostrenie.....	9
2.3 Użyteczności	9
2.4 Struktura zużycia zasobów i koszty.....	9
2.4.1 Wnioskowana technologia.....	9
2.4.2 Program lekowy	10
2.4.3 SoC	14
2.4.4 Leczenie zaostreń.....	18
2.5 Zestawienie parametrów	19
2.6 Zakres analizy wrażliwości.....	19
2.6.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości	19
2.6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	20
2.7 Walidacja modelu	20
2.7.1 Walidacja wewnętrzna	20
2.7.2 Walidacja zewnętrzna	20
3 Wyniki	21
3.1 Wyniki analizy podstawowej	21
3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości	21
4 Ograniczenia	23
5 Dyskusja.....	24
6 Wnioski końcowe	25
Aneks 1. Przegląd użyteczności	26

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych.....	30
Metodyka przeglądu	30
Wyniki przeglądu	31
Aneks 3. Zestawienie parametrów.....	33
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel.....	36
Spis rysunków.....	38
Spis tabel	39
Bibliografia	40

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AEK	analiza efektywności klinicznej
APD	analiza problemu decyzyjnego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DDD	dawka dobową definiowaną (ang. <i>daily defined dose</i>)
EQ-5D	kwestionariusz generyczny oceny jakości życia
GKS	glikokortykosteroidy
HES	zespół hipereozynofilowy (ang. <i>hypereosinophilic syndrome</i>)
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
LYG	uzyskane lata życia (ang. <i>Life Year Gained</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PLN	polski złoty
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RSS	schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SoC	standardowa opieka (ang. <i>standard of care</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Nucala® finansowaniem w ramach programu lekowego we wskazaniu dotyczącym leczenia dorosłych pacjentów z aktywnym zespołem hipereozynofilowym.

Metoda

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów. Wynika to przede wszystkim z faktu, że HES jest chorobą rzadką, o złożonym obrazie klinicznym, a tym samym ze znaczną różnorodnością pacjentów i zajęciem wielu narządów. Ze względu na heterogeniczny charakter choroby oraz jej niedokładne zbadanie, ograniczono się do rocznego horyzontu analizy ekonomicznej, odpowiadającemu horyzontowi obserwacji w badaniu klinicznym. W przypadku tak rzadkich chorób dane epidemiologiczne dotyczące naturalnego postępu choroby są bardzo ograniczone.

W analizie założono finansowanie preparatu Nucala® w ramach programu lekowego, bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS) [REDACTED], a analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1167.0, Mepolizumab). Porównano koszty i efekty leczenia Nucala® + SoC oraz SoC. Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie Analizy problemu decyzyjnego. Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2023] analizę należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). W analizie podstawowej przyjęto roczny horyzont obserwacji. Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel. W modelu wprowadzono dane kosztowe oraz dane dotyczące rocznej częstości i czasu zaostrzeń w HES.

Niepewność parametrów testowano wykorzystując jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości. Model wykorzystuje dane z badań klinicznych (Roufosse 2020) w połączeniu z danymi z recenzowanych publikacji i innych publicznie dostępnych danych. Koszty leków i leczenia zaostrzeń HES szacowano w oparciu o dane z aktualnego Obwieszczenia MZ, danych DGL (styczeń-wrzesień 2024), NFZ oraz publikacji. Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wariantach bez i przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS.

Wyniki

[REDACTED]

W perspektywie NFZ, w przypadku nieuwzględnienia RSS, koszt leczenia [REDACTED] a SoC 485,05 PLN. [REDACTED]

W perspektywie wspólnej, w przypadku nieuwzględnienia RSS, [REDACTED] a SoC 2 897,83 PLN. [REDACTED]

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie mepolizumabem + SoC wiąże się z mniejszą liczbą dni w zaostrzeniu [REDACTED]

Podsumowanie

Analiza wykazała, że leczenie mepolizumabem + SoC w populacji z aktywnym zespołem hipereozynofilowym wiąże się z istotną korzyścią kliniczną dla akceptowalnie wysokich kosztów terapii. Obecnie nie ma dostępnej, zarejestrowanej terapii, która odpowiadałaby na te niezaspokojone potrzeby w przypadku HES.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Nucala[®] finansowaniem w ramach programu lekowego we wskazaniu dotyczącym leczenia dorosłych pacjentów z aktywnym zespołem hipereozynofilowym.

1.2 Populacja

Populacja zawarta w analizie konsekwencji kosztów obejmuje dorosłych pacjentów z aktywnym zespołem hipereozynofilowym. Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego do terapii mepolizumabem kwalifikują się wyłącznie pacjenci z niemieloidalnym HES.

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

1.3 Komparatory

Analizę kosztów mepolizumabu stosowanego jako terapia dodana do standardowej opieki przeprowadzono w porównaniu do standardowej opieki. Wybór komparatorów dla mepolizumabu wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Nucala].

Komparator	SoC zdefiniowana jako terapia z wykorzystaniem stabilnych dawek glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, cytotoksycznymi lub innymi lekami (hydroksykarbamid, cyklosporyna, metotreksat, imatynib, azatiopryna, interferon α)
-------------------	---

1.4 Typ analizy ekonomicznej

HES jest schorzeniem rzadkim, posiadającym status choroby sieroczej. W takim przypadku dane epidemiologiczne dotyczące naturalnego postępu choroby są ograniczone. Dalsze dane wejściowe wymagane do modelowania CEA, takie jak wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej i koszty związane z zarządzaniem, są również ograniczone. Złożony obraz kliniczny HES, wynikający z ryzyka zajęcia wielu narządów, przekłada się na znaczną różnorodność stanu pacjentów, co zwiększa niepewność w modelowaniu chorób. Obecne schematy leczenia HES są zmienne, przy częstym stosowaniu terapii niezgodnych z zaleceniami, co dodatkowo zwiększa niepewność w modelowaniu choroby.

Kwestię modelowania ekonomicznego w przypadku chorób rzadkich rozważano m.in. w Planie dla Chorób Rzadkich z 2021 r. Na podstawie dokumentu można stwierdzić, że w zakresie analizy ekonomicznej należy podkreślić trudności w wiarygodnym oszacowaniu kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), szczególnie w przypadku pierwszego dostępnego leku dopuszczonego do stosowania w chorobie rzadkiej. Stosowane w tym celu modelowanie ekonomiczne jest opracowaniem wtórnym, którego wiarygodność zależy od danych pierwotnych, czyli badań klinicznych i danych wejściowych niezbędnych

do parametryzacji modelu (ograniczenia tych danych w dużej mierze wynikają z małej liczby chorych i dostępnych obserwacji) [Uchwała RM 2021].

Mając na uwadze heterogeniczny charakter choroby oraz związane z tym trudności w modelowaniu jej przebiegu naturalnego, w analizie ekonomicznej ograniczono się do rocznego horyzontu czasowego. Z kolei uwzględnienie wartości użyteczności w analizie efektywności kosztowej ograniczonej do horyzontu rocznego, prowadzi do zafalszowania rzeczywistej wartości ekonomicznej leczenia.

Podsumowując, istnieją znaczne niepewności co do kluczowych założeń, które byłyby wymagane przy modelowaniu opłacalności Nucala® w leczeniu pacjentów z HES i wiązałyby się to z dużą wątpliwością oszacowania. Ze względu na charakter choroby rzadkiej oraz wysoką niepewność oszacowania wartości QALY i LYG, w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów i konsekwencji.

1.5 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2023] analizę należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Ze względu na zróżnicowany przebieg naturalny i obraz kliniczny HES oraz niewystarczające zbadanie choroby, ograniczono się do rocznego horyzontu analizy ekonomicznej.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami [Rozporządzenie MZ 2023], jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W niniejszej analizie zastosowano horyzont roczny, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Nucala®.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r., produkt leczniczy Nucala® jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.44 oraz B.156.

Wnioskowana jest refundacja mepolizumabu w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011]. Wnioskowane jest objęcie preparatu Nucala® (mepolizumab) refundacją w zakresie populacji dorosłych pacjentów z aktywnym zespołem hipereozynofilowym.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1167.0, Mepolizumab).

Zestawienie cen wnioskowanej prezentacji preparatu Nucala® przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Ceny Nucala®.

Kategoria	Nazwa handlowa®
Cena zbytu netto (PLN)	██████████
Urzędowa cena zbytu (PLN)	██████████
Cena hurtowa brutto (PLN)	██████████
Cena detaliczna (PLN)	██████████
Wysokość limitu finansowania (PLN)	██████████
Odpłatność (%)	bezpłatny
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	0,00
Koszt NFZ (PLN)	██████████

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS). Szczegółowe wyliczenia kosztów mepolizumabu przy uwzględnieniu RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 2. Ceny Nucala® - z RSS.

Kategoria	Nazwa handlowa®
Cena hurtowa brutto (PLN)	██████████
Cena detaliczna (PLN)	██████████
Wysokość limitu finansowania (PLN)	██████████
Odpłatność (%)	██████████
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	██████████
Koszt NFZ (PLN)	██████████

1.9 Ustalanie ceny progowej

Ze względu na charakter analizy nie przeprowadzono analizy ceny progowej.

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel. Model umożliwia przeprowadzenie analizy konsekwencji i kosztów. W modelu możliwe jest porównanie mepolizumabu + SoC względem standardowej opieki (SoC).

W modelu sumowane są koszty oraz efekty w horyzoncie jednego roku. Koszty stosowanych technologii są pobierane z aktualnego obwieszczenia MZ (z dnia 18 września 2024 roku) oraz wagi udziałem w rynku wszystkich preparatów zawierających daną substancję na podstawie danych DGL (styczeń-wrzesień 2024). Koszty zaostrenia zespołu hipereozynofilowego to koszty wizyty u odpowiedniego specjalisty oraz koszty leków, których dawki są wyższe niż w schemacie podstawowym. Dodatkowo, pod uwagę wzięto koszty związane z programem lekowym tj. koszt badań wykonywanych podczas kwalifikacji do leczenia oraz koszt monitorowania terapii.

Efektem leczenia choroby jest zmniejszenie liczby dni w zaostreniu.

Przeprowadzono analizę, w której dla obu ramion leczenia zsumowano wszystkie koszty oraz zestawiono je z efektami leczenia.

2.2 Parametry kliniczne

2.2.1 Zaostrenie

Mediana dni w zaostreniu w grupie mepolizumab + SoC oraz SoC została wyznaczona na podstawie badania Pane 2022. Natomiast roczną częstość zaostreń określono dzięki badaniu Roufosse 2020.

Tab. 3. Mediana czasu zaostrenia i roczna częstość zaostreń.

	Mepolizumab + SoC	SoC
Mediana czasu zaostreń [dni]	■	■
Roczna częstość zaostreń	■	■

2.3 Użyteczności

W badaniu NCT02836496 oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza życia SF-36, mając jednak na uwadze znaczną heterogeniczność przebiegu choroby brakuje wiarygodnych przesłanek do szacowania wartości użyteczności w oparciu o te dane.

2.4 Struktura zużycia zasobów i koszty

2.4.1 Wnioskowana technologia

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Nucala®.

Cenę zbytu netto preparatu Nucala® przyjęto zgodnie z informacjami przedstawionymi w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 roku. Jak przedstawiono w rozdziale 1.7, w ramach analizy uwzględniono refundację preparatu Nucala® w ramach istniejącej grupy limitowej.

Ze względu na zakładany sposób finansowania produktu leczniczego Nucala® (wnioskowane jest finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej w katalogu B w bezpłatnym programie lekowym) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta, dlatego koszty z perspektywy NFZ i wspólnej są tożsame.

Tab. 4. Koszt preparatu Nucala.

Lek	Koszt za mg [PLN]
Perspektywa NFZ, bez RSS	
Mepolizumab	██████████
Perspektywa NFZ, z RSS	
Mepolizumab	██████████
Perspektywa wspólna, bez RSS	
Mepolizumab	██████████
Perspektywa wspólna, z RSS	
Mepolizumab	██████████

2.4.2 Program lekowy

Koszty przedstawione w niniejszym podrozdziale są ponoszone w całości przez płatnika publicznego.

Koszt kwalifikacji do PL

W celu określenia pakietu badań diagnostycznych wykonywanych w przebiegu kwalifikacji pacjenta do terapii lekiem Nucala® posłużono się projektem Programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem hipereozynofilowym (HES) (ICD-10: D72.11)”.

Zgodnie z PL, w celu kwalifikacji pacjenta do leczenia mepolizumabem, należy przeprowadzić następujące badania diagnostyczne:

- morfologia krwi z rozmazem, w tym ocena eozynofilii;
- aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT);
- aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- stężenie kreatyniny w surowicy krwi;
- elektrokardiogram (EKG);
- echokardiografia serca (wynik ważny do 1 miesiąca przed kwalifikacją);
- stężenie troponiny sercowej oraz NT-proBNP w surowicy krwi;
- RTG lub TK klatki piersiowej (wynik ważny do 1 miesiąca przed kwalifikacją);
- USG lub TK jamy brzusznej;

- spirometria;
- biopsja aspiracyjna lub trepanobiopsja szpiku kostnego, jeśli dotyczy (wynik ważny do 1 miesiąca przed kwalifikacją);
- badanie ogólne moczu;
- konwencjonalne badanie cytogenetyczne oraz badanie PCR na obecność rearanżacji *FIP1L1-PDGFRα*;
- test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) wykonany nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku.

W Tab. 5 przedstawiono uwzględnione świadczenia i ich koszt poniesiony przez NFZ określony na podstawie Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [57/2023/DSOZ].

Biorąc pod uwagę, że badanie genetyczne przeprowadzane jest w celu wykluczenia przewlekłej białaczki eozynofilowej (CEL) oraz nowotworów mieloidalnych z eozynofilią, założono, że będzie ono realizowane w ramach świadczenia „Kompleksowa diagnostyka chorób nowotworowych” (5.10.00.0000041) z katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie [167/2019/DSOZ]. Zgodnie z Zarządzeniem 167/2019/DSOZ warunki realizacji świadczenia 5.10.00.0000041 określone są w Rozporządzeniu MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (załącznik nr 2 do rozporządzenia cz. I lit. M Lp. 913-916). Oznacza to, że świadczenie obejmuje przeprowadzenie następujących badań:

- klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe - prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów) - pozycja 913;
- cytogenetyczne badania molekularne (obejmuje analizę FISH - hybrydyzacja in situ z wykorzystaniem fluorescencji - do chromosomów metafazowych i prometafazowych oraz do jąder interfazowych z sondami molekularnymi centromerowymi, malującymi, specyficznymi, telomerowymi, Multicolor-FISH) - pozycja 914;
- badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji - pozycja 915;
- badania biochemiczne lub enzymatyczne - pozycja 916.

Zakres badań realizowanych w ramach świadczenia 5.10.00.0000041 odpowiada zatem badaniom koniecznym do przeprowadzenia w przebiegu kwalifikacji do programu lekowego.

Mnożniki wartości punktu przyjęto jako medianę współczynników korekcji zaczerpniętych z umów o największej wartości z każdego województwa za 2024 rok (w niektórych przypadkach brak świadczeń w każdym województwie).

Tab. 5. Koszt badań diagnostycznych wykonywanych w ramach kwalifikacji pacjentów do PL.

	Grupa badań	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych (Kod świadczenia)	Wartość punktowa	Koszt świadczenia*
Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów)				
Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT)				
Dehydrogenaza mleczanowa (LDH)				
Kreatynina				
Badanie ogólne moczu (profil)				
NT-proBNP				
Elektrokardiogram z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem)				
Troponina				
RTG klatki piersiowej**				
USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej				
Badanie spirometryczne				
β-HCG**				
Echokardiografia**				
Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego**				
Badanie genetyczne**				
Badania diagnostyczne mające na celu wykluczenie przyczyn reaktywnej hipereozynofilii				
Ocena stanu sprawności wg skali ECOG				
Koszt kwalifikacji do programu				

Wszystkie koszty podano w PLN.

*Obliczono z wykorzystaniem mnożników równych 1,68 (świadczenia AOS z zakresu hematologii), 1,65 (świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie, badania genetyczne) oraz 1,71 (świadczenia AOS z zakresu chorób wewnętrznych).

**Badania wykonywane jedynie w określonych przypadkach.

PLN – polski złoty; n.d. – nie dotyczy

Koszt monitorowania leczenia

Koszt monitorowania i diagnostyki w programie lekowym został określony analogicznie do kosztów kwalifikacji do programu lekowego. Uwzględniono koszty następujących badań:

- morfologia krwi z rozmazem, w tym ocena eozynofilii;
- aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT);
- aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy krwi;
- stężenie kreatyniny w surowicy krwi;
- elektrokardiogram (EKG);
- echokardiografia serca (jeśli przy kwalifikacji do programu stwierdzono dysfunkcję wskazującą na zajęcie narządowe);
- stężenie troponiny sercowej oraz NT-proBNP w surowicy krwi (jeśli było nieprawidłowe przy kwalifikacji do programu);
- spirometrię;
- badanie ogólne moczu;
- RTG lub TK klatki piersiowej (jeśli przy kwalifikacji do programu stwierdzono zmiany wskazujące na zajęcie narządowe);
- USG lub TK jamy brzusznej (jeśli przy kwalifikacji do programu stwierdzono zmiany wskazujące na zajęcie narządowe).

Zgodnie z programem lekowym, monitorowanie leczenia ma odbywać się po 32 i 52 tygodniach terapii, co oznacza, że w ciągu roku pacjent odbędzie dwa cykle diagnostyczne. Podsumowanie kosztów monitorowania terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 6. Koszt monitorowania leczenia w ramach PL.

	Grupa badań	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych (Kod świadczenia)	Wartość punktowa	Koszt świadczenia*
Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów)				
Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT)				
Dehydrogenaza mleczanowa (LDH)				
Białko C-reaktywne (CRP)				
Kreatynina				
Badanie ogólne moczu (profil)				
NT-proBNP**				

Elektrokardiogram z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem)	████████	████████████████████	██	████████
Troponina**	████████			
RTG klatki piersiowej**				
USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej**				
Badanie spirometryczne				
Echokardiografia**	████████	████████████████████	██	████████
Ocena skuteczności zastosowanej terapii (konsultacja z hematologiem)	████████████████████		██	████████
Ocena stanu sprawności wg skali ECOG	██	██	██	██
Roczny koszt monitorowania leczenia***				████████

Wszystkie koszty podano w PLN.

*Obliczono z wykorzystaniem mnożników równych 1,68 (świadczenia AOS z zakresu hematologii).

**Badania wykonywane jedynie w określonych przypadkach.

***Z uwzględnieniem dwóch cykli wymienionych badań diagnostycznych w roku.

PLN – polski złoty; n.d. – nie dotyczy

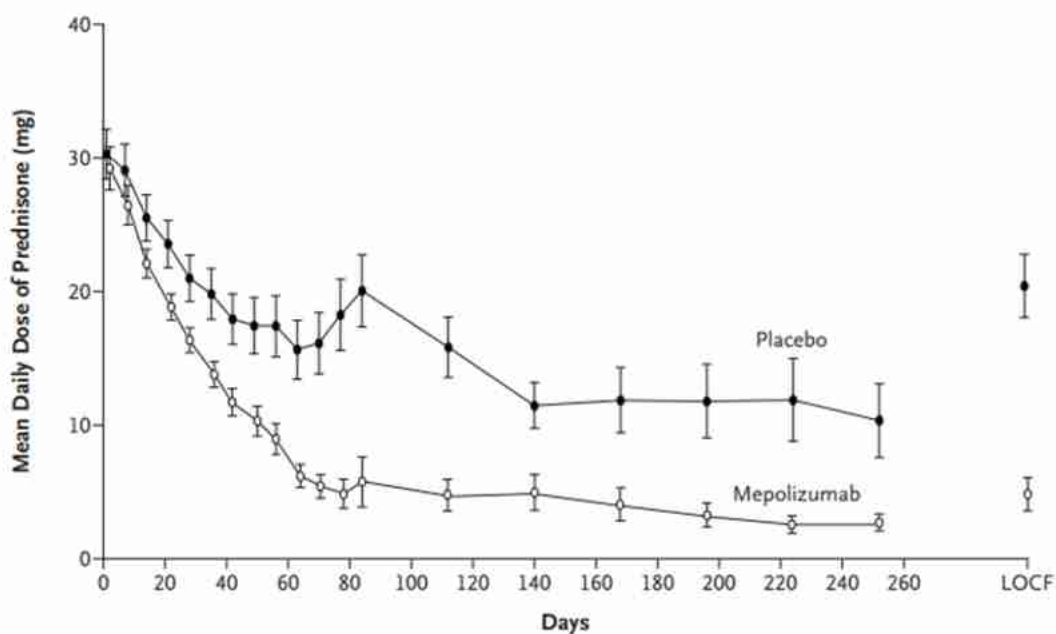
2.4.3 SoC

Na podstawie wykresu z badania Rothenberg 2018 (odczytano za pomocą programu WebPlotDigitizer) została wyznaczona mediana dziennej dawki prednizonu oraz tygodniowy spadek dawki w ramionach mepolizumabu + SoC oraz SoC.

Zgodnie z informacjami zawartymi w badaniu Rothenberg 2018, dzienna dawka początkowa prednizonu w zaostrzeniu wynosi 40 mg. Wartość ta ulega spadkowi z każdym tygodniem, aż osiągnie 10 mg, co według badania Roufosse 2020 jest dzienną dawką podstawową.

Bazując na informacji o tygodniowym spadku dawki, określono ilość tygodni potrzebnych do przejścia z 40 mg do 10 mg prednizonu.

Rys. 1. Mediana dziennej dawki prednizonu



No. of Subjects

Placebo	40	40	40	41	41	37	35	28	21	19	17	16	15
Mepolizumab	43	43	43	43	43	41	41	40	38	37	36	36	36

Tab. 7. Mediana dziennej dawki prednizonu.

Dzień	Mediana dziennej dawki prednizonu [mg]	
	Meopolizumab + SoC	SoC
4	28,79	30,03
8	26,36	28,55
12	23,65	26,68
16	21,36	24,97
20	19,59	23,58
24	18,13	22,44
28	16,72	21,44
32	15,22	20,47

Tab. 8. Tygodniowy spadek dawki oraz liczba tygodnia potrzebna do przejścia z 40 mg do 10 mg prednizonu.

	Meopolizumab + SoC	SoC
Tygodniowy spadek dawki prednizonu [mg]	2,66	1,75
Liczba tygodni potrzebna na spadek dawki od 40 mg do 10 mg prednizonu	11,2782	17,1429

Tab. 9. Dzienna dawka prednizonu w poszczególnym tygodniu w zaostrzeniu.

Tydzień w zaostrzeniu	Dzienna dawka prednizonu [mg]	
	Mepolizumab + SoC	SoC
1	40	40
2	37,34	38,25
3	34,68	36,5
4	32,02	34,75
5	29,36	33
6	26,7	31,25
7	24,04	29,5
8	21,38	27,75
9	18,72	26
10	16,06	24,25
11	13,4	22,5
12	10,74	20,75
13	Powrót do dziennej dawki podstawowej	19
14		17,25
15		15,5
16		13,75
17		12
18		10,25
19		Powrót do dziennej dawki podstawowej

Źródłem informacji o odsetku pacjentów stosujących prednizon oraz substancje cytotoksyczne/immunosupresyjne oraz inne leki było badanie Roufosse 2020. Odsetki poszczególnych leków, tj. hydroksymocznika, imatynibu, matotreksatu, azatiopryny, cyklosporyny oraz interferonu α , zostały zaczerpnięte z publikacji Ogbogu 2009.

Dzienne dawki podstawowe oraz w zaostrzeniu dla hydroksymocznika, cyklosporyny, imatynibu oraz interferonu α zostały ustalone zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji Ogbogu 2009. Dzienna dawka podstawowa oraz w zaostrzeniu dla metotreksatu pochodzi z Charakterystyki Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe. Dzienna dawka podstawowa dla prednizonu pochodzi z publikacji Roufosse 2020, natomiast początkowa dzienna dawka w zaostrzeniu z Rothenberg 2018. Dzienna dawka podstawowa dla azatiopryny określona jest za pomocą dziennej dobowej dawki, natomiast dzienna dawka w zaostrzeniu pochodzi z Charakterystyki Produktu Leczniczego Immunoprin.

Tab. 10. Odsetki pacjentów, dzienne dawki podstawowe oraz w zaostrzeniu.

Lek	Odsetek pacjentów		Dzienna dawka podstawowa [mg]	Dzienna dawka w zaostrzeniu [mg]	
	Mepolizumab + SoC	SoC		Mepolizumab + SoC	SoC
Prednizon	72,2%	72,2%	10	2131,08*	3165,75*

Inne niż GKS	21,3%	21,3%	-	-	-
Interferon α	5,2%	5,2%	0,007692308	0,02	0,02
Hydroksymocznik	7,25%	7,25%	1000	2000,00	2000,00
Imatynib	6,35%	6,35%	400	600,00	600,00
Metotreksat	1,25%	1,25%	1,4286	3,57	3,57
Azatiopryna	0,91%	0,91%	150	217,50	217,50
Cyklosporyna	1,25%	1,25%	200	500,00	500,00
Mepolizumab	100%	0%	10,7143	10,71	-

*Skumulowana dawka stosowana w całym zaostrzeniu, czas w zaostrzeniu dla ramienia mepolizumab + SoC trwa 12 tygodni, natomiast w ramieniu SoC 18 tygodni.

Średnia waga pacjenta oszacowana została na podstawie informacji na stronie www.dietetykazdrowotna.pl. Przeciętna dorosła Polka waży 65 kg, a przeciętny Polak - 80 kg. Wyciągnięto średnią z tych wartości i otrzymano 72,5 kg. Wartość ta była potrzebna do oszacowania dziennej dawki azatiopryny podczas zaostrzenia.

W analizie ceny preparatów SoC oparto na podstawie cen z aktualnego obwieszczenia MZ (z dnia 18 września 2024 roku). Ceny zostały zważone udziałem w rynku wszystkich preparatów zawierających daną substancję na podstawie danych DGL (styczeń-wrzesień 2024). Należy podkreślić, że w chwili obecnej pacjenci z HES nie mają dostępu do refundacji jakiegokolwiek leku stosowanego w SoC. Można teoretycznie przyjąć, że część z tych leków podawana jest pacjentom w ramach hospitalizacji i procedur JGP (np. interferon, który stosowany jest co w odstępach 2-4 tygodniowych). Niemniej brakuje podstaw do uwzględnienia tych kosztów dla perspektywy NFZ. Tym samym, w niniejszej analizie koszty w perspektywie NFZ zostały – konserwatywnie – wyzerowane. Świadczy to o niezaspokojonych potrzebach pacjentów z HES w zakresie leczenia przewlekłego tej choroby.

Tab. 11. Koszt preparatów SoC.

Lek	Koszt za mg [PLN]
Perspektywa NFZ	
Prednizon	0
Interferon α	0
Hydroksymocznik	0
Cyklosporyna	0
Imatynib	0
Metotreksat	0
Azatiopryna	0
Perspektywa wspólna	
Prednizon	0,1025
Interferon α	7648,7361
Hydroksymocznik	0,0021
Cyklosporyna	0,0546
Imatynib	0,0444
Metotreksat	0,0903

Lek	Koszt za mg [PLN]
Azatiopryna	0,0116

2.4.4 Leczenie zaostrzeń

Leczenie zaostrzeń HES może odbywać się zarówno w warunkach ambulatoryjnych jak i szpitalnych (procedury JGP: S05, S06, S07). Ze względu na brak wiarygodnych danych, w analizie przyjęto konserwatywne założenie (niekorzystne z punktu widzenia ograniczenia kosztów leczenia zaostrzeń przy wykorzystaniu mepolizumabu), że całość opieki nad pacjentami odbywa się w warunkach ambulatoryjnych.

Strukturę rozłożenia rodzajów zaostrzenia określono na podstawie publikacji Pane 2022.

Tab. 12. Struktura rodzajów zaostrzenia HES.

Rodzaj zaostrzenia	Odsetek pacjentów	
	Mepolizumab + SoC	SoC
Ogólne	100,00%	91,43%
Dermatologiczne	73,33%	85,71%
Pulmonologiczne	80,00%	68,57%
Laryngologiczne	86,67%	60,00%
Gastroenterologiczne	60,00%	57,14%
Neurologiczne	40,00%	60,00%
Inne	40,00%	25,71%

Koszt wizyty u specjalisty określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 57/2023/DSOZ, w którym wartość punktowa świadczenia W11 to 44 punkty.

Koszt wizyty u poszczególnych specjalistów skorygowano o współczynnik korekcji określony zgodnie z wyceną punktową świadczeń na podstawie umowy o największej wartości z każdego województwa za 2024 rok (w niektórych przypadkach brak świadczeń w każdym województwie). Na ich podstawie wyciągnięto medianę współczynników, co przedstawia Tab. 13.

Tab. 13. Mediany współczynników korekcji dla poszczególnych świadczeń - HES.

Rodzaj świadczenia	Mediana współczynnika korekcji
Świadczenia w zakresie chorób wewnętrznych	1,71
Świadczenia w zakresie dermatologii i wenerologii	1,67
Świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc	1,68
Świadczenia w zakresie otolaryngologii	1,67
Świadczenia w zakresie gastroenterologii	1,68
Świadczenia w zakresie neurologii	1,67

W zależności od rodzaju zaostrzenia, koszt leczenia zaostrzenia to koszt wizyty u danego specjalisty [koszt wizyty W11 - 57/2023/DSOZ, wycena punktowa świadczeń - NFZ]

przemnożony przez roczną częstość zaostrzeń [Roufosse 2020] oraz odsetek pacjentów z danym rodzajem zaostrzenia [Pane 2022].

Koszty leczenia zaostrzeń są ponoszone w całości przez płatnika, zatem perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną.

Tab. 14. Koszt leczenia zaostrzenia.

Rodzaj zaostrzeń	Koszt z perspektywy NFZ/wspólnej [PLN]	
	Mepolizumab + SoC	SoC
Ogólne	37,62	100,43
Dermatologiczne	26,94	91,95
Pulmonologiczne	29,57	74,00
Laryngologiczne	31,84	64,37
Gastroenterologiczne	22,18	61,67
Neurologiczne	14,70	64,37
Inne	15,05	28,25

2.5 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu opisano szczegółowo w aneksie 3.

2.6 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia, wartości parametrów, itd.

2.6.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników modelu na zmienność parametrów wejściowych, przeprowadzono serię jednokierunkowych analiz wrażliwości, w których pojedynczo zmieniano kluczowe parametry modelu. Wartość minimalna i maksymalna rocznej częstości zaostrzeń w grupie mepolizumab + SoC została określona na podstawie wyznaczonego w badaniu Roufosse 2020 współczynnika częstości wynoszącego 0,34 (95% CI, 0,19-0,63). Przyjęto również scenariusz, w którym czas zaostrzenia nie różni się między ramionami leczenia, przy czym jego wartość obliczono jako średnią median dni w zaostrzeniu w grupie mepolizumab + SoC oraz SoC wskazanych w badaniu Pane 2022. Każdy parametr został zmieniony, aby ocenić wpływ na koszty i efekty. Wartości użyte w jednokierunkowych analizach wrażliwości przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości - HES.

Parametr	Analiza podstawowa	Wartości w analizie wrażliwości
Roczna częstość zaostrzeń minimalna	██████████ ██████████	██████████ ██████████

Roczna częstość zaostreń maksymalna	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Mediana dni w zaostreniu	██████████ ██████████	██████████ ██████████

2.6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Ze względu na charakter analizy nie wykonano probabilistycznej analizy wrażliwości.

2.7 Walidacja modelu

2.7.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymuje się oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych.

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

2.7.2 Walidacja zewnętrzna

W związku z brakiem danych dotyczących efektywności praktycznej stosowania mepolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym, odstąpiono od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej modelu.

3 Wyniki

3.1 Wyniki analizy podstawowej

W perspektywie NFZ, w przypadku nieuwzględnienia RSS, [REDACTED]
[REDACTED] a SoC 485,05 PLN. [REDACTED]

W perspektywie wspólnej, w przypadku nieuwzględnienia RSS, [REDACTED]
[REDACTED] a SoC 2 897,83 PLN. [REDACTED]

W Tab. 16 przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy podstawowej.

Tab. 16. Wyniki analizy podstawowej - (rok terapii).

Koszt roczny [PLN]		Liczba dni zaostżenia	
Mepolizumab + SoC	SoC	Mepolizumab + SoC	SoC
<i>Perspektywa NFZ, bez RSS</i>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Perspektywa NFZ, z RSS</i>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Perspektywa wspólna, bez RSS</i>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Perspektywa wspólna, z RSS</i>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie mepolizumabem + SoC wiąże się z mniejszą liczbą dni w zaostżeniu [REDACTED]

Tab. 17. Wyniki analizy scenariuszowej - HES.

Scenariusz	Koszt roczny		Liczba dni w zaostżeniu	
	Mepolizumab + SoC	SoC	Mepolizumab + SoC	SoC
<i>Perspektywa NFZ, bez RSS</i>				
Scenariusz podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
A1 (minimalna roczna częstość zaostżeń)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
A2 (maksymalna roczna częstość zaostżeń)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
B1 (Taki sam czas zaostżenia)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Koszt roczny		Liczba dni w zastrzeniu	
	Mepolizumab + SoC	SoC	Mepolizumab + SoC	SoC
<i>Perspektywa NFZ, z RSS</i>				
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■
A1 (minimalna roczna częstość zastrzeń)	■	■	■	■
A2 (maksymalna roczna częstość zastrzeń)	■	■	■	■
B1 (Taki sam czas zastrzenia)	■	■	■	■
<i>Perspektywa wspólna, bez RSS</i>				
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■
A1 (minimalna roczna częstość zastrzeń)	■	■	■	■
A2 (maksymalna roczna częstość zastrzeń)	■	■	■	■
B1 (Taki sam czas zastrzenia)	■	■	■	■
<i>Perspektywa wspólna, z RSS</i>				
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■
A1 (minimalna roczna częstość zastrzeń)	■	■	■	■
A2 (maksymalna roczna częstość zastrzeń)	■	■	■	■
B1 (Taki sam czas zastrzenia)	■	■	■	■

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy można wymienić:

- Ze względu na charakter choroby rzadkiej oraz brak możliwości wiarygodnego oszacowania wartości QALY i LYG (heterogeniczny charakter choroby oraz brak danych dotyczących wpływu stosowanego leczenia na długość życia - patrz analiza kliniczna [AEK Nucala]), w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów.
- Krótki horyzont analizy. HES jest chorobą przewlekłą o złożonym przebiegu oraz różnorodnej charakterystyce pacjentów. Ze względu specyfikę schorzenia oraz jego niedokładne zbadanie, ograniczono się do rocznego horyzontu analizy.
- Obecnie pacjenci z HES nie mają dostępu do refundacji jakiegokolwiek leku stosowanego w SoC - leki przyjmowane są *off label*. Świadczy to o niezaspokojonych potrzebach pacjentów z HES w zakresie leczenia przewlekłego tej choroby. Tym samym brakuje podstaw do uwzględnienia kosztów SoC w analizie z perspektywy NFZ.
- Dane dotyczące zużycia zasobów w leczeniu HES oparto na danych pozyskanych z badań klinicznych. Dane te mogą nie odzwierciedlać wiernie rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.
- Leczenie zaostrzeń HES może odbywać się zarówno w warunkach ambulatoryjnych jak i szpitalnych (procedury JGP: S05, S06, S07, D55). Ze względu na brak wiarygodnych danych, w analizie przyjęto konserwatywne założenie, że całość opieki nad pacjentami odbywa się w warunkach ambulatoryjnych.
- W obliczu braku wystarczających danych dotyczących wizyt i badań diagnostycznych wykonywanych w trakcie terapii SoC, w analizie konserwatywnie założono, że koszt monitorowania leczenia uwzględniany jest wyłącznie w ramieniu preparatu Nucala®. Należy jednak przypuszczać, że pacjenci leczeni za pomocą terapii otrzymywanych *off label* również będą odbywać wizyty kontrolne, co wpłynie na wzrost kosztów w ramieniu komparatora. Należy również podkreślić, że zarówno w przypadku kwalifikacji do leczenia mepolizumabem, jak i monitorowania terapii, oszacowane koszty przedstawiają wariant maksymalny, w którym pacjent podlega pełnemu kompletowi badań wymienionych w programie lekowym. W praktyce klinicznej zakres badań diagnostycznych wykonywanych w trakcie kontroli leczenia będzie ustalany na podstawie stanu pacjenta oraz obszaru objętego naciekiem eozynofilowym.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia refundacją preparatu Nucala®.

W analizie założono finansowanie Nucala® w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011]. Wnioskowane jest objęcie preparatu Nucala® (mepolizumab) refundacją w zakresie populacji dorosłych pacjentów z aktywnym zespołem hipereozynofilowym (z wykluczeniem wariantu mieloidalnego). Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1167.0, Mepolizumab).

Porównano koszty i efekty leczenia Nucala® + SoC oraz SoC. Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie Analizy problemu decyzyjnego. Ze względu na charakter choroby rzadkiej oraz brak możliwości oszacowania wartości QALY i LYG, w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów. Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2023] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenta). W analizie podstawowej przyjęto roczny horyzont obserwacji. Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel.

W modelu wprowadzono dane kosztowe oraz dane dotyczące zmniejszenia rocznej częstości i czasu trwania zaostrzeń zespołu hipereozynofilowego. Niepewność parametrów testowano wykorzystując jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości. Model analizy wykorzystuje dane z badania klinicznego (Roufosse 2020) w połączeniu z danymi z recenzowanych publikacji i innych publicznie dostępnych danych. Koszty leków i leczenia zaostrzeń HES szacowano w oparciu o dane z aktualnego Obwieszczenia MZ, danych DGL (styczeń-wrzesień 2024), NFZ oraz publikacji. Koszty preparatu Nucala® wyznaczono w oparciu o dane w aktualnym Obwieszczeniu MZ. Uwzględniono również koszty ponoszone w ramach programu lekowego tj. koszt kwalifikacji i monitorowania leczenia. Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wariantach bez i przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS.

Analiza podstawowa wykazała, że niezależnie od przyjętej perspektywy, ██████████
██████████ W perspektywie NFZ, w przypadku nieuwzględnienia RSS, ██████████
██████████ a SoC 485,05 PLN. ██████████
██████████ W perspektywie wspólnej, w przypadku nieuwzględnienia RSS, ██████████
██████████ a SoC 2 897,83 PLN. ██████████
██████████

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie mepolizumabem + SoC wiąże się z mniejszą liczbą dni w zaostrzeniu ██████████
██████████
██████████

6 Wnioski końcowe

Analiza wykazała, że leczenie mepolizumabem + SoC w populacji z aktywnym zespołem hipereozynofilowym wiąże się z istotną korzyścią kliniczną dla akceptowalnie wysokich kosztów terapii.

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z zespołem hipereozynofilowym z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano wartość użyteczności, związaną z zespołem hipereozynofilowym;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 10.12.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Hypereosinophilic Syndrome [MeSh Terms]	5 382
#2	Hypereosinophilic Syndrome* [Text Word]	3 309
#3	Eosinophilic Leukemia* [Text Word]	650
#4	Loeffler* Endocarditis [Text Word]	153
#5	Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome* [Text Word]	680
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	6 839
#7	Euroqol [Text Word]	9 328
#8	EQ-5D [Text Word]	14 499
#9	#7 OR #8	18 610
#10	#6 AND #9	2

Ze względu na niewielką liczbę wyników zdecydowano się rozszerzyć strategię wyszukiwania, tak aby obejmowała zarówno wyniki dotyczące jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D, jak i innymi metodami – m.in. SF-6D oraz HUI. Rozszerzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 19.

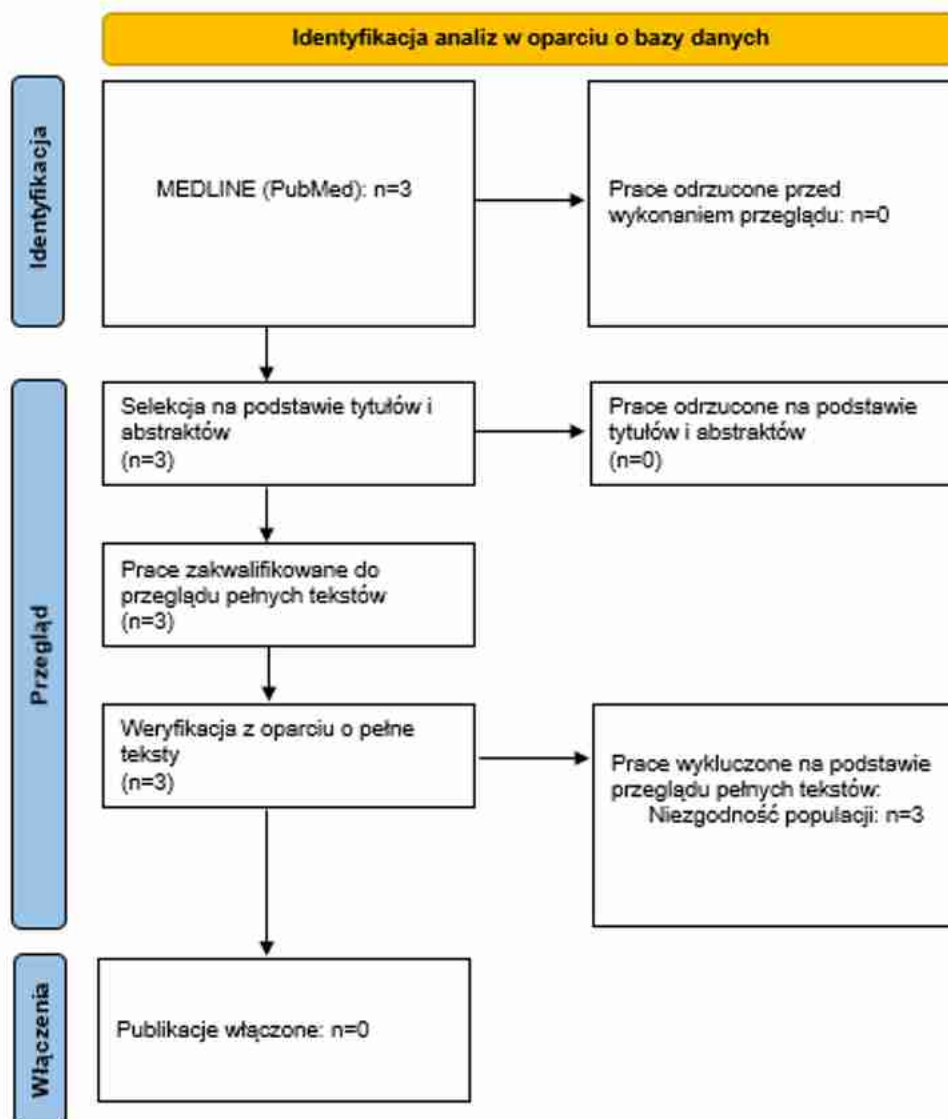
Tab. 19. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 12.12.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Hypereosinophilic Syndrome [MeSh Terms]	5 383
#2	Hypereosinophilic Syndrome* [Text Word]	3 309
#3	Eosinophilic Leukemia* [Text Word]	650
#4	Loeffler* Endocarditis [Text Word]	153
#5	Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome* [Text Word]	680
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	6 839
#7	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	38 854
#8	#6 AND #7	3

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([REDACTED] [REDACTED]). W toku przeszukiwań baz danych 3 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Nie odnaleziono żadnych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - HES.



W Tab. 20 zestawiono prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

Tab. 20. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja
Bihlet 2017	Bihlet AR, Karsdal MA, Sand JM, Leeming DJ, Roberts M, White W, Bowler R. Biomarkers of extracellular matrix turnover are associated with emphysema and eosinophilic-bronchitis in COPD. <i>Respir Res.</i> 2017 Jan 19;18(1):22. doi: 10.1186/s12931-017-0509-x. PMID: 28103932; PMCID: PMC5248528.

Golicki 2020	Golicki D, Jaśkowiak K, Wójcik A, Młyńczak K, Dobrowolska I, Gawrońska A, Basak G, Snarski E, Hołownia-Voloskova M, Jakubczyk M, Niewada M. EQ-5D-Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. <i>Value Health</i> . 2020 Jul;23(7):953-968.
Mareque 2022	Mareque M, Climente M, Martinez-Moragon E, Padilla A, Oyagüez I, Touron C, Torres C, Martinez A. Cost-effectiveness of benralizumab versus mepolizumab and dupilumab in patients with severe uncontrolled eosinophilic asthma in Spain. <i>J Asthma</i> . 2023 Jun;60(6):1210-1220.

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania mepolizumabu z kosztami i efektami stosowania standardowej opieki medycznej. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne, lub same koszty stosowania mepolizumabu z kosztami i efektami uwzględnionej technologii opcjonalnej, tj. standardowej opieki medycznej;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (wyszukiwania nie ograniczono pod względem wskazania);
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 10.12.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	mepolizumab [Supplementary Concept]	756
#2	mepolizumab [Text Word]	1 740
#3	Nucala [Text Word]	38
#4	SB240563 [Text Word]	7
#5	SB-240563 [Text Word]	10
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1 743

#7	Economics [MeSH]	682 670
#8	Economic* [Text Word]	847 817
#9	cost [Text Word]	725 137
#10	#7 OR #8 OR #9	1 565 703
#11	#6 AND #10	104

Tab. 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 10.12.2024.

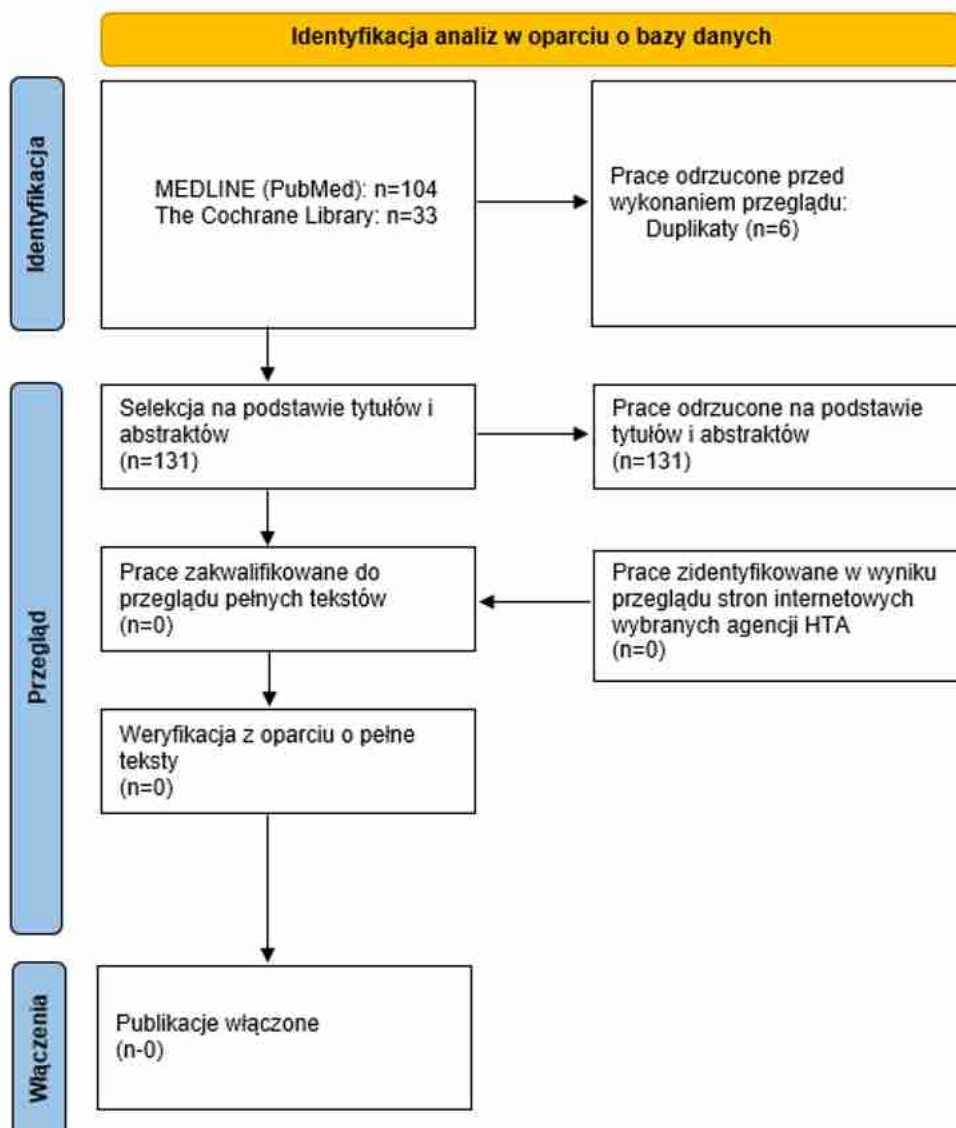
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	mepolizumab	500
#2	Nucala	26
#3	SB240563	13
#4	SB-240563	30
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	504
#6	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	20 480
#7	Economic*	44 564
#8	Cost*	111 546
#9	#6 OR #7 OR #8	130 028
#10	#5 AND #9	33

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych 131 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie odnaleziono żadnych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



Aneks 3. Zestawienie parametrów

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Konfiguracja modelu		
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna	Rozporządzenie MZ 2023, rozdział 1.5
Dyskontowanie kosztów i efektów	Brak dyskontowania ze względu na krótki horyzont, tj. horyzont poniżej 1 roku	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 0
Horyzont czasowy analizy	Rok	Wybór horyzontu obserwacji jest arbitralny i nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora, rozdział 0.
Populacja	Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.	Zgodnie z projektem programu lekowego, rozdział 1.2.
Komparator	Standard opieki (SoC)	Komparator zgodny z zapisami wnioskowanego produktu, rozdział 1.3.
Dane demograficzne		
Wiek pacjentów	Dorośli pacjenci z aktywnym zespołem hipereozynofilowym.	Wiek zgodny z zarejestrowanym wskazaniem oraz projektem programu lekowego, rozdział 1.2
Średnia waga pacjenta	72,5 kg	www.dietetykazdrowotna.pl, rozdział 2.4.2
Parametry kliniczne		
Zaostrzenia	<p>Ramię mepolizumabu: Mediana czasu zaostrzeń [dni] ■ Roczny częstość zaostrzeń ■</p> <p>Ramię SoC: Mediana czasu zaostrzeń [dni] ■ Roczna częstość zaostrzeń ■</p>	Pane 2022, Roufosse 2020, rozdział 2.2.1.
Zużycie zasobów i koszty		
Koszt preparatu Nucala® (cena za mg)	<p>W całości ponoszony przez NFZ.</p> <p>Bez RSS ■</p> <p>Z RSS ■</p>	Koszty wyznaczone na podstawie danych raportowanych w aktualnym Obwieszczeniu MZ, refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej, rozdział 2.4.1.
Koszt kwalifikacji do PL i monitorowania leczenia (roczny)	<p>W całości ponoszone przez NFZ.</p> <p>Kwalifikacja ■</p> <p>Monitorowanie ■</p>	Koszty wyznaczone na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ – 57/2023/DSOZ oraz 167/2019/DSOZ. Zakres badań zgodny z programem lekowym. rozdział 2.4.2.
Suma kosztów preparatów SoC (ceny za mg)	<p>Perspektywa NFZ 0,0000 PLN</p> <p>Perspektywa wspólna 7649,0416 PLN</p>	Koszty wyznaczone na podstawie danych raportowanych w aktualnym Obwieszczeniu MZ oraz zważone danymi sprzedażowymi NFZ (sprawozdanie za styczeń-wrzesień 2024), rozdział 2.4.3
Koszty leczenia zaostrzeń	<p>W całości ponoszone przez NFZ.</p> <p>Ramię mepolizumabu 177,89 PLN</p> <p>Ramię SoC 485,05 PLN</p>	Koszt leczenia zaostrzeń to koszt wizyty u odpowiedniego specjalisty [koszt wizyty W11 - 103/2023/DSOZ, wycena punktowa świadczeń - NFZ] przemnożony przez roczną częstość zaostrzeń [Roufosse 2020] oraz odsetek pacjentów, którzy byli w zaostrzeniu [Pane 2022], rozdział 2.4.4 2.4.4.
Odsetek pacjentów w zaostrzeniu	<p>Ramię mepolizumabu:</p> <p>Ogólne 100,00%</p> <p>Dermatologiczne 73,33%</p> <p>Pulmonologiczne 80,00%</p> <p>Laryngologiczne 86,67%</p> <p>Gastroenterologiczne 60,00%</p> <p>Neurologiczne 40,00%</p> <p>Inne 40,00%</p>	Pane 2022, rozdział 2.4.4.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
	Ramię SoC: Ogólne 91,43% Dermatologiczne 85,71% Pulmonologiczne 68,57% Laryngologiczne 60,00% Gastroenterologiczne 57,14% Neurologiczne 60,00% Inne 25,71%	
Wizyta u specjalisty	Wartość punktowa świadczenia W11 44 Świadczenia z zakresu chorób wewnętrznych 1,71 Świadczenia z zakresu dermatologii i wenerologii 1,67 Świadczenia z zakresie gruźlicy i chorób płuc 1,68 Świadczenia z zakresu otolaryngologii 1,67 Świadczenia z zakresu gastroenterologii 1,68 Świadczenia z zakresu neurologii 1,67	Zarządzenia Prezesa NFZ nr 57/2023/DSOZ, https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search , rozdział 2.4.4
Stosowane technologie	Prednizon 72,2% Inne niż GKS 21,3% Interferon α 5,2% Hydroksymocznik 7,25% Imatynib 6,35% Metotreksat 1,25% Azatiopryna 0,91% Cyklosporyna 1,25% Mepolizumab 100% (ramię mepolizumabu) 0% (ramię SoC)	Roufosse 2020, Ogbogu 2009, rozdział 2.4.2
Dzienna dawka podstawowa [mg]	Prednizon 10 Interferon α 0,0077 Hydroksymocznik 1000 Imatynib 400 Metotreksat 1,43 Azatiopryna 150 Cyklosporyna 200 Mepolizumab 10,71	Ogbogu 2009, ChPL, Roufosse 2020, rozdział 2.4.2
Dzienna dawka w zaostrzeniu [mg]	Prednizon (skumulowana dawka z całego zaostrzenia) 2131,08 Interferon α 0,02 Hydroksymocznik 2000 Imatynib 600 Metotreksat 3,57 Azatiopryna 217,5 Cyklosporyna 500 Mepolizumab 10,71	Ogbogu 2009, ChPL, Rothenberg 2018, rozdział 2.4.2
Spadek dawki prednizonu	Ramię mepolizumabu: Tygodniowy spadek dawki [mg] 2,66 Liczba tygodni potrzebna na spadek dawki od 40 mg do 10 mg 11,2782 Ramię SoC:	Rothenberg 2018, rozdział 2.4.2

Parametr	Wartość w analizie podstawowej		Źródło danych
	Tygodniowy spadek dawki [mg]	1,75	
	Liczba tygodni potrzebna na spadek dawki od 40 mg do 10 mg	17,14286	
Zużycie prednizonu	Mepolizumab+SoC	SoC	Rothenberg 2018, rozdział 2.4.2
	1 tydzień	40	40
	2 tydzień	37,34	38,25
	3 tydzień	34,68	36,5
	4 tydzień	32,02	34,75
	5 tydzień	29,36	33
	6 tydzień	26,7	31,25
	7 tydzień	24,04	29,5
	8 tydzień	21,38	27,75
	9 tydzień	18,72	26
	10 tydzień	16,06	24,25
	11 tydzień	13,4	22,5
	12 tydzień	10,74	20,75
	13 tydzień		19
	14 tydzień		17,25
	15 tydzień		15,5
	16 tydzień		13,75
	17 tydzień		12
	18 tydzień		10,25

MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów. W modelu możliwe jest porównanie mepolizumabu + SoC względem standardowej opieki (SoC).

Model zawiera arkusze podzielone na 5 głównych grup:

- arkusze wprowadzające (oznaczone kolorem białym):
 - „Start” – arkusz startowy;
 - „Wprowadzenie” – arkusz zawierający skrócony opis modelu oraz informacje odnośnie do sposobu nawigacji po całym modelu;
- arkusze zawierające dane wejściowe (oznaczone kolorem szarym):
 - „Dane kosztowe” – oszacowanie kosztów związanych z kosztem analizowanych substancji czynnych;
- arkusze HES (oznaczone kolorem żółtym):
 - „Zużycie prednizonu - HES” – arkusz z szacunkami tygodniowego spadku dawki prednizonu w zaostrzeniu oraz liczbą tygodni potrzebną do osiągnięcia dawki podstawowej;
 - „Kwal. do PL i monit.” – arkusz z szacunkami kosztów ponoszonych w związku z kwalifikacją do programu lekowego oraz monitorowaniem leczenia;
 - „Leki HES” – arkusz z szacunkami oraz kosztami leczenia;
 - „Leczenie zaostrzeń” – arkusz z szacunkami oraz kosztami leczenia zaostrzeń choroby;
 - „Koszt_efekt - HES” – arkusz z wynikami analizy podstawowej dla analizy konsekwencji kosztów;
 - „Analiza wrażliwości_HES” – arkusz z wynikiem scenariuszowej analizy wrażliwości dla analizy konsekwencji kosztów;
- arkusze pomocnicze (oznaczone kolorem granatowym):
 - „wrzesień2024” – podsumowanie danych odnośnie do liczby sprzedanych opakowań preparatów refundowanych w ramach katalogu aptecznego styczeń-wrzesień 2024;
 - „Mechanizm” – arkusz z danymi źródłowymi do list rozwijanych oraz tabelą danych do analizy wrażliwości.

W modelu uwzględniono również źródła danych wykorzystywanych w celu oszacowania parametrów wejściowych modelu. Opisano je w bezpośrednim pobliżu danych, których dotyczą.

W modelu uwzględniono scenariuszową analizę wrażliwości (uruchamianą w arkuszu „Analiza wrażliwości_HES”). Obliczenia modelu są wykonywane głównie przy użyciu procedur opracowanych w języku Visual Basic for Applications (VBA), z adnotacjami w kodzie ułatwiającymi przeglądanie. Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości umieszczono w arkuszu „Analiza wrażliwości_HES”. Czas trwania takiej analizy to około minuty.

Spis rysunków

Rys. 1. Mediana dziennej dawki prednizonu	15
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - HES.	28
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	32

Spis tabel

Tab. 1. Ceny Nucala®.	8
Tab. 2. Ceny Nucala® - z RSS.	8
Tab. 3. Mediana czasu zaostżenia i roczna częstość zaostżeń.	9
Tab. 4. Koszt preparatu Nucala.	10
Tab. 5. Koszt badań diagnostycznych wykonywanych w ramach kwalifikacji pacjentów do PL.	12
Tab. 6. Koszt monitorowania leczenia w ramach PL.	13
Tab. 7. Mediana dziennej dawki prednizonu.	15
Tab. 8. Tygodniowy spadek dawki oraz liczba tygodnia potrzebna do przejścia z 40 mg do 10 mg prednizonu.	15
Tab. 9. Dzienna dawka prednizonu w poszczególnym tygodniu w zaostżeniu.	16
Tab. 10. Odsetki pacjentów, dzienne dawki podstawowe oraz w zaostżeniu.	16
Tab. 11. Koszt preparatów SoC.	17
Tab. 12. Struktura rodzajów zaostżenia HES.	18
Tab. 13. Mediany współczynników korekcji dla poszczególnych świadczeń - HES.	18
Tab. 14. Koszt leczenia zaostżenia.	19
Tab. 15. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości - HES.	19
Tab. 16. Wyniki analizy podstawowej - (rok terapii).	21
Tab. 17. Wyniki analizy scenariuszowej - HES.	21
Tab. 18. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 10.12.2024 r.	26
Tab. 19. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 12.12.2024.	27
Tab. 20. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	28
Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 10.12.2024.	30
Tab. 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 10.12.2024.	31

Bibliografia

- AEK Nucala** Nucala® (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym. Analiza efektywności klinicznej.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD Nucala** Nucala® (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym. Analiza problemu decyzyjnego.
- Charakterystyki Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe** [http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-27_methotrexat_e_tabl_chpl_18.02.13_\(phvwp_vs_renewal\).pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-27_methotrexat_e_tabl_chpl_18.02.13_(phvwp_vs_renewal).pdf)
dostęp: 2024.12.05
- Charakterystyki Produktu Leczniczego Immunoprin** [http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-22_immunoprin_50_chpl_\(renewal\)_ost.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-22_immunoprin_50_chpl_(renewal)_ost.pdf)
dostęp: 2024.12.05
- Charakterystyki Produktu Leczniczego Nucala** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/nucala-epar-product-information_pl.pdf
dostęp: 2024.12.05
- Dane DGL** <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8708.html>
- Masumoto 2023** Masumoto, N., Oshikata, C., Nakadegawa, R. et al. Long-term mepolizumab treatment reduces relapse rates in super-responders with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 19, 40 (2023)
- NFZ świadczenia** <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search>
dostęp: 2023.09.08
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.
- Ogbogu 2009** Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, Leiferman KM, Nutman TB, Pfab F, Ring J, Rothenberg ME, Roufosse F, Sajous MH, Sheikh J, Simon D, Simon HU, Stein ML, Wardlaw A, Weller PF, Klion AD. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Dec;124(6):1319-25.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.022. PMID: 19910029; PMCID: PMC2829669.
- Pane 2020** Pane F, Lefevre G, Kwon N, Bentley JH, Yancey SW, Steinfeld J. Characterization of disease flares and impact of mepolizumab in patients with hypereosinophilic syndrome. *Front Immunol*. 2022 Aug 26;13:935996.
- Rothenberg 2018** Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, Schwartz LB, Rosenwasser LJ, Ring J, Griffin EF, Haig AE, Frewer PI, Parkin JM, Gleich GJ; Mepolizumab HES Study Group. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1215-28.
- Roufosse 2020** Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, Wardlaw AJ, Klion AD, Kirby SY, Gilson MJ, Bentley JH, Bradford ES, Yancey SW, Steinfeld J, Gleich GJ; HES Mepolizumab study group. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Dec;146(6):1397-1405. doi:

10.1016/j.jaci.2020.08.037. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32956756; PMCID: PMC9579892.

Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Uchwała RD 2021	UCHWAŁA NR 110 RADY MINISTRÓW z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
www.dietetykazdrowotna.pl	https://dietetykazdrowotna.pl/ile-wazy-przecietny-polak/ dostęp: 2023.09.08
Zarządzenia Prezesa NFZ nr 57/2023/DSOZ	Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (tekst ujednolicony)
Zarządzenie Prezesa NFZ nr 167/2019/DSOZ	Zarządzenie nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 września 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (tekst ujednolicony)