

# Mepolizumab (Nucala<sup>®</sup>) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, grudzień 2024

**Autorzy**

[REDACTED]

**Konsultacje**

[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

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

**Zamawiający**

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

**Informacje dodatkowe**

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

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>7</b>
<b>2 Metodyka.....</b>	<b>8</b>
2.1 Populacja.....	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	9
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku .....	10
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ..	12
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją .....	13
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	14
2.2 Opis modelu.....	14
2.3 Perspektywa analizy .....	15
2.4 Horyzont czasowy analizy .....	15
2.5 Analizowane koszty .....	15
2.5.1 Koszt wnioskowanego leku .....	16
2.5.2 SoC - HES .....	17
2.5.3 Koszt kwalifikacji do PL .....	17
2.5.4 Koszt monitorowania leczenia.....	20
2.5.5 Leczenie zastrzeżeń.....	22
2.6 Scenariusze analizy .....	24
2.6.1 Scenariusz istniejący.....	24
2.6.2 Scenariusze nowe .....	25
<b>3 Wyniki .....</b>	<b>27</b>
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ .....	27
3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny.....	27
3.3 Wariant minimalny .....	29
3.4 Wariant maksymalny.....	31
<b>4 Ograniczenia i dyskusja .....</b>	<b>33</b>
<b>5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń .....</b>	<b>35</b>
<b>6 Wnioski .....</b>	<b>36</b>
Spis rysunków.....	37

Spis tabel .....	38
Bibliografia .....	39

## Wykaz skrótów i akronimów

AE	analiza ekonomiczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	analiza wpływu na budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRSwNP	Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i> )
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EGPA	Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. <i>eosinophilic granulomatosis with polyangiitis</i> )
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HES	Zespół hipereozynofilowy (ang. <i>hypereosinophilic syndrome</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLN	Polski Złoty
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
SoC	standardowe postępowanie terapeutycznego (ang. <i>standard of care</i> )

# Streszczenie

## Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Nucala® (mepolizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym zespołem hipereozynofilowym.

## Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat (2025-2026). Analizę kosztów terapii lekiem Nucala® (mepolizumab) stosowanym w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym przeprowadzono na tle kosztów standardowego postępowania terapeutycznego (SoC, ang. standard of care). Pod pojęciem SoC rozumie się postępowanie oparte na prednizonie, interferonie  $\alpha$ , hydroksymoczniku, imatynibie, metotreksacie, azatioprynie oraz cyklosporynie. Żaden z wymienionych leków nie posiada refundacji we wnioskowanym wskazaniu. **Obecnie nie ma dostępnej, zarejestrowanej terapii, która odpowiadałaby na te niezaspokojone potrzeby w przypadku HES.**

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), które zostały skorygowane o odpowiednie wskaźniki pochodzące z wyselekcjonowanych opracowań naukowych. W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem leków (koszt preparatu Nucala® i koszt preparatów SoC), koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania leczenia a także koszty związane z leczeniem zaostrzeń HES. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym oszacowano obecne koszty leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których szacowano koszty terapii przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii lekowej. Poszczególne warianty scenariusza istniejącego i nowego różnią się liczbą pacjentów, u których występuje aktywny zespół hipereozynofilowy. W analizie przedstawiono wariant, w którym preparat Nucala® jest refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1167.0 w katalogu B w bezpłatnym programie lekowym. Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS).

W niniejszym streszczeniu ograniczono opis wyników do wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka, ze względu na fakt, iż dla płatnika publicznego są to najistotniejsze i najbardziej informatywne wyniki.

## Wyniki

Dla wariantu **najbardziej prawdopodobnego**, całkowite koszty refundacji terapii w populacji HES wyniosą [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [redacted] odpowiednio 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Dla wariantu **minimalnego**, całkowite koszty refundacji terapii w populacji HES wyniosą [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [redacted] odpowiednio 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Dla wariantu **maksymalnego**, całkowite koszty refundacji terapii w populacji HES wyniosą [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [redacted] odpowiednio 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna

dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

## **Wnioski**

Analiza wykazała [REDACTED] w przypadku objęcia refundacją mepolizumabu w leczeniu HES o około [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku. [REDACTED] należy rozpatrywać w kontekście, że:

- obecnie nie ma dostępnej, zarejestrowanej terapii dla HES;
- rozpatrywane jest leczenie choroby rzadkiej, które zwykle jest bardziej kosztowo-ochłonne niż w przypadku chorób występujących częściej.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Nucala® (mepolizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym zespołem hipereozynofilowym.



## 2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej.

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (patrz Rozdział 2.6.1 oraz 2.6.2).

## 2.1 Populacja

### 2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Nucala® zarejestrowany jest:

- Ciężka astma eozynofilowa

Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową

- Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)

Produkt leczniczy Nucala, wraz z kortykosteroidami donosowymi, wskazany jest jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim CRSwNP, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.

- Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)

Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA).

- Zespół hipereozynofilowy (ang. hypereosinophilic syndrome, HES)

Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym bez możliwej do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej.

**Tab. 1. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.**

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Ciężka astma eozynofilowa	[REDACTED]	AWA Benralizumab 2021, AWA Mepolizumab 2016, Uchwała Nr 8/2023/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r., program B.44

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa	██████████	AWA Dupilumab 2023
Eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń	██████████	Gus, Kanecki 2018, Sokółowska 2014, Wójcik 2019, Biedroń 2020
Zespół hipereozynofilowy	██████████	Gus, Requena 2021, Helbig 2012, Requena 2022
RAZEM	██████████	

\*liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem J32 i/lub J33 stosujących kortykosterydy do stosowania ogólnoustrojowego oraz ze sprawozdanymi co najmniej dwoma zabiegami chirurgicznymi w obrębie zatok przynosowych w danym roku sprawozdawczym (przyjęto założenie, że konieczność drugiego i kolejnych zabiegów świadczy o braku zapewnienia odpowiedniej kontroli choroby przy zastosowaniu leczenia kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabiegiem chirurgicznym).

## 2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Nucala® brzmi:

- Zespół hipereozynofilowy (ang. hypereosinophilic syndrome, HES)

Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym bez możliwej do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej.

Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku przeprowadzono w oparciu o:

- dane GUS,
- publikację Requena 2021,
- publikację Requena 2022,
- publikację Helbig 2012.

Liczebność populacji dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym oszacowano w oparciu o dane statystyczne populacji w Polsce w 2022 roku, a także wykorzystując dane na temat chorobowości oraz zapadalności z publikacji Requena 2021. W wariantcie najbardziej prawdopodobnym użyto średnich z wartości maksymalnych oraz minimalnych dla chorobowości oraz zapadalności.

**Tab. 2. Liczebności populacji dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym.**

Wariant	Liczebność populacji ≥18 lat	Chorobowość		Zapadalność	
		Częstość występowania /100 000	Liczebność populacji	Częstość występowania /100 000	Liczebność populacji
Minimalny	30 816 000	0,15	46	0,04	12
Najbardziej prawdopodobny		0,52	160	0,11	32
Makasyalny		0,89	274	0,17	52

We wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym dorośli pacjenci z zespołem hipereozynofilowym są wykluczeni, jeśli chorują na mieloidalny HES (mHES). Według publikacji Helbig 2012, jeśli wykluczmy pacjentów nie spełniających kryteria włączenia to otrzymamy [redacted] wszystkich przypadków zespołu hipereozynofilowego. Są to pacjenci z idiopatycznym oraz limfocytowym zespołem hipereozynofilowym. Do obliczeń użyto liczebności populacji z Tab. 2.

**Tab. 3. Liczebności populacji dorosłych pacjentów z idiopatycznym oraz limfocytowym zespołem hipereozynofilowym.**

Wariant	I-HES oraz L-HES	Liczebność populacji	
		Chorobowość	Zapadalność
Minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Najbardziej prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Makasyalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ostatni krok to wyliczenie, jaka liczba pacjentów jest leczona w sposób podstawowy, który obejmuje, ale nie ogranicza się do: stabilnych dawek doustnych kortykosteroidów z lub bez terapii immunosupresyjnej/cytotoksycznej. W tym celu wykorzystano dane z publikacji Requena 2022. Do obliczeń użyto liczebności populacji z Tab. 3

**Tab. 4. Liczebności populacji dorosłych pacjentów z idiopatycznym zespołem hipereozynofilowym z przynajmniej dwoma zaostrzeniami choroby w ciągu roku oraz leczonych w sposób podstawowy.**

Wariant	Przynajmniej dwa zaostrzenia w ciągu roku	Liczebność populacji	
		Chorobowość	Zapadalność
Min	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant	Przynajmniej dwa za- ostrzenia w ciągu roku	Liczebność populacji	
		Chorobowość	Zapadalność
Najbardziej prawdopo- dobny		■	■
Max		■	■

Liczebność populacji włączanej do terapii w pierwszym roku to suma liczebności populacji chorobowości i zapadalności, natomiast w drugim roku to liczebność zapadalności.

Tab. 5. Liczebność populacji włączanej do terapii.

Wariant	Liczebność populacji	
	1. rok	2. rok
Min	■	■
Najbardziej prawdopodobny	■	■
Max	■	■

Liczebność populacji docelowej w pierwszym roku równa się liczebności populacji włączanej do terapii w pierwszym roku. Liczebność populacji w drugim roku to liczba pacjentów leczonych w pierwszym roku oraz liczba pacjentów włączonych do terapii w drugim roku.

Tab. 6. Populacja docelowa.

Wariant	Liczebność populacji	
	1. rok	2. rok
Min	■	■
Najbardziej prawdopodobny	■	■
Max	■	■

### 2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych NFZ za II kwartał 2024 rok.[NFZ II/2024] Zgodnie z informacjami przedstawionym w aktualnym obwieszczeniu MZ, mepolizumab jest refundowany w Polsce w ramach jednego programu lekowego – B.44. Według danych NFZ, w II kwartale 2024 roku, mepolizumabem leczonych było 874 pacjentów. Liczebność populacji leczonej w ramach wymienionego programu lekowego podsumowano w Tab. 7.

**Tab. 7. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.**

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
B.44. LECZENIE CHORYCH Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ASTMY (ICD-10: J45, J82)	874	Sprawozdanie NFZ za II kwartał 2024

### **2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją**

Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przeprowadzono w oparciu o następujące założenia:

[Redacted text block]

Model dla populacji HES zakłada, że zgodnie z kryteriami programu lekowego pacjenci mogą przerywać leczenie (patrz Program lekowy). Prawdopodobieństwo przerywania leczenia obliczono na podstawie publikacji Roufosse 2020, w której 6 na 108 pacjentów nie kontynuowało leczenia w badaniu, co daje odsetek 5,56% pacjentów. Odsetek ten został użyty do oszacowania pacjentów, u których wystąpiła nieskuteczność lub działania niepożądane leczenia i którzy przerywali leczenie.

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w pierwszym roku równa się liczebności populacji włączonej do terapii w pierwszym roku. Liczebność populacji w drugim roku to liczba pacjentów leczonych w pierwszym roku pomniejszona o odsetek 5,56% oraz liczba pacjentów włączonych do terapii w drugim roku (liczba ta jest przybliżeniem, ponieważ model BI jest modelem dynamicznym - pacjenci wchodzi i kończą leczenie w cyklach 4-tygodniowych).

**Tab. 8. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.**

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Minimalny	■	■	Roufosse 2020
Najbardziej prawdopodobny	■	■	
Maksymalny	■	■	

## 2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.1-2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej. Liczba pacjentów stosująca wnioskowaną technologię pokazuje, ile w sumie pacjentów rocznie zostało stopniowo włączonych do leczenia, uwzględniając tych, którzy zostali z niego wykluczeni.

Tab. 9. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału
	1. rok	2. rok	
Wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana		■	Rozdział 2.1.1
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku wariant minimalny	■	■	Rozdział 2.1.2
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku wariant maksymalny	■	■	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		■	Rozdział 2.1.3
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant minimalny	■	■	Rozdział 2.1.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant maksymalny	■	■	

## 2.2 Opis modelu

Model analizy wpływu na budżet oparto na założeniach Programu lekowego, danych z publikacji oraz na założeniach i wynikach modelu analizy ekonomicznej (patrz załączona dokumentacja – analiza ekonomiczna [AE Nucala]). W modelu BIA uwzględniono 4-tygodniowy cykl analizy – właściwy horyzont modelu zamyka się w 26 cyklach, tj. 2 lata. W analizie uwzględniono koszty leków tj. koszt mepolizumabu i leczenia standardowego oraz koszty leczenia zaostżeń HES – patrz szczegółowe informacje w rozdziale 2.5.

Kalkulator BIA składa się 4 głównych arkuszy:

- „Ustawienia” – arkusz umożliwiający włączenie analizy ze schematem podziału ryzyka (RSS) oraz wybranie wariantu analizy;
- „Populacja” – arkusze z szacunkami populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia mepolizumabem + leczeniem standardowym/leczeniem standardowym;
- „Dane kosztowe” – arkusz z danymi kosztowymi;
- „Wyniki” – arkusze z wynikami analizy.

Dodatkowo kalkulator zawiera arkusze pomocnicze i obliczeniowe w tym:

- „Przejęcie rynku” – dane odnośnie do udziału w rynku analizowanych leków tj. mepolizumabu + leczenia standardowego i samego leczenia standardowego;
- „Lista” – arkusz pomocniczy zawierający definicje list rozwijanych uwzględnionych w modelu;
- „Dane DGL” – arkusz zawierający dane sprzedażowe za okres styczeń-wrzesień 2024;
- „Nucala HES/SoC HES - nowy” – obliczenia dla scenariuszy nowych;
- „Nucala HES/SoC HES - obecny” – obliczenia dla scenariuszy istniejących;
- „Leki HES” – arkusze zawierający stosowane technologie w HES;
- „Leczenie zaostrzeń” – arkusz zawierający dane dotyczące leczenia zaostrzeń HES;
- „Prawdopodobieństwo zaostrzeń” – arkusz zawierający dane o prawdopodobieństwie wystąpienia zaostrzeń w HES;
- „Zużycie prednizonu HES” – arkusze zawierające odsetek pacjentów stosujących prednizon;

## 2.3 Perspektywa analizy

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

Ze względu na zakładany sposób finansowania produktu leczniczego Nucala<sup>®</sup> (wnioskowane jest finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej w katalogu B w bezpłatnym programie lekowym) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta, dlatego nie przeprowadzono dodatkowej analizy kosztów ponoszonych przez pacjenta.

## 2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje lata: 2025 – 2026.

## 2.5 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- wnioskowanego leku;
- leków stosowanych w SoC;
- leczenia zaostrzeń HES;



- monitorowania leczenia (tylko dla leczenia w PL);
- kwalifikacji do programu lekowego.

## **2.5.1 Koszt wnioskowanego leku**

### **2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku**

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN [Ustawa refundacyjna].

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1167.0, Mepolizumab). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko mepolizumab, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy., a mepolizumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu dotychczasowych wskazań refundacyjnych mepolizumabu o leczenie dorosłych pacjentów z aktywnym zespołem hipereozynofilowym (HES).

### **2.5.1.2 Opis schematu podziału ryzyka**

### **2.5.1.3 Koszt Nucala®**

Cenę zbytu netto preparatu Nucala® przyjęto zgodnie z informacjami przedstawionymi w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 roku. Produkt leczniczy Nucala® jest obecnie refundowany w leczeniu ciężkiej postaci astmy (ICD-10: J45, J82) [Program lekowy B.44].

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 rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych preparatu Nucala® (mepolizumab) o populację dorosłych pacjentów z aktywnym zespołem hipereozynofilowym.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1167.0, Mepolizumab). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko mepolizumab, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy refundacyjnej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych przy utrzymaniu dotychczasowego poziomu finansowania.

**Tab. 10. Koszt Nucala® bez RSS.**

Lek (dawka)	Liczba tabl.	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tab. 11. Koszt Nucala® z RSS.**

Lek (dawka)	Liczba tabl.	Cena hurtowa brutto [PLN]	Poziom odpłatności
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 2.5.2 SoC - HES

Koszty preparatów SoC zostały wyzerowane, ponieważ wszystkie technologie stosowane w SoC nie są objęte refundacją we wnioskowanym wskazaniu. 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.

## 2.5.3 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. 12 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.



	Grupa badań	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych (Kod świadczenia)	Wartość punktowa	Koszt świadczenia*
██████████	██	██	██	██
██████████				██████

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

## 2.5.4 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. 13. 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	■	■	■	■
<b>Roczny koszt monitorowania leczenia***</b>				■

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

Ze względu na brak danych, przyjęto, że koszty monitorowania pacjentów poza programem lekowym są identyczne z tymi w programie lekowym (kategorie kosztowe wykorzystane w szacunku ryczałtu monitorowania w programie lekowym są charakterystyczne dla choroby a nie dla wnioskowanego leku).

## 2.5.5 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. 14. 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. 15.

Tab. 15. Mediany współczynników korekcji dla poszczególnych świadczeń.

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

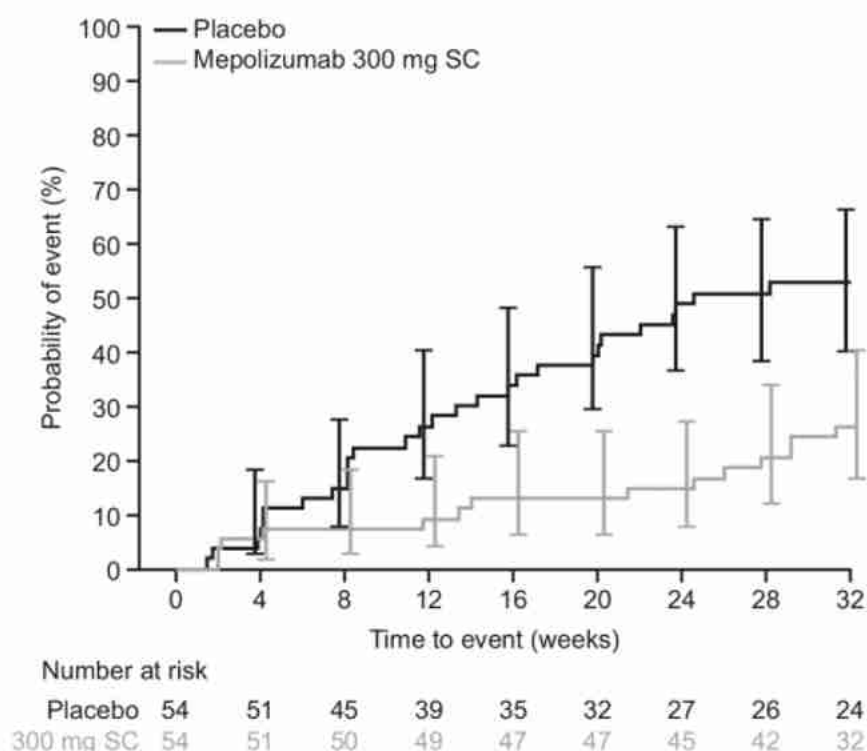
W zależności od rodzaju zaostrzenia, koszt leczenia zaostrzenia to koszt wizyty u danego specjalisty [koszt wizyty W11 - 57/2023/DSOZ, wycena punktowa świadczeń - NFZ] przemnożony przez roczną częstość zaostrzeń [Roufosse 2020] oraz odsetek pacjentów z danym rodzajem zaostrzenia [Pane 2022].

Tab. 16. Koszt leczenia zaostrzenia HES.

Rodzaj zaostrzeń	Koszt	
	Mepolizumab + SoC	SoC
Ogólne	75,24	68,79
Dermatologiczne	53,89	62,98
Pulmonologiczne	59,14	50,69
Laryngologiczne	63,68	44,09
Gastroenterologiczne	44,35	42,24
Neurologiczne	29,39	44,09
Inne	30,10	19,35
<b>Razem</b>	<b>355,78</b>	<b>332,23</b>

Na podstawie wykresu z badania Roufosse 2020 - patrz Rys. 1 (odczytano za pomocą programu WebPlotDigitizer) oraz prognozie liniowej po 32. tygodniu, wyznaczono odsetek skumulowanego wystąpienia pierwszego zaostrzenia. Następnie oszacowano odsetek pacjentów z pierwszym zaostrzeniem w każdym cyklu.

Rys. 1. Skumulowane wystąpienia pierwszego zaostrzenia HES - ramię mepolizumab + SoC.





Tab. 17. Odsetek pacjentów z pierwszym zaostrzeniem w każdym cyklu.

	Ty- dzień	Skumulowane wystąpienie pierwszego zaostrze- nia	Wystąpienie 1 zaostrze- nia
Pierwszy rok	4	6%	6%
	8	7%	1%
	12	10%	2%
	16	12%	3%
	20	14%	2%
	24	16%	2%
	28	22%	6%
	32	23%	1%
	36	26%	3%
	40	28%	3%
	44	31%	3%
	48	34%	3%
	52	36%	3%
	Drugi rok	56	39%
60		42%	3%
64		44%	3%
68		47%	3%
72		50%	3%
76		52%	3%
80		55%	3%
84		58%	3%
88		61%	3%
92		63%	3%
96		66%	3%
100		69%	3%
104		71%	3%

## 2.6 Scenariusze analizy

### 2.6.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu istniejącym założono, że we wnioskowanej populacji nie jest refundowane leczenie preparatem Nucala<sup>®</sup>, a jedynie stosowana jest SoC.

W scenariuszu istniejącym uwzględniono liczebność populacji docelowej, której szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 2.1.2.

**Tab. 18. Zestawienie założeń scenariusza obecnego analizy.**

Zmienna testowana	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie zmienności
Liczebność populacji docelowej	████████	████████	████████	Patrz rozdział 2.1.2
Liczebność populacji stosującej Nucala <sup>®</sup>	████████	████████	████████	Brak dostępu do leczenia

## 2.6.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

Scenariusz nowy zdefiniowano w niniejszej analizie jako wprowadzenie preparatu Nucala<sup>®</sup> do refundacji.

W scenariuszu nowym uwzględniono zmienność parametru:

- liczebność populacji stosującej Nucala<sup>®</sup>.

Powyższy parametr posłużył do zdefiniowania trzech wariantów scenariusza nowego: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego – patrz Tab. 19. Uzasadnienie zakresu zmienności testowanych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach (rozdział 2.1.2 i 2.1.4).

**Tab. 19. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.**

Zmienna testowana	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie zmienności
Liczebność populacji docelowej	████████	████████	████████	Patrz rozdział 2.1.2

Liczebność populacji stosującej Nucała®	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████	Patrz rozdział 2.1.4
---	------------------	------------------	------------------	----------------------

## 3 Wyniki

### 3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów z aktywnym zespołem hipereozynofilowym są zbliżone do kosztów obliczonych dla 2-go roku scenariusza istniejącego i wynoszą od około [REDACTED]. W ramach scenariuszy istniejących, uwzględniono, że pacjenci stosują prednizon, interferon  $\alpha$ , hydroksymocznik, imatynib, metotreksat, azatioprynę oraz cyklosporynę. Koszt preparatów SoC jest wyzerowany, ponieważ wszystkie technologie stosowane w SoC nie są objęte refundacją we wnioskowanym wskazaniu.

Koszt refundacji terapii lekiem Nucala<sup>®</sup> (mepolizumab) we wnioskowanym wskazaniu wynosi 0 PLN.

### 3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny

Dla wariantu analizy bez uwzględnienia RSS, całkowite koszty refundacji terapii w populacji HES wyniosą [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [REDACTED] odpowiednio 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Dla wariantu analizy z uwzględnieniem RSS, całkowite koszty refundacji terapii w populacji HES wyniosą [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [REDACTED] odpowiednio 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.

Kategoria kosztów	Nucala <sup>®</sup>		SoC		SUMA	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Bez RSS						
Scenariusz istniejący						
Koszt preparatu Nucala	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt preparatów SoC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie zaostreń	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt kwalifikacji do leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztów	Nucala®		SoC		SUMA	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Koszt monitorowania leczenia	■	■	■	■	■	■
<b>Łączny koszt w danym roku analizy</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszt preparatu Nucala	■	■	■	■	■	■
Koszt preparatów SoC	■	■	■	■	■	■
Leczenie zaostrzeń	■	■	■	■	■	■
Koszt kwalifikacji do leczenia	■	■	■	■	■	■
Koszt monitorowania leczenia	■	■	■	■	■	■
<b>Łączny koszt w danym roku analizy</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Zmiana kosztów</b>						
Koszt preparatu Nucala	■	■	■	■	■	■
Koszt preparatów SoC	■	■	■	■	■	■
Leczenie zaostrzeń	■	■	■	■	■	■
Koszt kwalifikacji do leczenia	■	■	■	■	■	■
Koszt monitorowania leczenia	■	■	■	■	■	■
<b>Łączny koszt w danym roku analizy</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Z RSS</b>						
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszt preparatu Nucala	■	■	■	■	■	■
Koszt preparatów SoC	■	■	■	■	■	■
Leczenie zaostrzeń	■	■	■	■	■	■
Koszt kwalifikacji do leczenia	■	■	■	■	■	■
Koszt monitorowania leczenia	■	■	■	■	■	■
<b>Łączny koszt w danym roku analizy</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszt preparatu Nucala	■	■	■	■	■	■
Koszt preparatów SoC	■	■	■	■	■	■
Leczenie zaostrzeń	■	■	■	■	■	■
Koszt kwalifikacji do leczenia	■	■	■	■	■	■
Koszt monitorowania leczenia	■	■	■	■	■	■
<b>Łączny koszt w danym roku analizy</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Zmiana kosztów</b>						
Koszt preparatu Nucala	■	■	■	■	■	■
Koszt preparatów SoC	■	■	■	■	■	■
Leczenie zaostrzeń	■	■	■	■	■	■
Koszt kwalifikacji do leczenia	■	■	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Nucala®		SoC		SUMA	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Koszt monitorowania leczenia	■	■	■	■	■	■
<b>Łączny koszt w danym roku analizy</b>	■	■	■	■	■	■

SoC - standardowe postępowanie terapeutycznego (ang. *standard of care*); RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)

### 3.3 Wariant minimalny

Dla wariantu analizy bez uwzględnienia RSS, całkowite koszty refundacji terapii w populacji HES wyniosą ■ odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii ■ odpowiednio 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ■ odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Dla wariantu analizy z uwzględnieniem RSS, całkowite koszty refundacji terapii w populacji HES wyniosą ■ odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii ■ odpowiednio 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ■ odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 21.

**Tab. 21. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.**

Kategoria kosztów	Nucala®		SoC		SUMA	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
<b>Bez RSS</b>						
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszt preparatu Nucala	■	■	■	■	■	■
Koszt preparatów SoC	■	■	■	■	■	■
Leczenie zastrzeżeń	■	■	■	■	■	■
Koszt kwalifikacji do leczenia	■	■	■	■	■	■
Koszt monitorowania leczenia	■	■	■	■	■	■
<b>Łączny koszt w danym roku analizy</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszt preparatu Nucala	■	■	■	■	■	■
Koszt preparatów SoC	■	■	■	■	■	■
Leczenie zastrzeżeń	■	■	■	■	■	■
Koszt kwalifikacji do leczenia	■	■	■	■	■	■
Koszt monitorowania leczenia	■	■	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Nucala®		SoC		SUMA	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Łączny koszt w danym roku analizy	■	■	■	■	■	■
<b>Zmiana kosztów</b>						
Koszt preparatu Nucala	■	■	■	■	■	■
Koszt preparatów SoC	■	■	■	■	■	■
Leczenie zaostrzeń	■	■	■	■	■	■
Koszt kwalifikacji do leczenia	■	■	■	■	■	■
Koszt monitorowania leczenia	■	■	■	■	■	■
Łączny koszt w danym roku analizy	■	■	■	■	■	■
<b>Z RSS</b>						
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszt preparatu Nucala	■	■	■	■	■	■
Koszt preparatów SoC	■	■	■	■	■	■
Leczenie zaostrzeń	■	■	■	■	■	■
Koszt kwalifikacji do leczenia	■	■	■	■	■	■
Koszt monitorowania leczenia	■	■	■	■	■	■
Łączny koszt w danym roku analizy	■	■	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszt preparatu Nucala	■	■	■	■	■	■
Koszt preparatów SoC	■	■	■	■	■	■
Leczenie zaostrzeń	■	■	■	■	■	■
Koszt kwalifikacji do leczenia	■	■	■	■	■	■
Koszt monitorowania leczenia	■	■	■	■	■	■
Łączny koszt w danym roku analizy	■	■	■	■	■	■
<b>Zmiana kosztów</b>						
Koszt preparatu Nucala	■	■	■	■	■	■
Koszt preparatów SoC	■	■	■	■	■	■
Leczenie zaostrzeń	■	■	■	■	■	■
Koszt kwalifikacji do leczenia	■	■	■	■	■	■
Koszt monitorowania leczenia	■	■	■	■	■	■
Łączny koszt w danym roku analizy	■	■	■	■	■	■

SoC - standardowe postępowanie terapeutycznego (ang. *standard of care*); RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)

### 3.4 Wariant maksymalny

Dla wariantu analizy bez uwzględnienia RSS, całkowite koszty refundacji terapii w populacji HES wyniosą [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [redacted] odpowiednio 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie [redacted] [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Dla wariantu analizy z uwzględnieniem RSS, całkowite koszty refundacji terapii w populacji HES wyniosą [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [redacted] odpowiednio 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie [redacted] [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 22.

**Tab. 22. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.**

Kategoria kosztów	Nucala®		SoC		SUMA	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
<b>Bez RSS</b>						
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszt preparatu Nucala	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt preparatów SoC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leczenie zastrzeżeń	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kwalifikacji do leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Łączny koszt w danym roku analizy</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszt preparatu Nucala	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt preparatów SoC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leczenie zastrzeżeń	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kwalifikacji do leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Łączny koszt w danym roku analizy</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Zmiana kosztów</b>						
Koszt preparatu Nucala	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt preparatów SoC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leczenie zastrzeżeń	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kwalifikacji do leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Kategoria kosztów	Nucala®		SoC		SUMA	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Łączny koszt w danym roku analizy						
<b>Z RSS</b>						
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszt preparatu Nucala						
Koszt preparatów SoC						
Leczenie zaostżeń						
Koszt kwalifikacji do leczenia						
Koszt monitorowania leczenia						
Łączny koszt w danym roku analizy						
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszt preparatu Nucala						
Koszt preparatów SoC						
Leczenie zaostżeń						
Koszt kwalifikacji do leczenia						
Koszt monitorowania leczenia						
Łączny koszt w danym roku analizy						
<b>Zmiana kosztów</b>						
Koszt preparatu Nucala						
Koszt preparatów SoC						
Leczenie zaostżeń						
Koszt kwalifikacji do leczenia						
Koszt monitorowania leczenia						
Łączny koszt w danym roku analizy						

SoC - standardowe postępowanie terapeutyczne (ang. *standard of care*); RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)

## 4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją preparatu Nucala® w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym zespołem hipereozynofilowym. Analizę kosztów terapii lekiem Nucala® przeprowadzono na tle kosztów standardowego postępowania terapeutycznego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat. W analizie uwzględniono koszty wnioskowanego leku, preparatów SoC, kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania leczenia oraz leczenia zaostrzeń HES. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), które zostały skorygowane o odpowiednie wskaźniki pochodzące z wyselekcjonowanych opracowań naukowych. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym oszacowano obecne koszty leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których szacowano koszty terapii przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii lekowej. Poszczególne warianty scenariusza istniejącego i nowego różnią się liczbą pacjentów, u których występuje aktywny zespół hipereozynofilowy. W analizie przedstawiono wariant, w którym preparat Nucala® jest refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1167.0 w katalogu B w bezpłatnym programie lekowym. Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS).

Dla wariantu **najbardziej prawdopodobnego**, [REDACTED] odpowiednio w I i II. roku analizy.

Dla wariantu **minimalnego**, [REDACTED] odpowiednio w I i 2. roku analizy.

Dla wariantu **maksymalnego**, [REDACTED] odpowiednio w I i 2. roku analizy.

W zakresie ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Niepewność dotycząca liczebności populacji włączanej do terapii wnioskowaną technologią medyczną. Dane dotyczące liczby pacjentów leczonych preparatem Nucala® pochodzą z danych literaturowych. Niepewności odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną technologią testowano w wariantach minimalnym oraz maksymalnym.
- Niepewności dotyczące rzeczywistego stosowania preparatów - w analizie przyjęto skrajne założenie, że wszyscy pacjenci kwalifikowani do leczenia, będą je stosowali. Założenie to jest uzasadnione tym, że HES jest chorobą rzadką.

- Ze względu na brak odsetek pacjentów z wystąpieniem zaostrzeń choroby przez okres przynajmniej 3 miesiące w obserwacji 12-miesięcznej, założono stałą wartość 5,56% pacjentów w cyklu, którzy zostają wyłączeni z programu. Odsetek odpowiada liczbie pacjentów, którzy przegrali leczenie w badaniu Roufosse 2020.
- Ze względu na brak wiarygodnych danych w analizie pominięto koszty monitorowania leczenia w grupie SoC (założenie konserwatywne, które prawdopodobnie zawyża realny wpływ na budżet związany z refundacją mepolizumabu w HES). Nie mniej koszt monitorowania stanowią, stosunkowo niewielką część kosztów całkowitych (po stronie mepolizumabu to około 0,7%).

## **5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń**

Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń.

## 6 Wnioski

W zespole hipereozynofilowym analiza wykazała, że z uwzględnieniem RSS, pozytywna decyzja refundacji w ramach grupy limitowej 1167.0 dla preparatu Nucala® będzie wiązać się [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

[REDAKTOWANE] należy rozpatrywać w kontekście, że:

- obecnie nie ma dostępnej, zarejestrowanej terapii dla HES;
- rozpatrywane jest leczenie choroby rzadkiej, które zwykle jest bardziej kosztowo-  
chłonne niż w przypadku chorób występujących częściej.

## Spis rysunków

Rys. 1. Skumulowane wystąpienia pierwszego zaostrzenia HES - ramię mepolizumab + SoC. ....	23
--	----

## Spis tabel

Tab. 1. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	9
Tab. 2. Liczebności populacji dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym. ....	11
Tab. 3. Liczebności populacji dorosłych pacjentów z idiopatycznym oraz limfocytowym zespołem hipereozynofilowym. ....	11
Tab. 4. Liczebności populacji dorosłych pacjentów z idiopatycznym zespołem hipereozynofilowym z przynajmniej dwoma zaostrzeniami choroby w ciągu roku oraz leczonych w sposób podstawowy.....	11
Tab. 5. Liczebność populacji włączanej do terapii. ....	12
Tab. 6. Populacja docelowa. ....	12
Tab. 7. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. ....	13
Tab. 8. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją. ....	13
Tab. 9. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	14
Tab. 10. Koszt Nucala® bez RSS.....	17
Tab. 11. Koszt Nucala® z RSS. ....	17
Tab. 12. Koszt badań diagnostycznych wykonywanych w ramach kwalifikacji pacjentów do PL. ....	19
Tab. 13. Koszt monitorowania leczenia w ramach PL.....	21
Tab. 14. Struktura rodzajów zaostrzenia HES. ....	22
Tab. 15. Mediany współczynników korekcji dla poszczególnych świadczeń. ....	22
Tab. 16. Koszt leczenia zaostrzenia HES. ....	23
Tab. 17. Odsetek pacjentów z pierwszym zaostrzeniem w każdym cyklu. ....	24
Tab. 18. Zestawienie założeń scenariusza obecnego analizy. ....	25
Tab. 19. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego. ....	25
Tab. 20. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego. ....	27
Tab. 21. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.....	29
Tab. 22. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego. ....	31

## Bibliografia

- AE Nucala** Nucala<sup>®</sup> (mepolizumab) w leczeniu zespołu hipereozynofilowego. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2024.
- AWA Benralizumab 2021** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Fasenna<sup>®</sup> (benralizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J82)”. Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Warszawa, 2021. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/026/AWA/26\\_AWA\\_OT.4231.2.2021\\_Fasenna\\_2021.04.02\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/026/AWA/26_AWA_OT.4231.2.2021_Fasenna_2021.04.02_BIP.pdf), dostęp online: 2023.09.25.
- AWA Dupilumab 2023** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Dupixent<sup>®</sup> (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)”. Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Warszawa, 2023. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/065/AWA/2023%2008%2031%20OT%20AWA%20Dupixent%20BIP%204572\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/065/AWA/2023%2008%2031%20OT%20AWA%20Dupixent%20BIP%204572_REOPTR.pdf), dostęp online: 2023.09.25.
- AWA Mepolizumab 2016** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Nucala<sup>®</sup> (mepolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J82)”. Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Warszawa, 2016. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/192/AWA/192\\_AWA\\_OT.4351.31.2016\\_Nucala\\_16.11.18.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/192/AWA/192_AWA_OT.4351.31.2016_Nucala_16.11.18.pdf), dostęp online: 2023.09.25.
- Biedroń 2020** Biedroń G, Włodarczyk A, Wawrzycka-Adamczyk K, Wójcik K, Sznajd J, Zdrojewski Z, Masiak A, Czuszyńska Z, Majdan M, Jeleniewicz R, Klinger M, Jakuszek K, Rowaiye OO, Brzosko M, Brzosko I, Dębska-Ślizień A, Storoniak H, Tlustochowicz W, Kur-Zalewska J, Wisłowska M, Madej M, Hawrot-Kawecka A, Głuszko P, Kucharz EJ, Musiał J, Szczeklik W. Treatment and its side effects in ANCA-associated vasculitides - Study based on POLVAS registry data. *Adv Med Sci.* 2020 Mar;65(1):156-162.
- ChPL Arechin** <https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Arechin%20Charakterystyka%20Produktu%20Leczniczego.pdf>  
dostęp: 2023.09.25
- ChPL 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: 2023.09.25
- ChPL 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: 2023.09.25
- ChPL Mycophenolate mofetil ALKEM** [http://chpl.com.pl/data\\_files/2010-11-17\\_9\\_11\\_10\\_\\_nycophenolate\\_mofetil\\_alkem\\_spc\\_pl\\_500\\_mg\\_clean.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2010-11-17_9_11_10__nycophenolate_mofetil_alkem_spc_pl_500_mg_clean.pdf)  
dostęp: 2023.09.25
- ChPL Nucala** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nucala<sup>®</sup>; dostęp online na stronie: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_pl.pdf)
- Dietetyka zdrowotna** [www.dietetykazdrowotna.pl](http://www.dietetykazdrowotna.pl) <https://dietetykazdrowotna.pl/ile-wazy-przecietny-polak/>  
dostęp: 2023.09.26



<b>GABI 2017b</b>	Dostęp online: <a href="http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2017-update.html">http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2017-update.html</a>
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny. <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-grudnia,6,34.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-grudnia,6,34.html</a> dostęp: 2023.09.25
<b>Helbig 2012</b>	Helbig G, Soja A, Bartkowska-Chrobok A, Kyrzcz-Krzemień S. Chronic eosinophilic leukemia-not otherwise specified has a poor prognosis with unresponsiveness to conventional treatment and high risk of acute transformation. <i>Am J Hematol.</i> 2012 Jun;87(6):643-5.
<b>Kanecki 2018</b>	Kanecki K, Nitsch-Osuch A, Gorynski P, Tarka P, Bogdan M, Tyszko P. Epidemiology of Granulomatosis with Polyangiitis in Poland, 2011-2015. <i>Adv Exp Med Biol.</i> 2018;1116:131-138.
<b>NFZ II/2024</b>	Uchwała Nr 29/2024/IV
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 październik 2024 r.
<b>Ogbogu 2009</b>	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. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2009 Dec;124(6):1319-25.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.022. PMID: 19910029; PMCID: PMC2829669.
<b>Pane 2020</b>	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. <i>Front Immunol.</i> 2022 Aug 26;13:935996.
<b>Raport NFZ</b>	Raport refundacyjny styczeń-czerwiec2023r.; dostęp online: <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8462.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8462.html</a>
<b>Requena 2021</b>	Requena G, Logie J, Gibbons DC, Steinfeld J, Van Dyke MK. The increasing incidence and prevalence of hypereosinophilic syndrome in the United Kingdom. <i>Immun Inflamm Dis.</i> 2021 Dec;9(4):1447-1451.
<b>Requena 2022</b>	Requena G, van den Bosch J, Akuthota P, Kovalszki A, Steinfeld J, Kwon N, Van Dyke MK. Clinical Profile and Treatment in Hypereosinophilic Syndrome Variants: A Pragmatic Review. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2022 Aug;10(8):2125-2134.
<b>Rothenberg 2018</b>	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. <i>N Engl J Med.</i> 2008 Mar 20;358(12):1215-28.
<b>Roufosse 2020</b>	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. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2020 Dec;146(6):1397-1405.
<b>Rozporządzenie MZ 2021</b>	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego,

wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- 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).
- Vultaggio 2020** Vultaggio A, Nencini F, Bormioli S, Vivarelli E, Dies L, Rossi O, Parronchi P, Maggi E, Matucci A. Low-Dose Mepolizumab Effectiveness in Patients Suffering From Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2020 Sep;12(5):885-893. doi: 10.4168/aaair.2020.12.5.885. PMID: 32638567; PMCID: PMC7346991.
- Wójcik 2019** Wójcik K, Wawrzycka-Adamczyk K, Włodarczyk A, Sznajd J, Zdrojewski Z, Masiak A, Czuszyńska Z, Majdan M, Jeleniewicz R, Klinger M, Jakuszko K, Rowaiye O, Brzosko M, Milchert M, Dębska-Ślizień A, Storoniak H, Tłustochowicz W, Kur-Zalewska J, Wisłowska M, Madej M, Hawrot-Kawecka A, Głuszko P, Kucharz E, Musiał J. Clinical characteristics of Polish patients with ANCA-associated vasculitides-retrospective analysis of POLVAS registry. *Clin Rheumatol.* 2019 Sep;38(9):2553-2563.
- 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)