

Instytut Arcana



Kraków 2012



Instytut Arcana

**Analiza ekonomiczna cysteaminy
(preparat Cystagon®) w leczeniu
potwierdzonej cystynozy nefropatycznej
u pacjentów z postacią wczesno-dziecięcą**





Instytut Arcana

© [REDACTED]

Raport wykonano na zlecenie firmy
Orphan Europe



SPIS TREŚCI

1.	LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	7
2.	LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W AKTUALIZACJĘ RAPORTU HTA	8
3.	STRESZCZENIE	9
4.	ANALIZA KOSZTY-EFEKTYWNOŚĆ CYSTEAMINY W LECZENIU WCZESNO-DZIECIĘCEJ POSTACI CYSTYNOZY	12
4.1.	Metodyka	12
4.1.1.	Cel analizy	12
4.1.2.	Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	12
4.1.3.	Zdefiniowanie strategii analitycznej	14
4.1.4.	Perspektywa	16
4.1.5.	Horyzont czasowy	17
4.1.6.	Dyskontowanie	17
4.1.7.	Technika analityczna	17
4.2.	Model decyzyjny	19
4.2.1.	Opis modelu	19
4.2.2.	Charakterystyka populacji	24
4.2.3.	Prawdopodobieństwa przejść w modelu	29
4.2.3.1.	Czas do wystąpienia krańcowej niewydolności nerek	31
4.2.3.2.	Czas oczekiwania na przeszczepienie nerki	32
4.2.3.3.	Przeżycie przeszczepu	32
4.2.3.4.	Śmiertelność przed wystąpieniem krańcowej niewydolności nerek	35
4.2.3.5.	Śmiertelność pacjentów dializowanych	37
4.2.3.6.	Śmiertelność pacjentów po transplantacji	38
4.2.4.	Pozostałe parametry modelu	40
4.2.4.1.	Rodzaje dializoterapii	40
4.2.4.2.	Dawcy przeszczepu nerki	41
4.2.4.3.	Compliance	41
4.2.4.4.	Ostre odrzucanie przeszczepu	42
4.2.4.5.	Niedoczynność tarczycy	42
4.2.4.6.	Działania niepożądane	44
4.3.	Analiza kosztów	45
4.3.1.	Koszty terapii cysteaminą	46
4.3.2.	Koszty terapii obejmującej wyłącznie leczenie zachowawcze i objawowe	49
4.3.3.	Koszty monitorowania leczenia cystynozy	50
4.3.3.1.	Koszty kwalifikacji, weryfikacji oraz monitorowania leczenia cysteaminą	50
4.3.3.2.	Koszty wizyt specjalistycznych w grupie chorych nie leczonych cysteaminą	52
4.3.4.	Koszty leczenia nerkozastępczego	55
4.3.4.1.	Koszty dializoterapii	56
4.3.4.2.	Koszty związane z transplantacją nerki	58
4.3.4.3.	Koszty leczenia immunosupresyjnego po transplantacji nerki	62
4.3.5.	Koszty leczenia niedoczynności tarczycy	67
4.3.6.	Koszt leczenia działań niepożądanych związanych z cysteaminą	68
4.4.	Zestawienie parametrów modelu	69



4.5.	Parametry testowane w analizie wrażliwości.....	72
4.6.	Zestawienie kosztów i konsekwencji	74
4.7.	Wyniki analizy koszty-efektywność: perspektywa wspólna	76
4.7.1.	Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia	76
4.7.2.	Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia	78
4.7.3.	Analiza wrażliwości	80
4.7.3.1.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	80
4.7.3.2.	Dwukierunkowa analiza wrażliwości.....	86
4.7.3.3.	Analiza scenariuszy skrajnych	88
4.8.	Wyniki analizy koszty-efektywność: perspektywa NFZ.....	89
4.8.1.	Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia	89
4.8.2.	Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia	91
4.8.3.	Analiza wrażliwości	93
4.8.3.1.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	93
4.8.3.2.	Dwukierunkowa analiza wrażliwości.....	99
4.8.3.3.	Analiza scenariuszy skrajnych	101
4.9.	Analiza progowa.....	102
5.	PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	107
6.	OGRANICZENIA ANALIZY.....	109
7.	DYSKUSJA WYNIKÓW I WNIOSKI KOŃCOWE	111
8.	ANALIZA SKUTKÓW FINANSOWYCH REFUNDACJI PREPARATU CYSTAGON® W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO LECZENIA CYSTYNOZY NEFROPATYCZNEJ....	115
8.1.	Cel analizy	115
8.2.	Metodyka i założenia analizy	115
8.2.1.	Perspektywa analizy	116
8.2.2.	Horyzont czasowy	116
8.2.3.	Dyskontowanie.....	116
8.3.	Oszacowanie populacji docelowej	117
8.4.	Rezygnacja z leczenia	120
8.5.	Śmiertelność	121
8.6.	Dane kosztowe	121
8.6.1.	Wielkość dawki dziennej cysteaminy.....	123
8.6.2.	Założenia dotyczące grupy limitowej i podstawy limitu	124
8.6.3.	Kalkulacja kosztów jednostkowych i całkowitych występujących w analizie wpływu na budżet.....	127
8.7.	Udziały w rynku	129
8.8.	Porównywane scenariusze	129
8.8.1.	Scenariusz istniejący	130
8.8.2.	Scenariusz „nowy”	130
8.9.	Wyniki analizy wpływu na budżet	131
8.9.1.	Zużycie zasobów	132
8.9.2.	Wydatki budżetu NFZ	133
8.9.3.	Analiza wrażliwości	137



8.9.3.1.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	137
8.9.3.2.	Analiza scenariuszy skrajnych	140
8.9.4.	Perspektywa pacjenta	143
9.	WPŁYW NA ORGANIZACJĘ ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH.....	144
10.	ASPEKTY SPOŁECZNE I ETYCZNE.....	145
11.	WNIOSKI Z ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OPIEKI ZDROWOTNEJ	147
12.	INDEKS SKRÓTÓW	148
13.	ZAŁĄCZNIK 1.....	149
14.	ZAŁĄCZNIK 2.....	152
15.	ZAŁĄCZNIK 3.....	157
16.	ZAŁĄCZNIK 4.....	158
17.	PIŚMIENNICTWO	161
18.	SPIS TABEL.....	166
19.	SPIS RYSUNKÓW.....	170



1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

■	██████████	██████	██████
■	██████████	██████	████████████████████
■	██████████	██████	████████████████████
■	██████████████████	██████	████████████████████ ██████████
■	██████████	██████	████████████████████ ██████████
■	██████████████████	██████████	████████████████████

Dane kontaktowe:

██████████
██████████████████
██████████



2. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W AKTUALIZACJĘ RAPORTU HTA

■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]

Aktualizację raportu przeprowadzono w okresie lipiec wrzesień 2012 r.



3. STRESZCZENIE

Cel

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy typu koszty-efektywność leczenia wczesno-dziecięcej postaci cystynozy produktem leczniczym Cystagon®, zawierającym substancję czynną – cysteaminę, w odniesieniu do grupy kontrolnej obejmującej chorych, u których wdrożono leczenie obejmujące wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe.

Ponadto przeprowadzono analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji preparatu Cystagon® w leczeniu cystynozy w ramach programu lekowego.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Orphan Europe*.

Metodyka

Ocenę opłacalności leczenia cystynozy nefropatycznej z zastosowaniem cysteaminy (preparat Cystagon®) wykonano w ramach analizy typu koszty-efektywność (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*).

W celu przeprowadzenia analizy, posłużono się modelem Markowa skonstruowanym w programie *TreeAge Pro 2009*. Model zestawia koszty oraz efekty zdrowotne dla zdefiniowanej poniżej interwencji oraz komparatora.

W analizie rozważono leczenie cysteaminą w dawce 1,30 g/m²/dobę (dla pacjentów w wieku powyżej 12 lat i o masie ciała powyżej 50 kg 2 g/dobę) w porównaniu ze stosowaniem terapii obejmującej leczenie zachowawcze i objawowe.

W analizie rozpatrywano dwie grupy chorych, ze względu na wiek rozpoczęcia leczenia cysteaminą:

- Osoby, które rozpoczęły terapię przed ukończeniem 2 roku życia,
- Osoby, które rozpoczęły terapię po ukończeniu 2 roku życia.

Dane o skuteczności klinicznej leczenia cysteaminą pochodzą z obserwacyjnych badań klinicznych opisanych w wykonanym uprzednio „*Jakościowym przeglądzie badań z użyciem cysteaminy w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesno-dziecięcą*”. Podstawowe źródło danych o skuteczności leczenia z zastosowaniem cysteaminy, jako uzupełnienia leczenia zachowawczego i objawowego stanowiło badanie

obserwacyjne *Markello 1993* (określono w nim średni przewidywany czas do wystąpienia krańcowej niewydolności nerek u pacjentów z cystynozą w zależności od przebiegu leczenia choroby).

Ponadto dodatkowe informacje niezbędne do wykorzystania w analizie zaczerpnięto z odnalezionych badań obserwacyjnych, polskiej i zagranicznej literatury medycznej, rejestrów *Poltransplantu* i *US Renal Data System*, materiałów dostarczonych przez producenta leku Cystagon®, a także opinii ekspertów.

Analizę CEA przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatników za usługi zdrowotne (budżet NFZ + pacjent) oraz dodatkowo z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ).

Koszty oraz zużycie zasobów zostało oszacowane na podstawie następujących źródeł:

- Aktualnych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia,
- Informacji o zawartych umowach przez Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2012 roku,
- Informacji uzyskanych od producenta leku (koszt preparatu Cystagon®),
- Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. (koszty pozostałych refundowanych leków),



- Portalu internetowego zamieszczającego aktualne informacje dotyczące cen substancji leczniczych: Indeksu leków portalu Medycyna Praktyczna (koszt nier refundowanych preparatów),
- Wytycznych i zaleceń WHO (Światowa Organizacja Zdrowia),
- Dostępnych publikacji medycznych oraz opinii eksperta klinicznego (uzyskanej w drodze konsultacji pisemnych).

Horyzont czasowy analizy obejmował okres od pierwszego bądź czwartego (w zależności od czasu rozpoczęcia terapii cysteaminą) do pięćdziesiątego roku życia (wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, obecnie najstarsi żyjący pacjenci z cystynozą osiągają piątą dekadę życia).

Jako główną miarę efektu zdrowotnego w analizie kosztów efektywności cysteaminy w porównaniu z terapią obejmującą wyłącznie leczenie zachowawcze i objawowe, przyjęto zyskane lata życia (LYG, ang. *Life-Years Gained*). Dodatkowo, jako jednostkę efektu rozważono zyskane lata życia do wystąpienia krańcowej niewydolności nerek. Przeprowadzono analizę wrażliwości wraz z analizą scenariuszy skrajnych.

W analizie wpływu na budżet oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji leczenia preparatem Cystagon® chorych z cystynozą, w ramach programu lekowego w horyzoncie pierwszych pięciu lat od wprowadzenia programu. Obliczenia przeprowadzono w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft® Office Excel*. W analizie obliczono całkowite koszty płatnika w kolejnych pięciu latach programu oraz wydatki inkrementalne wynikające z zastąpienia leczenia zachowawczego i objawowego terapią cysteaminą.

W przeprowadzonej analizie porównywano koszty dwóch scenariuszy: „Istniejącego” tj. braku refundacji preparatu Cystagon® w cystynozie nefropatycznej oraz „nowego”, po wprowadzeniu refundacji cysteaminy w ramach programu lekowego.

W analizie liczbę chorych, którzy kwalifikują się do leczenia w programie lekowym oszacowano przyjmując, że chorobowość i zapadalność na

cystynozę w Polsce jest niższa o 50% niż w Europie Zachodniej – wykorzystano dane dla Francji (chorobowość: 1,6 przypadków na 1 mln osób, zapadalność 1 przypadek na 167 364 urodzeń).

W analizie wrażliwości rozpatrzono minimalną i maksymalną wielkość populacji docelowej, a także wariant minimalny skrajny, zakładający brak niezdiagnozowanych przypadków choroby w Polsce.

W przypadku wprowadzenia programu lekowego, przyjęto, iż wszyscy chorzy z rozpoznaną cystynozą w Polsce – automatycznie, zaś kolejna grupa – nie zdiagnozowanych w chwili obecnej pacjentów – stopniowo w ciągu pięciu lat) zostaną objęci leczeniem.

Roczne ryzyko wycofania z leczenia cysteaminą wyznaczono na podstawie badania obejmującego okres prawie 9 letni, w którym 8,6% pacjentów spośród 530 leczonych cysteaminą zrezygnowało z dalszego kontynuowania terapii.

W analizie wpływu na budżet zidentyfikowano następujące koszty bezpośrednie medyczne:

- koszty leczenia cysteaminą (preparat Cystagon®);
- koszty leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem cysteaminą;
- koszty weryfikacji i monitorowania leczenia cysteaminą w ramach programu lekowego;
- koszty diagnostyki i wizyt kontrolnych u pacjentów leczonych cysteaminą w ramach programu zdrowotnego;
- koszty wizyt specjalistycznych (nefrologiczna, okulistyka) u chorych nie leczonych cysteaminą.



Wyniki analizy koszty – efektywność

Leczenie przyczynowe pacjentów z cystynozą cysteaminą w porównaniu do terapii obejmującej wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe jest bardziej kosztowne, ale jednocześnie daje lepszy efekt zdrowotny.

[Redacted text block]

Wyniki uzyskane przy przyjęciu perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) nie odbiegają znacząco od wyników z perspektywy wspólnej płatników.

Przyjmując granicę opłacalności technologii medycznych w Polsce zgodnie z Ustawą z dnia 12

maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696) (99 543 PLN za jednostkę efektu) należy stwierdzić, że terapia cysteaminą jest technologią efektywną kosztowo w porównaniu z leczeniem zachowawczym i objawowym cystynozy w grupie pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed ukończeniem drugiego roku życia.

Przyjmując powyższą granicę opłacalności należy zauważyć, że wartość współczynnika ICER wynikająca z zastosowania cysteaminy w grupie pacjentów którzy rozpoczęli leczenie po ukończeniu drugiego roku życia przekracza próg opłacalności stosowania technologii medycznej w warunkach polskich. W analizach ekonomicznych wykonywanych dla leków sierocych, czyli leków wykorzystywanych w leczeniu chorób rzadko występujących, współczynniki ICER są zazwyczaj wysokie. Niemniej jednak inkrementalny współczynnik koszty-efektywność jest tylko jednym z kryteriów, które bierze się pod uwagę przy podejmowaniu decyzji, obok na przykład wielkości budżetu, ilości chorych w danej populacji, czy zapotrzebowania na dany program zdrowotny.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Całkowite wydatki budżetu NFZ w sytuacji refundacji preparatu Cystagon® w ramach programu lekowego są wyższe w porównaniu ze scenariuszem zakładającym brak refundacji o:

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4. ANALIZA KOSZTY-EFEKTYWNOŚĆ CYSTEAMINY W LECZENIU WCZESNO-DZIECIĘCEJ POSTACI CYSTYNOZY

4.1. Metodyka

4.1.1. Cel analizy

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy typu koszty-efektywność leczenia wczesno-dziecięcej postaci cystynozy produktem leczniczym Cystagon®, zawierającym substancję czynną – cysteaminę (w postaci dwuwinienu merkaptaminy), w odniesieniu do grupy kontrolnej obejmującej chorych, u których wdrożono leczenie obejmujące wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Orphan Europe*.

4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności leczenia wczesno-dziecięcej postaci cystynozy z zastosowaniem cysteaminę (preparat Cystagon®) wykonano w ramach analizy koszty-efektywność (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*).

W celu przeprowadzenia analizy, posłużono się modelem Markowa skonstruowanym w programie *TreeAge Pro 2009*. Model zestawia koszty oraz efekty zdrowotne dla zdefiniowanej poniżej interwencji oraz komparatora.

Populacja (P)

Populację docelową stanowili pacjenci z wczesno-dziecięcą postacią cystynozy. W modelu wykorzystanym w analizie koszty-efektywność rozpatrywano dwie grupy chorych, ze względu na wiek rozpoczęcia leczenia cysteaminą:

- Osoby, które rozpoczęły terapię przed ukończeniem 2 roku życia,
- Osoby, które rozpoczęły terapię po 2 roku życia.



Interwencja (I)

W analizie oceniono opłacalność stosowania cysteaminy w postaci dwuwinienu merkaptaminy (preparat Cystagon®) u chorych z wczesno-dziecięcą postacią cystynozy (leczenie przyczynowe).

Preparat Cystagon® podawany jest doustnie, w dawkach podzielonych, cztery razy na dobę. U dzieci w wieku do 12 lat dawka preparatu Cystagon® powinna być ustalana w oparciu o pole powierzchni ciała i wynosi 1,30 g/m²/dobę w przeliczeniu na wolną zasadę. U pacjentów w wieku powyżej 12 lat i o masie ciała większej niż 50 kg zalecana dawka wynosi 2 g/dobę [1].

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną [2].

Leczenie cystynozy obejmuje: postępowanie zachowawcze, objawowe oraz leczenie przyczynowe [3]. W chwili obecnej jedyną dostępną formą leczenia przyczynowego choroby pozostaje nie refundowana w Polsce cysteamina. Istniejąca praktyka obejmuje zatem wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe, w skład którego wchodzi:

- Wyrównywanie zaburzeń wodno-elektrolitowych i kwasowo-zasadowych (stosowanie odpowiedniej diety zawierającej duże ilości płynów, soli i innych elektrolitów oraz dodatkowa suplementacja innych substancji, takich jak wodorowęglany, wapń i karnityna),
- Wspomaganie żywienia za pomocą sondy lub przetoki żołądkowej u małych dzieci,
- Wprowadzenie terapii hormonalnej z użyciem hormonów tarczycy, testosteronu, a także hormonu wzrostu w celu poprawienia wyników leczenia [3].

Postępowanie zachowawcze i objawowe stosuje się również w grupie pacjentów leczonych przyczynowo.

Efekty zdrowotne (O)



Jako miarę efektu zdrowotnego w analizie efektywności kosztów cysteaminy w porównaniu z leczeniem obejmującym wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe, przyjęto zyskane lata życia (LYG, ang. *Life-Years Gained*).

Wynik analizy, tj. inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER, ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), wyraża koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (LYG) w przypadku wprowadzenia leczenia przyczynowego cystynozy z zastosowaniem cysteaminy w miejsce terapii opartej wyłącznie na postępowaniu zachowawczym i objawowym.

Dodatkowo, jako jednostkę efektu rozważono zyskane lata życia do wystąpienia krańcowej niewydolności nerek (ESRD).

4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [2] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

1. Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (na przykład wykonanej w innym kraju),
2. Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
3. Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Model Markowa wykorzystany w niniejszym opracowaniu skonstruowano w oparciu o założenia analizy koszty-efektywności Soohoo 1997 [4], którą odnaleziono w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania cysteaminy w leczeniu cystynozy.

Z kolei w wykonanym uprzednio *Jakościowym przeglądzie badań z użyciem cysteaminy w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesno-dziecięcą* [5] przedstawiono wyniki nierandomizowanych badań klinicznych oraz opisów przypadków, z których wiele wykorzystano w niniejszej analizie. Brak randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo cysteaminy w leczeniu cystynozy wynika z następujących ograniczeń:

- Przykry zapach i smak cysteaminy utrudniają odpowiednie zaprojektowanie randomizowanego badania klinicznego,



- Brak leczenia pacjentów, w świetle przeprowadzonych badań retrospektywnych, powoduje wystąpienie krańcowego stadium choroby nerek średnio w 9-10 roku życia; porównanie terapii cysteaminą z brakiem leczenia przy zachowaniu standardów etycznych badań, możliwe jest jedynie w stosunku do historycznej grupy kontrolnej,
- Cystynozą jest chorobą rzadką – niewielka potencjalna liczba pacjentów włączonych do badania powoduje brak wystarczającej mocy, aby wykazać, że różnice w efektach i skuteczności ocenianych interwencji są znamienne statystycznie.

Dodatkowo należy podkreślić, że głównymi punktami końcowymi przy ocenie skuteczności analizowanego leku w jakościowym przeglądzie badań [5] były następujące surogaty: poziom cystyny w leukocytach, stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny oraz parametry rozwoju: wzrost oraz masa ciała (brak twardych punktów końcowych).

W związku z powyżej przedstawionymi ograniczeniami podstawowym źródłem danych klinicznych, na podstawie których oszacowano średni czas do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej u chorych z cystynozą było badanie *Markello 1993* [6]. Odsetek pacjentów, u których konieczna jest suplementacja L-tyroksyny zaczerpnięto z badania *Kimonis 1995* [8].

Na podstawie informacji zamieszczonych w *Biuletynie Informacyjnym Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego do Spraw Transplantacji „Poltransplant”* [9] oszacowano średni czas oczekiwania na przeszczep nerek w Polsce, liczbę przeszczepionych nerek od zmarłych i żywych dawców oraz liczbę i rodzaje pobrań nerek od dawców zmarłych.

Dane znajdujące się w opracowaniu *Annual Data Report 2009* [10] organizacji United States Renal Data System (USRDS) zostały wykorzystane przy oszacowaniu odsetków przeżycia: pacjentów po przeszczepie nerki, pacjentów dializowanych, przeszczepów pobranych od dawców żywych oraz kolejnego (drugiego) przeszczepu.

W celu obliczenia odsetków przeżycia przeszczepów pobranych od dawców martwych skorzystano z badania *Theodoropoulos 1993* [11], w którym krzywą przeżycia określono dla populacji chorych z cystynozą nefropatyczną.

Śmiertelność w grupie pacjentów przed wystąpieniem krańcowej choroby nerek wyznaczono w oparciu o *9th Periodic Safety Update Report* preparatu Cystagon® [12], publikację *Gahl 2007* [13] oraz dane GUS o liczbie zgonów w populacji polskiej [14]. Odnalezione publikacje nie dostarczają danych umożliwiających wiarygodne porównanie leczenia cysteaminą z leczeniem obejmującym wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe w zakresie śmiertelności. Dlatego w analizie przyjęto, że śmiertelność w obu tych grupach będzie taka sama (założenie konserwatywne).



Średni wzrost pacjentów chorych na cystynozę oszacowano korzystając z publikacji *Kimonis 1995* [8] oraz *Tanner 1966* [15]. Dawkowanie preparatu Cystagon® przyjęto zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w opracowaniu *Cystagon Monograph UK* [16].

Odsetek *compliance* w grupie stosującej cysteaminę w analizie podstawowej zaczerpnięto z opracowania *Cystagon Monograph UK* [16], zaś w analizie wrażliwości z publikacji *Gahl 1987* [17]. Częstość działań niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym oszacowano na podstawie *9th Periodic Safety Update Report* [12]. Odsetek pacjentów poddanych dializoterapii (otrzewnowej bądź hemodializie) przyjęto korzystając z informacji zamieszczonych na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej [18] (dzieci) oraz w publikacji *Rutkowski 2010* [19] (dorośli).

Koszty oraz zużycie zasobów zostało oszacowane na podstawie następujących źródeł:

- Aktualnych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Nr 11/2012/DSOZ [47], 72/2011/DSOZ [48], Nr 67/2011/DSOZ [45], Nr 27/2012/DGL [36, 37], Nr 81/2011/DSOZ [76, 79],
- Informacji o zawartych umowach przez Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2012 roku [20],
- Informacji uzyskanych od producenta leku (koszt preparatu Cystagon®),
- Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. [75] (koszty pozostałych refundowanych leków),
- Portalu internetowego zamieszczającego aktualne informacje dotyczące cen substancji leczniczych: *Indeksu leków* portalu *Medycyna Praktyczna* [22] (koszt nierefundowanych preparatów),
- Wytycznych i zaleceń WHO (ang. *World Health Organization*, Światowa Organizacja Zdrowia) [22],
- Dostępnych publikacji medycznych oraz opinii eksperta klinicznego (uzyskanej w drodze konsultacji pisemnych).

4.1.4. Perspektywa

Analizę CEA przeprowadzono z dwóch perspektyw:

- wspólnej płatników za usługi zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia + pacjent),



- płatnika publicznego (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia).

4.1.5. Horyzont czasowy

Horyzont czasowy analizy obejmował okres od rozpoczęcia leczenia (pierwszy bądź czwarty rok życia) do 50 roku życia. Obecnie najstarsi pacjenci z cystynozą osiągają piątą dekadę życia (Nesterova 2008 [23], Gahl 2007 [13], Gahl 2002 [7]) dlatego przyjęcie dłuższego okresu byłoby nieuzasadnione. Tak długi horyzont czasowy analizy został wybrany ze względu na fakt, iż koszty związane z leczeniem krańcowej niewydolności nerek oraz niedoczynności tarczycy występującej u pacjentów z cystynozą mają charakter długookresowy, występując w ciągu całego życia chorego.

Uwzględnienie zdefiniowanego w taki sposób horyzontu analizy wymagało ekstrapolacji danych dotyczących śmiertelności pacjentów poddanych dializoterapii oraz będących po przeszczepie nerki, a także dotyczących czasu przeżycia przeszczepu dla okresu dłuższego niż 10 lat. Należy zaznaczyć, że ekstrapolacja taka wiąże się z niepewnością uzyskanych wyników. Jednakże przedstawienie rezultatów analizy w horyzoncie odpowiadającym wiekowi pacjentów z badania obserwacyjnego Markello 1993 [6] było niemożliwe, ze względu na metodykę wykorzystaną w tej publikacji (podstawowy wynik badania – średni wiek osiągnięcia wartości klirensu kreatyniny $0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ – został oszacowany przez autorów również przy dokonaniu ekstrapolacji danych).

4.1.6. Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych roczna stopa dyskontowa w analizie koszty-efektywność wynosi 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych [2]. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

4.1.7. Technika analityczna

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji współczynnika efektywności kosztów (ICER),



- Analizę koszty-efektywność (CEA; ang. *Cost-Effectiveness Analysis*), określoną wartością inkrementalnego współczynnika ICER, wykorzystującą technikę modelowania.

Z uwagi na wpływ leczenia cystynozy zarówno na długość, jak i jakość życia, zasadne byłoby także wykonanie analizy kosztów-użyteczności z uniwersalną miarą wyników zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY, *Quality Adjusted Life Years*). Jednakże w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wartości użyteczności, które wiarygodnie charakteryzowałyby stany zdrowotne w populacji pacjentów z cystynozą (strategię oraz wyniki wyszukiwania przedstawiono w Załącznik 4). Ze względu na złożoność objawów choroby wykorzystanie użyteczności pochodzących z innych populacji mogłoby prowadzić do znacznego zafałszowania wyników zdrowotnych w porównywanych grupach.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy koszty-efektywność przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

Protokół analizy ekonomicznej był konsultowany z ekspertem klinicznym. Stosowanie interwencji w warunkach badań eksperymentalnych, stanowiących źródło danych o skuteczności, nie odbiegało generalnie od warunków rzeczywistej praktyki.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej (patrz rozdział Przegląd analiz ekonomicznych). W wyniku wyszukiwania odnaleziono publikację Soohoo 1997 [4].

Ze względu na charakter badań opisujących stosowanie cysteaminy w leczeniu cystynozy (brak badań randomizowanych, niewielka liczba wszystkich publikacji, brak twardych punktów końcowych oraz charakter otwarty większości raportów obserwacyjnych – opisujących populację wszystkich zarejestrowanych pacjentów leczonych w danym przedziale czasowym) określenie zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi (tzw. walidacja konwergencji) było utrudnione.



4.2. Model decyzyjny

4.2.1. Opis modelu

W celu przeprowadzenia porównawczej analizy koszty-efektywność cysteaminy w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną posłużono się modelem farmakoekonomicznym Markowa (skonstruowanym w programie *TreeAge Pro 2009*) tj. standardową techniką w modelowaniu przebiegu chorób, w których koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się w ciągu całego życia chorego (w analizie obliczenia przeprowadzane są dopóki chory nie osiągnie 50 roku życia). Porównywano terapię z udziałem cysteaminy z leczeniem obejmującym wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe. Przyjęto, że długość cyklu w modelu wynosi jeden rok. Efekt zdrowotny zdefiniowano jako zyskane lata życia (LYG) przy zastąpieniu postępowania zachowawczego i objawowego przez leczenie z udziałem cysteaminy.

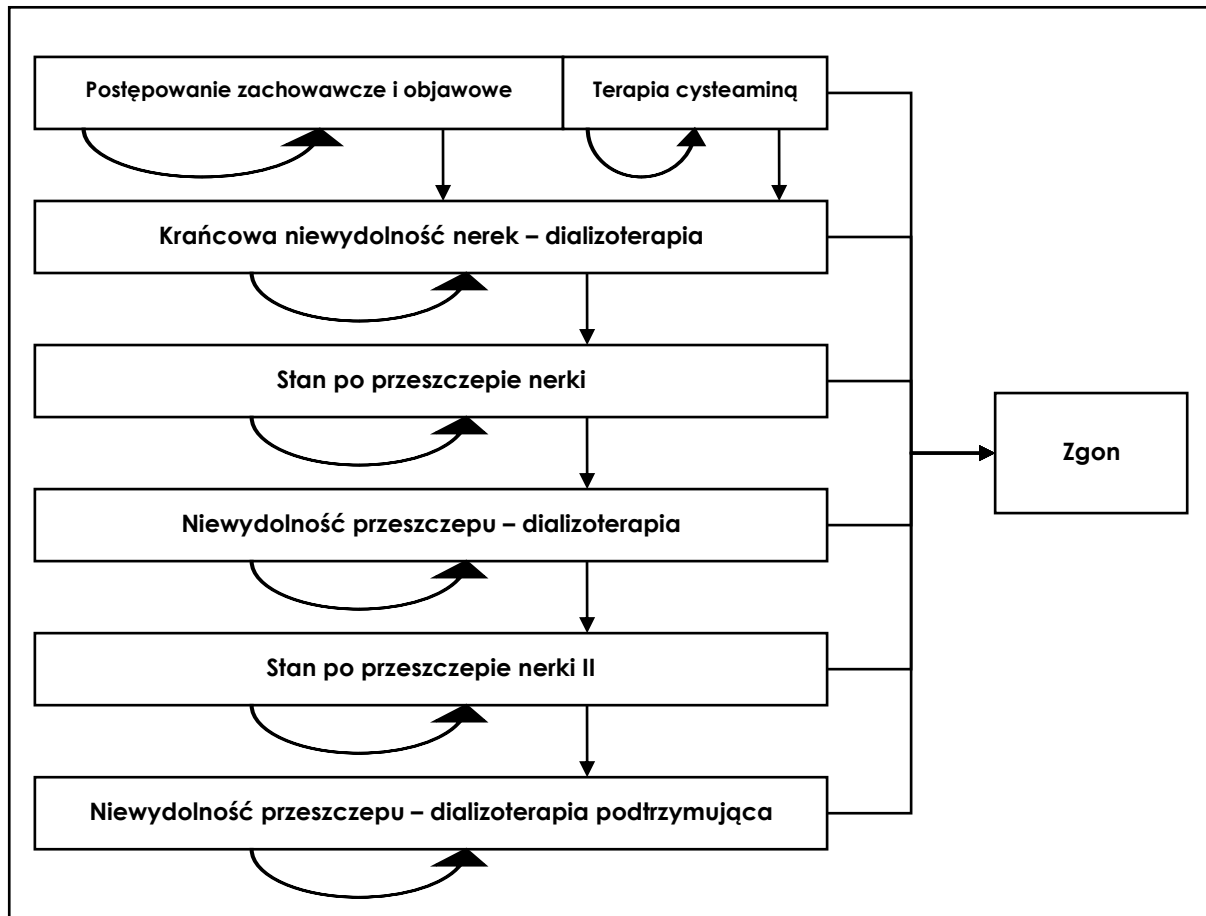
Skonstruowany model opiera się na tzw. symulacji indywidualnej (mikrosymulacji) metodą Monte Carlo. W ramach mikrosymulacji przeprowadzono 100 000 „prób” symulujących przebieg choroby u indywidualnego pacjenta. Uśredniając wyniki (koszty i efekty) z dużej ilości prób uzyskuje się – z dobrym przybliżeniem – wynik w łącznej populacji chorych.

W modelu uwzględniono wpływ leczenia interwencją i komparatorem na wiek wystąpienia krańcowej choroby nerek (ang. *end-stage renal disease* – ESRD) oraz niedoczynności tarczycy. Przyjęto długość cyklu wynoszącą jeden rok – wystarczającą, aby określić czy w danym okresie wystąpiły ESRD, niedoczynność tarczycy, niewydolność przeszczepu oraz zgon, tj. zdarzenia istotne w rozważanym procesie chorobowym. W obliczeniach zastosowano korektę połowy cyklu.

Model został skonstruowany korzystając z założeń analizy koszty-efektywność Soohoo 1997 [4]. Jego struktura została przedstawiona na rysunku poniżej.



Rysunek 1.
Struktura modelu Markowa wykorzystanego w analizie koszty-efektywność



W modelu wyróżniono następujące stany zdrowotne:

- Postępowanie zachowawcze i objawowe (stan początkowy w ramieniu komparatora),
- Terapia cysteaminą (stan początkowy w ramieniu interwencji),
- Krańcowa niewydolność nerek – dializoterapia,
- Stan po przeszczepie nerki,
- Niewydolność przeszczepu – dializoterapia,
- Stan po przeszczepie nerki II,
- Niewydolność przeszczepu – dializoterapia podtrzymująca,
- Zgon.

Pacjent rozpoczyna leczenie cystynozy nefropatycznej po ukończeniu pierwszego roku życia (w przypadku grupy chorych, którzy rozpoczęli leczenie cysteaminą po ukończeniu drugiego roku życia przyjęto wiek 4 lat jako średni czas rozpoczęcia terapii). Chorzy przebywający na ramieniu interwencji stosują leczenie przyczynowe – terapię cysteaminą razem z postępowaniem zachowawczym i objawowym, natomiast pacjenci przebywający na ramieniu komparatora – wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe. Dodatkowo



pacjenci stosujący preparat Cystagon® zostają zakwalifikowani do jednej z dwóch grup: stosujący się do zaleceń lekarza (*compliance*) oraz nie przestrzegający zaleceń (brak *compliance*).

Chorzy przechodzą do kolejnego stanu – „Krańcowa niewydolność nerek – dializoterapia” w czasie określonym na podstawie badania *Markello 1993* [6], odmiennym dla każdej z trzech grup występujących w analizie: leczonych cysteaminą z *compliance*, leczonych z brakiem *compliance* oraz leczonych wyłącznie zachowawczo i objawowo. Pacjenci z ESRD przebywają w tym stanie przez okres równy średniemu czasowi oczekiwania na przeszczep w Polsce, tj. 3 lata [9].

Po przeprowadzeniu transplantacji pacjent przechodzi do następnego stanu („po przeszczepieniu nerki”), w którym pozostaje dopóki przeszczep nie przestanie funkcjonować. Z chwilą wystąpienia nieodwracalnej niewydolności przeszczepu, zostaje ponownie poddany dializoterapii w oczekiwaniu na kolejną transplantację (podobnie jak w przypadku wcześniejszego oczekiwania również będzie to okres 3 lat).

Po otrzymaniu drugiego przeszczepu pacjent ponownie przechodzi do stanu po przeszczepieniu nerki (numer dwa), gdzie pozostaje tak długo jak utrzyma się przeżycie przeszczepu II. Po wystąpieniu nieodwracalnej niewydolności przeszczepu po raz trzeci rozpoczyna się dializoterapia. Ponieważ trzecia transplantacja nerki ma miejsce bardzo rzadko, w modelu przyjęto, iż chorzy pozostaną na dializoterapii podtrzymującej aż do chwili śmierci. Ryzyko zgonu występuje także w każdym z poprzednich stanów (i jest zróżnicowane).

Zestawienie możliwych przejść pomiędzy stanami modelu zawiera poniższa tabela.



Tabela 1.
Zestawienie możliwych przejść pomiędzy poszczególnymi stanami modelu Markowa

Numer	Stan modelu	Możliwe przejścia do stanów
1	Postępowanie zachowawcze i objawowe / terapia cysteaminą	1, 2, 7
2	Krańcowa niewydolność nerek – dializoterapia	2, 3, 7
3	Stan po przeszczepie nerki	3, 4, 7
4	Niewydolność przeszczepu – dializoterapia	4, 5, 7
5	Stan po przeszczepie nerki II	5, 6, 7
6	Niewydolność przeszczepu – dializoterapia podtrzymująca	6, 7
7	Zgon	Stan terminalny

Wybór stanów modelu został dokonany w taki sposób, aby uwzględnić wszystkie zdarzenia, których wystąpienie założono w analizie koszty-efektywność Soohoo 1997 [4], ze względu na ich istotną rolę z klinicznego bądź ekonomicznego punktu widzenia.

W publikacji Soohoo 1997 [4] przedstawiono model decyzyjny, w którym wystąpienie kolejnych zdarzeń było powiązane ze średnim czasem trwania danego procesu: braku objawów ESRD, oczekiwania na przeszczep, przeżycia przeszczepu, oczekiwania na kolejny przeszczep, przeżycia drugiego przeszczepu oraz przeżycia na dializie podtrzymującej, aż do wystąpienia zgonu pacjenta. Dodatkowo uwzględniono śmiertelność w okresie oczekiwania na transplantację oraz przy przeszczepieniu nerki. Jediną różnicą w efektach zdrowotnych pomiędzy grupą leczoną cysteaminą i grupą pozostającą bez leczenia był średni czas wystąpienia ESRD (różnica 5 lat na korzyść interwencji).

Model wykorzystany w niniejszej analizie stanowi rozwinięcie koncepcji przedstawionej w publikacji Soohoo 1997 [4]. Wprowadzenie rocznych cykli pozwoliło na zróżnicowanie prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w czasie (z wyjątkiem średniego czasu wystąpienia ESRD oraz oczekiwania na przeszczep – ze względu na charakter dostępnych danych) oraz śmiertelności w poszczególnych stanach. Uwzględniono koszty suplementacji L-tyroksyny związanej z niedoczynnością tarczycy. Wykorzystanie badania Markello 1993 [6] umożliwiło oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych dla populacji pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie cysteaminą po ukończeniu drugiego roku życia, z czym wiążą się gorsze rokowania odnośnie czasu w którym wystąpi ESRD (średni czas rozpoczęcia terapii to czwarty rok życia). Założono zróżnicowane dawkowanie preparatu Cystagon® w zależności od wieku pacjentów (wraz ze zmieniającymi się wzrostem i wagą). Uwzględniono możliwość otrzymania przeszczepu od dawcy żywego lub martwego oraz dwa rodzaje dializoterapii: hemodializę lub dializę otrzewnową.



Poniżej przedstawiono podstawowe założenia na których opiera się model:

- Średni czas wystąpienia ESRD oszacowano korzystając z badania *Markello 1993* [6]. Na podstawie danych zaprezentowanych w tej publikacji w modelu wyróżniono trzy grupy pacjentów w zależności od przebiegu leczenia przyczynowego cystynozy (stosujący cysteaminę z *compliance*, stosujący cysteaminę z brakiem *compliance* oraz pozostający bez leczenia) oraz dwie populacje w zależności od czasu rozpoczęcia leczenia (do ukończenia drugiego roku życia oraz po ukończeniu drugiego roku życia),
- Założono brak różnic w przeżywalności pacjentów z ESRD, przeżywalności po transplantacji nerki oraz przeżywalności przeszczepów w grupie stosującej cysteaminę oraz w grupie leczonej wyłącznie zachowawczo i objawowo,
- Mając na uwadze brak wiarygodnych danych odnośnie śmiertelności w grupie pacjentów nie leczonych cysteaminą przed wystąpieniem krańcowej choroby nerek (dzieci w wieku nie przekraczającym średnio 10 lat) w modelu założono, że śmiertelność w tej grupie chorych będzie taka sama jak w grupie stosujących cysteaminę (założenie konserwatywne),
- Źródłem danych na podstawie którego oszacowano odsetki pacjentów stosujących suplementację L-tyroksyny w poszczególnych grupach było badanie *Kimonis 1995* [8], w którym wyróżniono trzy grupy pacjentów: adekwatnie leczonych (*well treated*), częściowo leczonych (*partially treated*) oraz słabo leczonych (*poorly treated*). W skład ostatniej grupy wchodziłi pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie cysteaminą po ukończeniu piątego roku życia. Ponieważ w publikacji tej nie przedstawiono wyników dla populacji nie leczonej, w analizie założono, że rezultaty dla grupy *poorly treated* odpowiadają populacji nie stosującej cysteaminy. Założenie to ma charakter konserwatywny,
- Wszyscy pacjenci, u których wystąpiła ESRD są kwalifikowani do przeszczepienia nerki,
- Dopuszczono możliwość tylko dwóch przeszczepień nerki, z uwagi na fakt, iż trzecia transplantacja nerki ma miejsce niezwykle rzadko (według danych POLTRANSPLANTU w 2011 roku na 1075 przeszczepionych nerek 12 wykonano biorcom oczekujących na 3 przeszczepienie (1,1% transplantacji),
- Po wystąpieniu niewydolności drugiego przeszczepu pacjent pozostaje dializowany do końca życia,
- Średni czas oczekiwania na przeszczepienie nerki zaczerpnięto z danych Poltransplantu [9] (od pierwszego zgłoszenia do pierwszej transplantacji w Polsce



przeciętnie mija 2 lata i 11 miesięcy, podobnie dla oczekujących na drugi przeszczep),

- W grupie stosującej cysteaminę i grupie stosującej wyłącznie leczenie zachowawcze i objawowe występują odmienne koszty terapii (uwzględnienie lub brak cysteaminy, koszt badań kontrolnych, koszt leczenia niedoczynności tarczycy, koszty związane z leczeniem immunosupresyjnym po przeszczepieniu nerki),
- W modelu uwzględniono koszty związane z leczeniem niedoczynności tarczycy bez ewaluacji ewentualnych dodatkowych efektów zdrowotnych związanych z podjęciem takiej terapii,

W analizie przyjęto odsetek *compliance* na poziomie 60%

- Odsetek pacjentów stosujących hemodializę i dializę otrzewnową oraz odsetek przeszczepów pobranych od dawców żywych i martwych zaczerpnięto z polskich źródeł danych ([18], [19], [9]),
- Wzrost i masa ciała pacjentów (a zatem dawkowanie cysteaminy) różnią się w zależności od przebiegu leczenia przyczynowego cystynozy (przestrzeganie zaleceń odnośnie stosowania leku, brak *compliance* bądź brak leczenia),
- Dawkowanie preparatu Cystagon® zostało oszacowane zgodnie z zaleceniami z *Charakterystyki produktu leczniczego* [1]. Powierzchnię ciała pacjentów (ang. *body surface area* – BSA) obliczono według formuły Dubois (1916) zgodnie z *Cystagon Monograph UK* [16],
- Odsetek działań niepożądanych związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w grupie stosującej cysteaminę zaczerpnięto z *9th Periodic Safety Update Report* preparatu Cystagon® [12].

4.2.2. Charakterystyka populacji

W modelu wyróżniono trzy grupy pacjentów w zależności od przebiegu leczenia przyczynowego cystynozy (stosujący cysteaminę z *compliance*, stosujący cysteaminę z brakiem *compliance* oraz pozostający bez leczenia) oraz dwie populacje w zależności od czasu rozpoczęcia leczenia (do ukończenia drugiego roku życia oraz po ukończeniu



drugiego roku życia, z czym wiążą się gorsze rokowania odnośnie czasu w którym wystąpi ESRD).

W poniższej tabeli zaprezentowano zestawienie źródeł danych określających dla każdej z analizowanych grup następujące parametry modelu: średni wiek rozpoczęcia terapii, średni czas wystąpienia ESRD, średnią wartość wskaźnika Z-score wzrostu pacjentów oraz odsetek chorych bez niedoczynności tarczycy.

Tabela 2.

Źródła danych wykorzystane w analizie w zależności od grupy pacjentów

Grupa pacjentów występująca w analizie	Parametry modelu	
	Średni czas rozpoczęcia terapii Średni czas wystąpienia ESRD	Średnia wartość wskaźnika Z-score dla wzrostu Przeżycie bez niedoczynności tarczycy
	Źródło danych	
	Markello 1993 [6]	Kimonis 1995 [8]
	Grupa z danej publikacji, której wyniki odpowiadają grupie występującej w analizie	
Pacjenci rozpoczynający leczenie cysteamina przed ukończeniem 2 roku życia, z compliance	<i>adequately treated</i>	<i>well treated</i>
Pacjenci rozpoczynający leczenie cysteamina przed ukończeniem 2 roku życia, brak compliance	<i>partially treated</i>	<i>partially treated</i>
Pacjenci rozpoczynający leczenie cysteamina po ukończeniu 2 roku życia	<i>partially treated</i>	<i>partially treated</i>
Pacjenci bez leczenia cysteamina	<i>untreated</i>	<i>poorly treated</i>

W badaniu *Markello 1993 [6]* przedstawiono trzy grupy pacjentów, w zależności od sposobu leczenia cystynozą:

- *Adequately treated* – pacjenci leczeni cysteamina zgodnie z zaleceniami lekarza, którzy rozpoczęli terapię przed ukończeniem drugiego roku życia (17 osób),
- *Partially treated* – pacjenci leczeni cysteamina ze słabym compliance lub czasem rozpoczęcia terapii po ukończeniu drugiego roku życia (32 osoby),
- *Untreated* – pacjenci bez leczenia cysteamina (67 osób).

W badaniu *Kimonis 1995 [8]* grupy pacjentów zdefiniowano w następujący sposób:

- *Well treated* – pacjenci leczeni cysteamina zgodnie z zaleceniami lekarza, którzy rozpoczęli terapię przed ukończeniem drugiego roku życia (28 osób),



- *Partially treated* – pacjenci leczeni cysteaminą, którzy rozpoczęli terapię między drugim a piątym rokiem życia lub rozpoczęli ją wcześniej, ale ze słabym *compliance* (26 osób),
- *Poorly treated* – pacjenci leczeni cysteaminą, którzy rozpoczęli terapię po ukończeniu piątego roku życia (47 osób).

W obu badaniach *compliance* zdefiniowano jako utrzymanie mediany stężenia cystyny w leukocytach mniejszej lub równej 2 nmol połowicznej cystyny/mg białka.

Średni wiek rozpoczęcia terapii cysteaminą

W analizie średni wiek, w którym pacjent rozpoczyna terapię cysteaminą przyjęto na podstawie charakterystyki pacjentów z badania *Markello 1993* [6]. W grupie chorych określonej jako *adequately treated* wynosi on 1,2 roku (w modelu 1 rok życia), zaś w grupie *partially treated* – 4,3 lata (w modelu 4 rok życia).

Wzrost i masa ciała pacjentów

Dzieci chorujące na cystynozę mają zwykle prawidłową długość urodzeniową, lecz dalszy wzrost jest upośledzony, podobnie jak masa ciała i wiek kostny [3]. Średni wzrost pacjentów chorych na cystynozę oszacowano korzystając z publikacji *Kimonis 1995* [8] oraz *Tanner 1966* [15].

W tabeli poniżej przedstawiono średnie wartości współczynnika Z-score dla wzrostu w trzech grupach pacjentów z badania *Kimonis 1995* [8]. W analizie przyjęto, że wyniki dla grupy *poorly treated* będą odpowiadać parametrom określającym wzrost pacjentów nie leczonych cysteaminą. Założenie to ma charakter konserwatywny.

Tabela 3.
Wartości współczynnika Z-score dla wzrostu dla pacjentów z cystynozą (*Kimonis 1995*)

Grupa pacjentów	<i>Well treated</i>	<i>Partially treated</i>	<i>Poorly treated</i>
Średnia wartość współczynnika Z-score dla wzrostu	-2,17	-3,04	-4,07

Współczynnik Z-score jest miarą odległości danej obserwacji od wartości średniej, wyrażoną w odchyleniach standardowych. W analizie został wykorzystany do oszacowania średniego wzrostu w poszczególnych grupach pacjentów z cystynozą zdefiniowanego poprzez ilość odchyłeń standardowych poniżej średniego wzrostu w danym wieku (oznacza to, że wartość współczynnika Z-score dla przeciętnej osoby w danym wieku jest równa 0).

Średni wzrost dzieci w populacji ogólnej w kolejnych latach życia wraz z wartością odchylenia standardowego zaczerpnięto z publikacji *Tanner 1966* [15] (w dostępnych polskich źródłach danych [25], [26] nie podano wartości odchylenia standardowego).



Obliczenie średniego wzrostu dzieci z cystynozą w kolejnych latach życia przeprowadzono zgodnie ze wzorem:

$$\text{Średni wzrost pacjentów z cystynozą}_{(r)} = \text{średni wzrost w populacji ogólnej}_{(r)} + (Z\text{-score} * SD_{(r)}),$$

gdzie SD oznacza odchylenie standardowe, zaś (r) dany rok życia.

Ponieważ stosunek liczby chłopców do liczby dziewczynek chorych na cystynozę wynosi 1,4:1 [30], dlatego w końcowych obliczeniach oszacowano średnią ważoną z uzyskanych średnich wartości wzrostu w grupach dziewczynek i chłopców (0,58 waga dla średnich wartości wzrostu chłopców, 0,42 – dziewczynek).

W tabeli poniżej przedstawiono średni wzrost pacjentów z cystynozą dla poszczególnych grup rozpatrywanych w analizie.

Tabela 4.
Średni wzrost pacjentów z cystynozą

Wiek (lata)	Wzrost [cm]		
	Pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, z compliance	Pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia oraz z brakiem compliance	Pacjenci bez leczenia cysteaminą
1	70	67	64
2	78	75	72
3	85	82	78
4	92	88	84
5	98	93	89
6	103	98	93
7	108	103	98
8	113	108	102
9	118	113	107
10	123	118	111
11	127	122	115
12	132	126	118
13	138	132	124
14	144	137	130
15	149	143	136
16	154	148	141



Wiek (lata)	Wzrost [cm]		
	Pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, z <i>compliance</i>	Pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia oraz z brakiem <i>compliance</i>	Pacjenci bez leczenia cysteaminą
17	155	150	143
18 i więcej	156	150	144

Warto zauważyć, że uzyskane w wyniku przeprowadzonych obliczeń wartości dla dorosłych pacjentów odpowiadają średniemu wzrostowi populacji z badania *Gahl 2007* [13] (155 cm dla pacjentów prawidłowo leczonych cysteaminą oraz 144 cm dla leczonych nieprawidłowo).

Odnalezione publikacje zawierają niewiele informacji odnoszących się do średniej masy ciała pacjentów z cystynozą w poszczególnych latach życia. Według artykułu *Nesterova 2008* [23] średnia waga dorosłego chorego wynosi około 45 kg, tj. 25 kg poniżej średniej wagi w populacji ogólnej. W badaniu *Gahl 2007* [13] zaobserwowano średnią masę ciała w grupie leczonych cysteaminą nieprawidłowo równą 45 kg, zaś w grupie prawidłowo stosującej cysteaminę średnia waga była jedynie o 3 kg wyższa niż trzeci centyl masy ciała w populacji ogólnej. W badaniu *Theodoropoulos 1993* [11] (mieszana populacja leczonych cysteaminą i nieleczonych) średnia waga dorosłych mężczyzn i kobiet wyniosła 44 kg (w obu grupach).

Z powodu ograniczonej dostępności danych średnią wagę chorych na cystynozę w kolejnych latach życia wyznaczono na podstawie założenia, że w grupie prawidłowo leczonych cysteaminą (rozpoczęcie terapii przed ukończeniem drugiego roku życia oraz dobre *compliance*) masa ciała będzie na poziomie dziesiątego centyla w populacji ogólnej dla danego wieku, natomiast w pozostałych grupach na poziomie trzeciego centyla w populacji ogólnej dla danego wieku. Wartości zaczerpnięto z publikacji *Tanner 1966* [15]. Prezentacja wyników znajduje się w poniższej tabeli (średnia waga została obliczona podobnie jak w przypadku wzrostu, tj. jako średnia ważona średnią masą ciała w grupach dziewczynek [waga 0,42] i chłopców [0,58]).

Tabela 5.
Średnia waga pacjentów z cystynozą

Wiek (lata)	Waga [kg]	
	Pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, z <i>compliance</i>	Pozostali chorzy na cystynozę
1	9	8
2	11	10



Wiek (lata)	Waga [kg]	
	Pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, z compliance	Pozostali chorzy na cystynozę
3	13	12
4	14	13
5	16	14
6	17	16
7	19	18
8	21	19
9	23	21
10	25	23
11	28	25
12	31	27
13	34	31
14	39	35
15	44	40
16	49	45
17	51	47
18	52	48

4.2.3. Prawdopodobieństwa przejść w modelu

Prawdopodobieństwo wystąpienia krańcowej niewydolności nerek oraz średni czas oczekiwania na przeszczep nerki wyznaczono bezpośrednio na podstawie odnalezionych źródeł danych.

W celu oszacowania prawdopodobieństw: (1) wystąpienia nieodwracalnej niewydolności przeszczepu, (2) zgonu przed wystąpieniem krańcowej niewydolności nerek, (3) zgonu w grupie pacjentów dializowanych oraz (4) zgonu po przeszczepieniu nerki dla rocznych cykli modelu, dla okresu obejmującego całość horyzontu czasowego analizy dokonano ekstrapolacji dostępnych danych (przedstawionych w kolejnych podrozdziałach). Roczne prawdopodobieństwa poszczególnych zdarzeń obliczono w oparciu o rozkład wykładniczy bądź *Weibulla*, dopasowany do odnalezionych wartości. Poniżej przedstawiono metodologię wykonanych kalkulacji.



Zmienne w czasie prawdopodobieństwo zdarzenia a $S_a(t)$ w rozkładzie Weibulla przyjmuje następującą postać:

$$S_a(t) = e^{-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^\kappa}$$

gdzie: λ – parametr skali, κ – parametr kształtu.

Na podstawie danych dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia a ($S_a(t)$) w czasie t , przy użyciu programu *Microsoft Excel*, przeprowadzono regresję liniową (przy zastosowaniu metody najmniejszych kwadratów (MNK)). Przekształcając powyższe równanie, regresja liniowa ($y = ax + b$) przyjmuje postać:

$$\ln(-\ln(S_a(t))) = \kappa \ln(t) - \kappa \ln(\lambda)$$

Po uzyskaniu statystyki regresji liniowej dokonano oszacowania wartości parametrów kształtu i skali powyższego rozkładu Weibulla.

Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu n_1 do stanu n_2 obliczono według poniższego wzoru:

$$p_{n_1 \rightarrow n_2} = 1 - S_a(t) / S_a(t-1)$$

gdzie t oznacza kolejny cykl modelu (1 rok), zaś $S(t)$ prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia a w czasie t .

Stale w czasie prawdopodobieństwo zdarzenia a $S_a(t)$ w rozkładzie wykładniczym przyjmuje następującą postać:

$$S_a(t) = e^{(-\lambda t)}$$

gdzie: λ – parametr rozkładu wykładniczego.

Na podstawie danych dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia a ($S_a(t)$) w czasie t , przy użyciu programu *Microsoft Excel*, przeprowadzono regresję liniową (przy zastosowaniu metody najmniejszych kwadratów (MNK)). Przekształcając powyższe równanie, regresja liniowa ($y = ax + b$) przyjmuje postać:

$$\ln(S_a(t)) = -\lambda t$$

Po uzyskaniu statystyki regresji liniowej dokonano oszacowania wartości parametru rozkładu wykładniczego.

Stale w czasie roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu n_1 do stanu n_2 obliczono według poniższego wzoru:

$$p_{n_1 \rightarrow n_2} = 1 - e^{-\lambda}$$



Do odnalezionych danych odnoszących się do prawdopodobieństw: (1) wystąpienia nieodwracalnej niewydolności przeszczepu, (2) zgonu w grupie pacjentów dializowanych oraz (3) zgonu po przeszczepieniu nerki, dopasowano oba rozkłady (wykładniczy oraz *Weibulla*), wyznaczono ich parametry, a następnie porównano uzyskane współczynniki determinacji (wyznaczania) R^2 . Współczynniki te porównują wartości szacunkowe (obliczone w oparciu o wyznaczone rozkłady) i rzeczywiste (dane wejściowe), przyjmując wartość z przedziału od 0 do 1. Dla wartości 1 istnieje doskonała korelacja pomiędzy oszacowaną wartością y , a rzeczywistą wartością y , zaś 0 oznacza, że równanie regresji nie jest pomocne w obliczaniu prognozowanej wartości. Do oszacowania rocznego prawdopodobieństwa danego zdarzenia w modelu skorzystano z tego rozkładu, dla którego współczynnik R^2 przyjął wyższą wartość.

Roczne prawdopodobieństwo zgonu przed wystąpieniem krańcowej niewydolności nerek oszacowano korzystając z rozkładu wykładniczego oraz metody „adjusted” DEALE [29]. Szczegóły obliczeń znajdują się w rozdziale Śmiertelność przed wystąpieniem krańcowej niewydolności nerek.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono dane wejściowe na podstawie których wyznaczono roczne ryzyka zdarzeń, wraz z rezultatami wykonywanych obliczeń, w postaci uzyskanych parametrów rozkładu wykładniczego bądź *Weibulla*.

4.2.3.1. Czas do wystąpienia krańcowej niewydolności nerek

Średni wiek wystąpienia krańcowej niewydolności nerek (rozpoczęcie dializoterapii pacjentów z cystynozą) określono na podstawie badania *Markello 1993* [6], w którym parametr ten został zdefiniowany jako średni przewidywany wiek osiągnięcia wartości klirensu kreatyniny $0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (*renal death*). Wartości dla poszczególnych grup pacjentów zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Średni przewidywany wiek osiągnięcia wartości klirensu kreatyniny $0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ na podstawie badania *Markello 1993*

Populacja	Średni wiek w którym wartość klirensu kreatyniny osiągnie $0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (95% przedział ufności)
<i>Adequately treated</i>	74 (41 – 243)
<i>Partially treated</i>	20 (16 – 25)
<i>Untreated</i>	10 (8 – 12)

Wartości wyznaczone przez granice przedziałów ufności zostały wprowadzone do modelu w ramach analizy wrażliwości.



Warto podkreślić, że w przewlekłej niewydolności nerek zazwyczaj za właściwy czas dla rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego uważa się moment, w którym klirens kreatyniny osiągnie wartość poniżej 10 ml/min/1,73 m² (niekiedy ze względu na towarzyszące objawy kliniczne leczenie to rozpoczyna się wcześniej). Dlatego wartości podawane w badaniu *Markello 1993* [6] mogą być mylące z klinicznego punktu widzenia. Jednakże średni czas wystąpienia krańcowej niewydolności nerek u pacjentów z cystynozą nie leczonych cysteaminą odnotowywany w innych publikacjach jest podobny i wynosi 9 -10 lat [27, 28, 23].

4.2.3.2. Czas oczekiwania na przeszczepienie nerki

Zgodnie z danymi Poltransplantu [9] średni czas oczekiwania na przeszczepienie nerki w 2011 roku w Polsce w grupie chorych zgłoszonych do pierwszej transplantacji wyniósł 2 lata i 11 miesięcy od rozpoczęcia dializ. W grupie wszystkich zgłoszonych chorych do przeszczepienia nerki lub nerki i trzustki średni czas oczekiwania od rozpoczęcia dializ jest podobny. [9]

W analizie przyjęto, że czas oczekiwania na pierwszą transplantację wyniesie 3 lata (zaokrąglenie związane z rocznymi cyklami modelu), podobnie jak dla oczekujących na drugi zabieg przeszczepienia (również 3 lata). W modelu pacjenci oczekujący na transplantację poddawani są dializoterapii.

4.2.3.3. Przeżycie przeszczepu

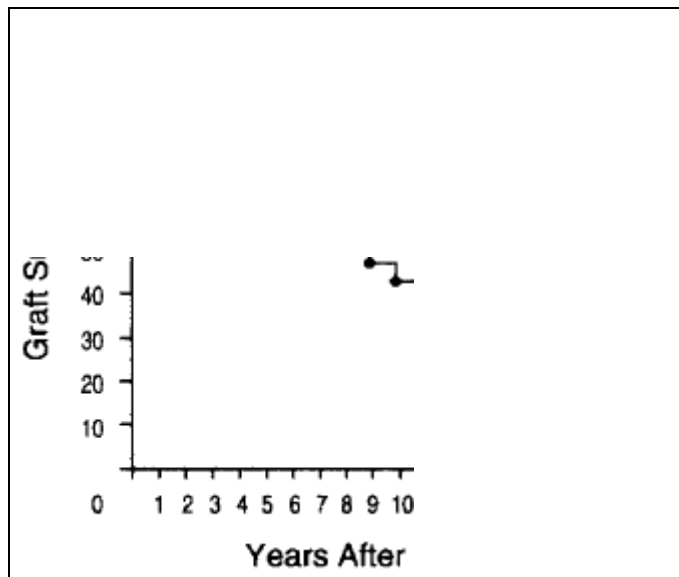
Czas przeżycia przeszczepu (*graft survival*) w analizie oszacowano na podstawie badania *Theodoropoulos 1993* [11], danych Poltransplantu [9] oraz raportu United States Renal Data System (USRDS) [10].

Czas przeżycia 30 przeszczepów nerki pobranych od dawcy martwego w populacji pacjentów chorych na cystynozę zaprezentowano w publikacji *Theodoropoulos 1993* [11] w postaci krzywej przeżycia:



Rysunek 2.

Czas przeżycia przeszczepu nerki od dawcy martwego w grupie pacjentów z cystynozą (Theodoropoulos 1993)



Dane przedstawione na powyższym wykresie posłużyły do oszacowania rocznych prawdopodobieństw wystąpienia nieodwracalnej niewydolności przeszczepu w modelu (skorzystano z programu *Digitizer Pro version 4.1* w celu odczytania wartości zamieszczonych na wykresie).

Nie odnaleziono publikacji opisujących czas przeżycia przeszczepu pobranego od dawcy żywego u pacjentów z cystynozą, dlatego dla tej grupy chorych przeżycie oszacowano na podstawie danych dla populacji ogólnej. Polskie dane Poltransplantu [9] dostępne są wyłącznie dla okresu 3 miesięcy po transplantacji, dlatego też wykorzystano dane *Annual Data Report 2011 USRDS* [10]. Zestawienie odsetków pacjentów z przeżyciem przeszczepu w kolejnych latach zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 7.

Odsetek pacjentów z przeżyciem przeszczepu nerki od dawcy żywego

Czas od transplantacji nerki [lata]	Odsetek pacjentów z przeżyciem przeszczepu (USRDS [10])	Odsetek pacjentów z przeżyciem przeszczepu (POLTRANSPLANT [9])
0,25	0,979	0,990
1	0,963	Nie liczono ze względu na niską liczbę zbadanych przeszczepień
2	0,938	
3	0,906	
5	0,819	
10	0,592	

W analizie przyjęto także, że przeżycie pierwszego przeszczepu różni się od przeżycia przeszczepu kolejnego – odsetki pacjentów z przeżyciem drugiego przeszczepu w kolejnych



latach od transplantacji zaczerpnięto z *Annual Data Report 2011* USRDS [10]. Wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Odsetek pacjentów z przeżyciem kolejnego (drugiego) przeszczepu nerki (Annual Data Report 2011 USRDS)

Czas od transplantacji nerki [lata]	Odsetek pacjentów z przeżyciem kolejnego przeszczepu od dawcy martwego	Odsetek pacjentów z przeżyciem kolejnego przeszczepu od dawcy żywego
0,25	0,930	0,970
1	0,880	0,954
2	0,831	0,906
3	0,773	0,858
5	0,619	0,743
10	0,383	0,491

W oparciu o powyżej przedstawione dane oszacowano roczne prawdopodobieństwa:

- Wystąpienia nieodwracalnej niewydolności pierwszego przeszczepu pobranego od dawcy martwego oraz żywego (związanego z przejściem ze stanu po przeszczepie nerki do stanu niewydolność przeszczepu – dializoterapia),
- Wystąpienia nieodwracalnej niewydolności drugiego przeszczepu pobranego od dawcy martwego oraz żywego (związanego z przejściem ze stanu po przeszczepie nerki II do stanu niewydolność przeszczepu – dializoterapia podtrzymująca).

Wykorzystano dopasowany do danych rozkład wykładniczy (dla którego uzyskano wyższą wartość współczynnika R^2 niż w przypadku rozkładu *Weibulla*). Oszacowane parametry rozkładu wraz z rocznym prawdopodobieństwem poszczególnych zdarzeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Oszacowane parametry rozkładu wykładniczego dla wystąpienia nieodwracalnej niewydolności przeszczepu nerki

Zdarzenie	Oszacowany parametr rozkładu wykładniczego	Prawdopodobieństwo roczne
Wystąpienie nieodwracalnej niewydolności pierwszego przeszczepu pobranego od dawcy martwego	0,1030	0,0979
Wystąpienie nieodwracalnej niewydolności pierwszego przeszczepu pobranego od dawcy żywego	0,0482	0,0471
Wystąpienie nieodwracalnej niewydolności drugiego przeszczepu pobranego od dawcy martwego	0,0954	0,0910
Wystąpienie nieodwracalnej niewydolności drugiego przeszczepu pobranego od dawcy żywego	0,0670	0,0648

Ponieważ odsetki pacjentów z przeżyciem przeszczepu oszacowano w stosunku do grupy żyjących osób po przeszczepie, uzyskane roczne prawdopodobieństwa wystąpienia



niewydolności przeszczepu nerki nie odpowiadają bezpośrednio w modelu przejściom ze stanu po przeszczepie nerki do stanu niewydolność przeszczepu – dializoterapia oraz ze stanu po przeszczepie nerki II do stanu niewydolność przeszczepu – dializoterapia podtrzymująca. W celu otrzymania odpowiednich wartości obliczono iloraz prawdopodobieństw: przeżycia pacjentów po transplantacji oraz przeżycia przeszczepu (kalkulacje przeprowadzono dla poszczególnych grup wiekowych oraz rodzaju przeszczepu), na podstawie którego oszacowano roczne prawdopodobieństwa wystąpienia niewydolności przeszczepu pod warunkiem przeżycia pacjenta.

4.2.3.4. Śmiertelność przed wystąpieniem krańcowej niewydolności nerek

Istnieje ograniczona liczba publikacji zawierających dane o śmiertelności chorych na cystynozę leczonych cysteaminą. [REDACTED]

[REDACTED] W badaniu *Gahl 2007* [13] w grupie 39 dorosłych pacjentów stosujących cysteaminę co najmniej przez 8 lat zaobserwowano 3 zgony w okresie 21 lat. W grupie 61 osób leczonych krócej niż 8 lat raportowano 30 zgonów.

Opierając się na przytoczonych powyżej informacjach w analizie śmiertelność pacjentów powyżej 18 roku życia leczonych cysteaminą oszacowano na podstawie danych z badania *Gahl 2007* [13], zaś dla chorych do 18 roku życia, z powodu braku innych wiarygodnych danych, na podstawie PSUR [12]. Odnotowany w powyższych publikacjach odsetek zgonów (7,69% w okresie 21 lat – *Gahl 2007* [13] oraz [REDACTED]) przetransponowano na roczne ryzyko zgonu zgodnie ze standardową formułą:

$$P_i = 1 - [1 - P(t_0)]^{1/j}$$

gdzie:

$P(t_0)$ – prawdopodobieństwo zgonu w okresie obserwacji w danej publikacji,

j – liczba równych przedziałów o długości i (1 roku).

Roczne prawdopodobieństwo zgonu w grupie pacjentów leczonych cysteaminą do 18 roku życia wynosi 0,0009, natomiast w grupie dorosłych pacjentów 0,0038. Stałe roczne prawdopodobieństwo zgonu dla okresu obejmującego cały horyzont czasowy analizy (od 1 do 50 roku życia) wyznaczono w oparciu o rozkład wykładniczy dopasowany do danych przedstawionych powyżej. Obliczenia przeprowadzono korzystając z programu *Microsoft Excel*. Otrzymano parametr rozkładu wykładniczego $\lambda = 0,0024$, co oznacza roczne prawdopodobieństwo zgonu β równe 0,0024 (zgodnie z równaniem $\beta = 1 - e^{-\lambda}$).



Oszacowane w ten sposób roczne prawdopodobieństwo zgonu zostało dodatkowo skorygowane o śmiertelność w populacji ogólnej, zgodnie z metodologią przedstawioną w artykule *Stalpers 1989* [29]. Średnią roczną śmiertelność w populacji ogólnej w grupie wiekowej od 1 do 50 roku życia wyznaczono w oparciu o rozkład wykładniczy dopasowany do krzywej utworzonej na podstawie danych GUS o liczbie zgonów w populacji polskiej (*Tablica trwania życia 2010* [81]). Uzyskano parametr rozkładu wykładniczego $\lambda = 0,0007$ co oznacza roczne prawdopodobieństwo zgonu β równe 0,0007 (zgodnie z równaniem $\beta = 1 - e^{-\lambda}$).

Prawdopodobieństwo przeżycia $S(t)$ w rozkładzie wykładniczym zgodnie z metodą „adjusted” DEALE [29] przyjmuje następującą postać:

$$S(t) = e^{-(\lambda_1 + \lambda_2) * t}$$

gdzie:

λ_1, λ_2 – parametry rozkładu wykładniczego (0,0024 oraz 0,0007 w niniejszej analizie).

Roczne prawdopodobieństwo zgonu β oszacowano na podstawie równania [29]:

$$\beta = 1 - [(1 - \beta_1) * (1 - \beta_2)]$$

gdzie:

β_1 – roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji leczonych cysteamina oszacowane na podstawie PSUR [12] oraz *Gahl 2007* [13] (0,0024),

β_2 – roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (0,0007).

Zgodnie z powyższym wzorem roczne prawdopodobieństwo zgonu w grupie pacjentów stosujących leczenie cysteamina oszacowano na 0,0031.

Nie odnaleziono wiarygodnych danych odnośnie śmiertelności w grupie chorych na cystynozę nie stosujących leczenia przyczynowego (cysteamina) przed wystąpieniem krańcowej choroby nerek (dzieci w wieku nie przekraczającym średnio 9 - 10 lat). W badaniach *Gretz 1983* [27] i *Manz 1994* [28] zaprezentowano wprawdzie krzywe przeżycia dla grupy pacjentów z naturalnym przebiegiem choroby, jednak zgon zdefiniowany został jako: śmierć chorego bądź czas rozpoczęcia terapii nerkozastępczej. Mając na uwadze powyższe ograniczenia w modelu założono, że śmiertelność w populacji stosującej leczenie obejmujące wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe będzie taka sama jak w grupie stosujących cysteamina (założenie konserwatywne).

W modelu przyjęto, że śmiertelność chorych na cystynozę, niezależnie od rodzaju leczenia, po wystąpieniu krańcowej niewydolności nerek oraz po przeszczepieniu nerki nie



będzie odbiegać od śmiertelności w grupie wszystkich chorych dializowanych oraz po transplantacji.

4.2.3.5. Śmiertelność pacjentów dializowanych

W analizie śmiertelność pacjentów dializowanych oszacowano na podstawie danych USRDS [10] (nie odnaleziono wiarygodnych publikacji opisujących wyczerpująco śmiertelność dializowanych pacjentów z cystynozą). W tabelach poniżej przedstawiono odsetki żyjących osób w kolejnych latach od rozpoczęcia dializoterapii, w podziale na grupy wiekowe oraz typ dializy.

Tabela 10.
Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów dializowanych (hemodializa) (Annual Data Report 2011 USRDS)

Czas od rozpoczęcia hemodializy	Odsetek żyjących pacjentów [%] w grupie wiekowej [lata]		
	0 -19	20-44	45-64
0,25	99,2	99,2	97,9
1,25	93,8	91,4	86,2
2,25	89,1	83,7	75,2
3,25	79,8	77,1	64,7
5,25	72,7	63,6	45,6
10,25	44,1	33,8	14,9

Tabela 11.
Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów dializowanych (dializa otrzewnowa) (Annual Data Report 2011 USRDS)

Czas od rozpoczęcia dializy otrzewnowej	Odsetek żyjących pacjentów [%] w grupie wiekowej [lata]		
	0-19	20-44	45-64
0,25	99,7	99,8	99,5
1,25	93,7	98,3	93,1
2,25	83,5	91,9	84,0
3,25	78,7	83,5	72,2
5,25	70,3	68,2	53,0
10,25	60,1	34,7	15,4

W oparciu o powyżej przedstawione dane oszacowano roczne prawdopodobieństwa zgonu pacjentów pozostających na dializoterapii (hemodializa bądź dializa otrzewnowa), dla trzech grup wiekowych: 0-19 lat, 20-44 lata oraz 45-64 lata, odpowiadające w modelu



przejściom ze stanów Krańcowa niewydolność nerek – dializoterapia, Niewydolność przeszczepu – dializoterapia oraz Niewydolność przeszczepu – dializoterapia podtrzymująca do stanu zgon.

Dla grupy wiekowej 0-19 lat leczonych dializa otrzewnową wykorzystano dopasowany do danych rozkład wykładniczy (dla którego uzyskano wyższą wartość współczynnika R^2 niż w przypadku rozkładu *Weibulla*). W pozostałych grupach wiekowych zastosowano rozkład *Weibulla*. Oszacowane parametry rozkładów przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 12.
Oszacowane parametry rozkładu wykładniczego dla wystąpienia zgonu pacjentów dializowanych

Zdarzenie	Oszacowany parametr rozkładu wykładniczego	Prawdopodobieństwo roczne
Zgon pacjenta dializowanego: dializa otrzewnowa, 0-19 lat	0,0556	0,0541

Tabela 13.
Oszacowane parametry rozkładu *Weibulla* dla wystąpienia zgonu pacjentów dializowanych

Zdarzenie	Parametr kształtu	Parametr skali
Zgon pacjenta dializowanego: hemodializa, 0-19 lat	12,1481	1,2353
Zgon pacjenta dializowanego: hemodializa, 20-44 lata	9,0968	1,3061
Zgon pacjenta dializowanego: hemodializa, 45-60 lat	6,2742	1,1994
Zgon pacjenta dializowanego: dializa otrzewnowa, 20 – 44 lata	9,6575	1,7474
Zgon pacjenta dializowanego: dializa otrzewnowa, 45 – 60 lat	6,7916	1,5908

Zmienne w czasie roczne prawdopodobieństwa zdarzeń dla rozkładu *Weibulla* przedstawiono w Załącznik 1.

4.2.3.6. Śmiertelność pacjentów po transplantacji

W analizie śmiertelność pacjentów po transplantacji oszacowano na podstawie danych USRDS [10]. Biuletyn Poltransplantu [9] zawiera informacje dotyczące przeżycia po przeszczepieniu nerki w Polsce, jednak bez podziału na grupy wiekowe, dlatego w analizie zdecydowano się oprzeć na statystykach United States Renal Data System. W tabeli poniżej przedstawiono odsetki żyjących osób w kolejnych latach od przejścia transplantacji nerki pobranej od dawcy martwego w podziale na grupy wiekowe. W celach porównawczych zaprezentowano również dane polskie.



Tabela 14.
Prawdopodobieństwo przeżycia po transplantacji nerki, dawca martwy

Czas od transplantacji	Odsetek żyjących pacjentów [%]			
	USRDS [10] (grupy wiekowe [lata])			Poltransplant [9]
	0-19	20-44	45-64	Ogółem
0,25	99,0	98,9	97,8	96,3
1	97,7	97,4	95,1	95,1
2	-	96,0	92,0	-
3	97,4	94,4	88,0	91,93
5	91,9	89,7	79,3	88,1
10	81,4	73,2	52,2	76,2

W tabeli poniżej przedstawiono odsetki żyjących osób w kolejnych latach od przeszczepienia nerki pobranej od dawcy żywego w podziale na grupy wiekowe. W celach porównawczych zaprezentowano również dane polskie.

Tabela 15.
Prawdopodobieństwo przeżycia po transplantacji nerki, dawca żywy

Czas od transplantacji	Odsetek żyjących pacjentów [%]			
	USRDS [10] (grupy wiekowe [lata])			Poltransplant [9]
	0 - 19	20 - 44	45 - 64	Ogółem
0,25	98,8	99,5	99,0	99,5
1	98,4	99,4	97,8	Nie liczono ze względu na niską liczbę zbadanych przeszczepień
2	-	97,6	96,7	
3	-	96,7	94,0	
5	94,4	93,3	88,2	
10	89,2	81,0	64,6	

Dane USRDS [10] dotyczą pacjentów z pierwszym przeszczepem nerki. W modelu założono, że prawdopodobieństwo przeżycia po drugiej transplantacji będzie takie samo jak po pierwszej tego typu operacji.

W oparciu o powyżej przedstawione dane oszacowano roczne prawdopodobieństwa zgonu pacjentów po transplantacji nerki (przeszczep od dawcy martwego bądź żywego), dla trzech grup wiekowych: 0-19 lat, 20-44 lata oraz 45-64 lata, odpowiadające w modelu przejściom ze stanów po przeszczepie nerki oraz po przeszczepie nerki II do stanu zgon.



Dla wszystkich grup pacjentów wykorzystano dopasowany do danych rozkład wykładniczy (dla którego uzyskano wyższe wartości współczynnika R^2 niż w przypadku rozkładu *Weibulla*). Oszacowane parametry rozkładów wykładniczych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Oszacowane parametry rozkładu wykładniczego dla wystąpienia zgonu pacjentów po transplantacji nerki

Zdarzenie	Oszacowany parametr rozkładu wykładniczego	Prawdopodobieństwo roczne
Zgon pacjenta po transplantacji: przeszczep od dawcy martwego 0-19 lat	0,0191	0,0190
Zgon pacjenta po transplantacji: przeszczep od dawcy martwego 20-44 lata	0,0284	0,0280
Zgon pacjenta po transplantacji: przeszczep od dawcy martwego 45-64 lata	0,0594	0,0577
Zgon pacjenta po transplantacji: przeszczep od dawcy żywego 0-19 lat	0,0115	0,0114
Zgon pacjenta po transplantacji: przeszczep od dawcy żywego 20-44 lata	0,0188	0,0186
Zgon pacjenta po transplantacji: przeszczep od dawcy żywego 45-64 lata	0,0379	0,0372

4.2.4. Pozostałe parametry modelu

4.2.4.1. Rodzaje dializoterapii

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej [18] od 2000 roku dzięki akcji charytatywnej Wielkiej Orkiestry Świątecznej Pomocy automatyczna dializoterapia otrzewnowa dostępna jest dla wszystkich dzieci w Polsce (leczonych jest tą metodą ponad 90% chorych tj. wszyscy spełniający określone kryteria medyczne).

W publikacji *Rutkowski 2010* [19] przedstawiono całkowitą liczbę pacjentów dializowanych w Polsce (15 800 osób) z podziałem na hemodializę (14 778 osób) oraz dializę otrzewnową (1 022 osoby).

W analizie przyjęto, że odsetki pacjentów korzystających z poszczególnych rodzajów dializoterapii oszacowane na podstawie powyższych źródeł będą takie same w populacji pacjentów z cystynozą. W tabeli poniżej przedstawiono wartości wprowadzone do modelu (założono, że informacje z publikacji *Rutkowski 2010* [19] posłużą do oszacowania odsetków w grupie dorosłych pacjentów).



Tabela 17.
Odsetki pacjentów korzystających z poszczególnych rodzajów dializoterapii

Wiek	Hemodializa	Dializa otrzewnowa	Źródło
Do 18 roku życia	10%	90%	PTNDz [18]
Powyżej 18 roku życia	93,5%	6,5%	Rutkowski 2010 [19]

4.2.4.2. Dawcy przeszczepu nerki

Na podstawie informacji zamieszczonych w *Biuletynie Informacyjnym 2012* Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego do Spraw Transplantacji „Poltransplant” [9] liczba przeszczepionych nerek w 2011 roku w Polsce wyniosła 1 042, z czego od zmarłych dawców pobrano 1 002 narządów (96,2% przeszczepów), a od dawców żywych 40 (3,8% przeszczepów). Podobne wartości odnotowano dla lat wcześniejszych. Do analizy przyjęto odsetki przedstawione poniżej, niezależnie od wieku biorcy.

Tabela 18.
Odsetki pacjentów z przeszczepem nerki pobranym od dawcy martwego i żywego

Dawca martwy	Dawca żywy	Źródło
96,2%	3,8%	Poltransplant, <i>Biuletyn Informacyjny 2012</i> [9]

4.2.4.3. Compliance

Według abstraktu *Dutertre 2008* [31] współczynnik *compliance* określony jako „good” zaobserwowano u 66% pacjentów leczonych preparatem Cystagon®, [redacted]

Inne źródła odnotowały odmienne odsetki pacjentów leczonych cysteaminą i stosujących się do zaleceń lekarza. W przeglądzie *Nesterova 2008* [23] odsetek pacjentów nie tolerujących pełnych zalecanych dawek został określony jako 10-15%. W badaniu *Gahl 1987* [17] w grupie 93 osób leczonych cysteaminą odsetek *noncompliance* wyniósł 14%.

Odsetek *compliance* w grupie stosującej cysteaminę w analizie podstawowej ze względu na dużą grupę obserwowanych pacjentów i długi czas obserwacji zaczerpnięto z



opracowania *Cystagon Monograph UK* [16], zaś w analizie wrażliwości z publikacji *Gahl 1987* [17]. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Wartości compliance w grupie pacjentów stosujących cysteaminę przyjęte w modelu Markowa

Odsetek pacjentów z compliance	Rodzaj analizy	Źródło
60%	Analiza podstawowa	<i>Cystagon Monograph UK</i> [16]
86%	Analiza wrażliwości	<i>Gahl 1987</i> [17]

4.2.4.4. Ostre odrzucanie przeszczepu

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w pierwszym roku po transplantacji nerki obecnie w Polsce u około 15-25% dzieci wystąpi ostre odrzucanie przeszczepu. Jednakże częstość wczesnej utraty nerki z tego powodu jest minimalna (poniżej 10%). Zgodnie z opinią prof. M. Durlik [32] częstość procesu ostrego odrzucania wynosi 20% (odsetek bez wyodrębnienia grup wiekowych).

Na podstawie powyższych informacji w analizie przyjęto, że ostre odrzucanie przeszczepu wystąpi u 20% pacjentów w pierwszym roku po transplantacji. W kolejnych latach po przeszczepie przyjęto 10% odsetek wystąpień ostrego odrzucania przeszczepu zgodnie z opinią eksperta medycznego.

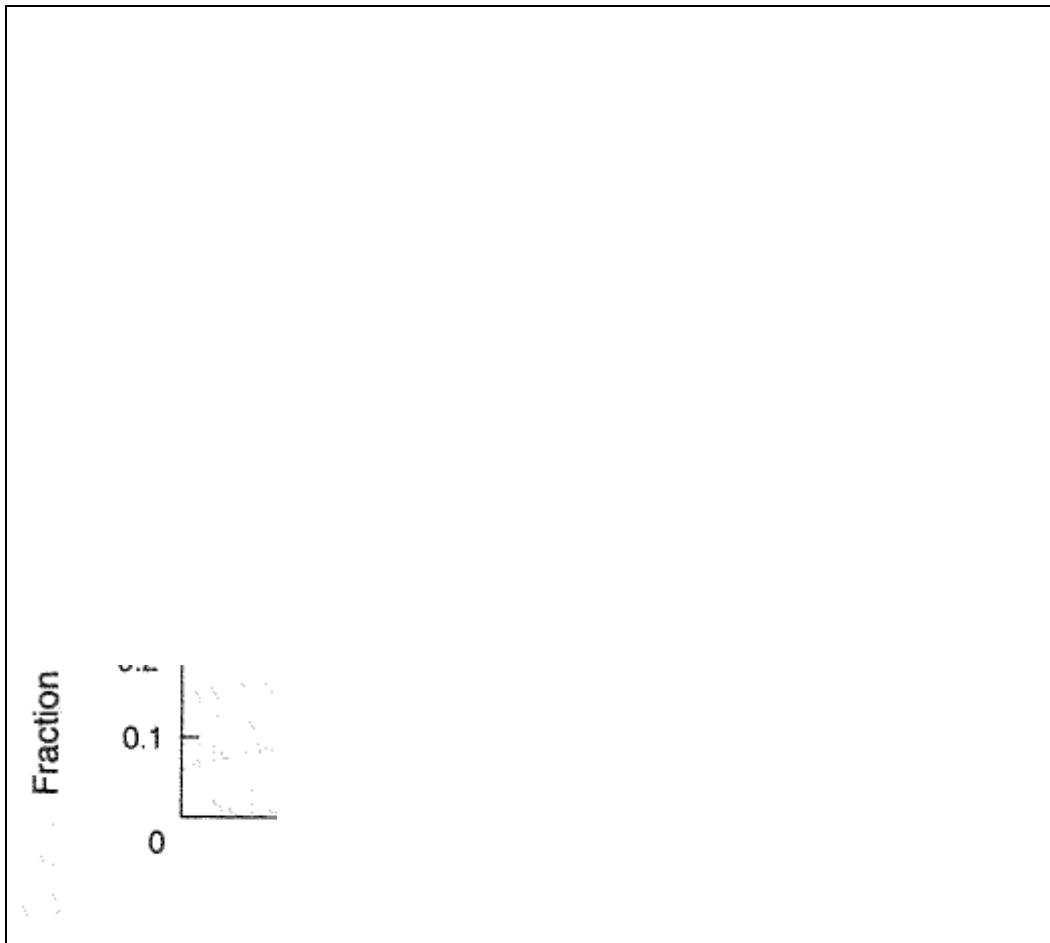
4.2.4.5. Niedoczynność tarczycy

Akumulacja cystyny prowadzi do włóknienia tarczycy i rozwoju jej niewydolności [3]. Leczenie niedoczynności tarczycy polega na suplementacji L-tyroksyny – syntetycznego hormonu tarczycy.

Odsetek pacjentów, u których nie jest konieczna suplementacja L-tyroksyny w zależności od długości leczenia cysteaminą oraz od compliance przedstawiono w badaniu *Kimonis 1995* [8]. W publikacji tej zaprezentowano krzywe przeżycia, oszacowane na podstawie analizy tablic przeżycia, w której punkt końcowy zdefiniowano jako czas rozpoczęcia terapii z użyciem syntetycznych hormonów tarczycy. Charakterystyka grup wyodrębnionych w publikacji *Kimonis 1995* [8] znajduje się w rozdziale Charakterystyka populacji. Poniżej zaprezentowano wykres zamieszczony w omawianym badaniu.



Rysunek 3.
Odsetki pacjentów chorych na cystynozę bez rozpoczętej suplementacji L-tyroksyny*



* koła – pacjenci z grupy *well treated*, trójkąty – pacjenci z grupy *partially treated*, kwadraty – pacjenci z grupy *poorly treated*.

Dane przedstawione na powyższym wykresie posłużyły do oszacowania odsetka pacjentów, u których konieczna jest suplementacja L-tyroksyny w zależności od wieku chorych (skorzystano z programu *Digitizer Pro version 4.1* w celu odczytania wartości zamieszczonych na wykresie).

Ekstrapolację danych na okres obejmujący pełny horyzont czasowy analizy przeprowadzono zgodnie z postępowaniem opisanym w rozdziale Prawdopodobieństwa przejść w modelu.

Dla grupy *partially treated* wykorzystano dopasowany do danych rozkład wykładniczy (uzyskana wartość parametru rozkładu wykładniczego wynosi 0,0354), zaś dla grupy *poorly treated* rozkład Weibulla (uzyskane wartości: parametr skali: 17,1507, parametr kształtu 1,9754). Oba rozkłady opisują prawdopodobieństwo braku wystąpienia niedoczynności tarczycy, $P_{L-T4 \text{ replacement}}(t)$ (do oszacowania odsetka pacjentów, u których konieczna jest suplementacja L-tyroksyny wykorzystano wartości $[1 - P_{L-T4 \text{ replacement}}(t)]$).



W grupie *well treated* w wieku 17,8 lat u 96,4% pacjentów nie wystąpiła niedoczynność tarczycy (na podstawie odczytu danych z wykresu). W oparciu o powyższą informację oszacowano odsetek pacjentów u których wystąpi niewydolność tarczycy w ciągu kolejnych lat (założono przyrost stały w czasie), zgodnie ze standardową formułą:

$$P_i = 1 - [1 - (1 - P(t_0))]^{1/j}$$

gdzie:

$P(t_0)$ – prawdopodobieństwo braku wystąpienia niedoczynności tarczycy (96,4%),

j – liczba równych przedziałów o długości i (1 roku) – 17,8.

Odsetki pacjentów z niedoczynnością tarczycy w kolejnych latach życia, w zależności od czasu rozpoczęcia terapii cystemeiną oraz *compliance* zawiera Tabela 95 w Załącznik 1.

4.2.4.6. Działania niepożądane

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego działania niepożądane mogą wystąpić u około 35% pacjentów, w większości dotyczą one układu pokarmowego i nerwowego [1]. W modelu uwzględniono koszty leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (*gastrointestinal disorders - GI*), [REDACTED]

[REDACTED] Przy przyjęciu skrajnego założenia, że jeden przypadek odpowiada jednemu pacjentowi, roczne prawdopodobieństwo wystąpienia GI (P_i) wyniosłyby zatem odpowiednio 2,24% oraz 0,93% (zgodnie ze równaniem $P_i = 1 - [1 - (1 - P(t_0))]^{1/j}$, gdzie $P(t_0)$ oznacza odsetek chorych z GI w analizowanych przedziałach czasowych, zaś j – długość tych przedziałów wyrażoną w latach).

Otrzymane odsetki pacjentów, u których wystąpią zaburzenia żołądkowo-jelitowe są bardzo niskie w porównaniu do informacji zawartych w Charakterystyce produktu leczniczego (35%) [1]. Dlatego w analizie przyjęto, że roczne prawdopodobieństwo wystąpienia GI wyniesie 12,4%, [REDACTED]

[REDACTED] (założenie konserwatywne). Schemat leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych zaczerpnięto z badania *Dohil 2003* [33] (szczegóły zostały przedstawione w rozdziale Koszt leczenia działań niepożądanych związanych z cystemeiną).



4.3. Analiza kosztów

W analizie koszty-efektywność zidentyfikowano następujące źródła kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leczenia cysteamina (preparat Cystagon®),
- koszty monitorowania leczenia cystynozy,
- koszty leczenia nerkozastępczego (dializoterapia oraz transplantacja nerki wraz z leczeniem immunosupresyjnym),
- koszty leczenia niedoczynności tarczycy,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

W analizie nie zidentyfikowano kosztów bezpośrednich niemedycznych, które potencjalnie mogłyby stanowić koszty różniące. Nie uwzględniono również kosztów nieróżniących pomiędzy ramieniem interwencji a komparatora, do których zaliczono koszty związane z terapią obejmującą postępowanie zachowawcze i objawowe (wyrównywanie zaburzeń wodno-elektrolitowych i kwasowo-zasadowych, dodatkowa suplementacja wodorowęglanów, wapnia oraz karnityny oraz wspomaganie żywienia). Nie uwzględniono również kosztów związanych z leczeniem niskorosłości u dzieci (szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale Koszty terapii obejmującej wyłącznie leczenie zachowawcze i objawowe).

W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich czyli kosztów utraconej produktywności występującej u pacjentów z cystynozą, ze względu na charakterystykę populacji docelowej (sporą grupę chorych stanowią osoby poniżej 18 roku życia) oraz z uwagi na fakt, iż nie odnaleziono polskich danych pozwalających na oszacowanie tego rodzaju kosztów.

Pomiar zużycia zasobów przeprowadzono metodą kosztów ogólnych z perspektywy wspólnej płatników za świadczenia zdrowotne (budżet NFZ i pacjent) oraz perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wycenę monetarną jednostek zużytych zasobów dokonano na podstawie aktualnych materiałów informacyjnych Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Cenę punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym przyjęto na poziomie 52 PLN zgodnie z danymi zamieszczonymi w internetowym Informatorze Narodowego Funduszu Zdrowia o zawartych umowach w 2012 roku [20].

Stosowane w badaniach schematy postępowania są zgodne z praktyką kliniczną w Polsce i zostały potwierdzone przez eksperta klinicznego. Nie zidentyfikowano żadnych składników kosztów, które różniąc się dla porównywanych interwencji, wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.



W przeprowadzonej analizie koszty przedstawiono dla okresu zużycia zasobów wynoszącego jeden rok (jeden cykl modelu), w przeliczeniu na jednego pacjenta z cystynozą nefropatyczną. W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% rocznie.

4.3.1. Koszty terapii cysteaminą

W chwili obecnej jedyną dostępną opcją terapeutyczną przyczynowego leczenia cystynozy pozostaje stosowanie cysteaminy [3]. Wczesna diagnoza (poniżej 2 roku życia dziecka) daje największą szansę na skuteczne leczenie i znaczne opóźnienie rozwoju niewydolności nerek oraz, w niektórych przypadkach, wyraźną poprawę wzrostu dziecka. Działanie cysteaminy polega na tworzeniu kompleksów z cystyną wewnątrz lizosomów, które mogą zostać przetransportowane przez błonę lizosomalną przy pomocy kanału lizynowego [3]. Celem leczenia cysteaminą jest utrzymanie stężenia cystyny w krwinkach białych poniżej 1 nmol hemicystyny/mg białka [1].

Preparat Cystagon® jest lekiem zawierającym cysteaminę w postaci dwuwinienu merkaptaminy, dostępnym w kapsułkach twardych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



W analizie koszty–efektywność przyjęto aktualne ceny dla roku 2012. Poziom cen dla kolejnych lat rozpatrywano w analizie wpływu na budżet.

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [1] u dzieci w wieku do 12 lat dawka preparatu Cystagon® powinna być ustalana w oparciu o pole powierzchni ciała ($\text{g}/\text{m}^2/\text{dobę}$). Zalecana dawka wynosi $1,30 \text{ g}/\text{m}^2/\text{dobę}$ w przeliczeniu na wolną zasadę, w dawkach podzielonych, cztery razy na dobę. Dla pacjentów w wieku powyżej 12 lat i o masie ciała większej niż 50 kg, zaleca się dawkę $2 \text{ g}/\text{dobę}$ w dawkach podzielonych, cztery razy na dobę.

Dawka początkowa, stopniowo zwiększana w celu uniknięcia nietolerancji preparatu, powinna stanowić $1/4$ do $1/6$ spodziewanej dawki podtrzymującej. Dawkę należy zwiększać w przypadku dostatecznej tolerancji na preparat i gdy stężenie cystyny w krwinkach białych utrzymuje się na poziomie ponad 1 nmol hemicystyny na miligram białka. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż $1,95 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dobę}$ [1].

W analizie, zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [1], przyjęto, że wielkość dawki dziennej cysteaminy dla grupy chorych o wadze nie przekraczającej 50 kg wyniesie $1,30 \text{ g}/\text{m}^2$. Pole powierzchni ciała (ang. *Body Surface Area* – BSA) obliczono w oparciu o formułę Dubois (1916), przedstawioną w opracowaniu *Cystagon Monograph UK* [16]:

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = 0,007184 * \text{wzrost(cm)}^{0,725} * \text{waga(kg)}^{0,425}$$

Średni wzrost i masę ciała chorych na cystynozę pomiędzy 1 a 18 rokiem życia, w kolejnych latach, w zależności od czasu rozpoczęcia terapii cysteaminą i *compliance* przedstawiono w rozdziale Charakterystyka populacji. Założono, że pacjenci powyżej 18 roku życia będą przyjmować dawkę $2 \text{ g}/\text{dobę}$.

Preparat Cystagon® jest dostępny w kapsułkach 50 mg lub 150 mg. W analizie założono, że pacjenci przyjmują dawki w postaci całej zawartości kapsułek, niezależnie od sposobu podawania (u dzieci około 6 roku życia i młodszych można wysypać zawartość kapsułki na pokarm [1]). Brak możliwości dzielenia zawartości kapsułek oznacza, że najmniejsza wielokrotność dawki podzielonej wynosi 50 mg, co odpowiada najmniejszej wielokrotności dawki dziennej 200 mg. W tabeli poniżej przedstawiono wielkości dawki dziennej preparatu Cystagon® w zależności od wartości BSA pacjentów przyjęte w analizie ($1,30 \text{ g}/\text{m}^2/\text{dobę}$ zmodyfikowane wraz z założeniem braku możliwości dzielenia zawartości kapsułek).



Tabela 21.
Wielkość dawki dziennej preparatu Cystagon® w zależności od pola powierzchni ciała pacjentów

Zakres wartości BSA [m ²] odpowiadający wysokości dawki dziennej	Wysokość dawki dziennej [mg]
Poniżej 0,23	200
0,23 – 0,38	400
0,38 – 0,54	600
0,54 – 0,69	800
0,69 – 0,85	1000
0,85 – 1,00	1200
1,00 – 1,15	1400
1,15 – 1,31	1600
1,31 – 1,46	1800
Powyżej 1,46	2000

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

Na podstawie podziału pacjentów w opracowaniu *Cystagon Monograph UK* [16] (pacjenci którzy otrzymują powyżej 80% rekomendowanej dawki preparatu Cystagon® oraz



pacjenci, którzy otrzymują mniej niż 80%) w modelu założono, że chorzy bez *compliance* przyjmują 79% zalecanej dawki (konserwatywnie przyjęto najwyższą możliwą wartość poniżej 80%).

4.3.2. Koszty terapii obejmującej wyłącznie leczenie zachowawcze i objawowe

Leczenie cystynozy obejmuje: postępowanie zachowawcze, objawowe oraz leczenie przyczynowe. W chwili obecnej jedyną dostępną formą leczenia przyczynowego choroby pozostaje cysteamina, substancja w Polsce nie refundowana. Zgodnie z doniesieniami naukowymi [3] oraz opinią eksperta klinicznego, istniejąca praktyka obejmuje zatem wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe, w skład którego wchodzi:

- Wyrównywanie zaburzeń wodno-elektrolitowych i kwasowo-zasadowych (stosowanie odpowiedniej diety zawierającej duże ilości płynów, soli i innych elektrolitów oraz dodatkowa suplementacja innych substancji, takich jak wodorowęglany, wapń i karnityna),
- Wspomaganie żywienia za pomocą sondy lub przetoki żołądkowej u małych dzieci,
- Wprowadzenie terapii hormonalnej z użyciem hormonów tarczycy, testosteronu, a także hormonu wzrostu w celu poprawienia wyników leczenia.

Postępowanie zachowawcze i objawowe stosuje się również w grupie pacjentów leczonych przyczynowo. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego koszty wyrównywania zaburzeń wodno-elektrolitowych i kwasowo-zasadowych oraz wspomaganie żywienia są takie same w grupie stosującej cysteaminę i w grupie pozostającej bez leczenia przyczynowego. W analizie pominięto tę kategorię kosztów, jako koszty nieróżniące.

Istnieją doniesienia naukowe, które wskazują na mniejszy odsetek pacjentów leczonych cysteaminą w porównaniu do grupy leczonych wyłącznie zachowawczo, u których konieczne jest wprowadzenie terapii hormonalnej. Odsetki pacjentów stosujących suplementację L-tyroksyny w przypadku wystąpienia niedoczynności tarczycy, w grupie leczonej cysteaminą oraz w grupie bez leczenia przyczynowego zaczerpnięto z badania *Kimonis 1995* [8]. Koszty takiej terapii przedstawiono w rozdziale Koszty leczenia niedoczynności tarczycy.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego można założyć, że nefropatyczna postać cystynozy w swoim naturalnym przebiegu kojarzy się w 100% z rozwojem niskorosłości, czyli z potrzebą leczenia hormonem wzrostu. Dotyczy to również większości pacjentów z rozpoczętym leczeniem cysteaminą po ukończeniu drugiego roku życia (odsetek trudny do oszacowania). Istnieją opisy pojedynczych przypadków, które wskazują, że adekwatne leczenie cysteaminą



rozpoczęte przed 2 rokiem życia może zapobiec rozwojowi niskorostości a tym samym konieczności leczenia hormonem wzrostu [34]. Ze względu jednak na bardzo niewielką liczbę takich obserwacji, nie można obecnie zagwarantować, że dotyczyłoby to 100% takich pacjentów.

W praktyce trudno jest ocenić jaki odsetek pacjentów z cystynozą w Polsce objęty jest leczeniem hormonem wzrostu. Zgodnie z istniejącymi obecnie kryteriami kwalifikacji do leczenia hormonem wzrostu [36] pacjenci z cystynozą mogą być leczeni w ramach programu lekowego „Leczenie niskorostłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) (ICD-10 N18)” dopiero, gdy spełnią kryteria przewlekłej niewydolności nerek (klirens kreatyniny niższy aniżeli 75 ml/1,73m²/min) [75]. Zatem z przyczyn formalnych leczenie w Polsce hormonem wzrostu pacjentów z cystynozą i niskorostością, ale jeszcze z utrzymującą się prawidłową funkcją nerek jest praktycznie niemożliwe. Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia hormonem wzrostu.

4.3.3. Koszty monitorowania leczenia cystynozy

4.3.3.1. Koszty kwalifikacji, weryfikacji oraz monitorowania leczenia cysteaminą

Zgodnie z opinią eksperta medycznego monitorowanie leczenia cysteaminą chorych na cystynozę odbywa się w ramach porad specjalistycznych wykonywanych przynajmniej raz na 3 miesiące u lekarza nefrologa. Dodatkowo, począwszy od 4 roku życia dziecka, wykonuje się raz na od 6 do 12 miesięcy badanie w lampie szczelinowej w celu oceny akumulacji cystyny w obrębie rogówki [35]. Badanie wykonywane jest przez lekarza okulistę. W tabeli poniżej przedstawiono listę badań kontrolnych wraz z częstotścią ich wykonywania.

Tabela 23.
Badania kontrolne wykonywane w ramach monitorowania terapii cysteaminą

Badanie	Wiek pacjenta	Częstość wykonywania badania
Badanie poziomu cystyny w leukocytach	w każdym wieku	po ustaleniu dawki terapeutycznej raz na 3 miesiące
Pełna morfologia krwi – w tym hemoglobina		co 1 – 3 miesiące
Kreatynina		
Klirens kreatyniny		
Równowaga kwasowo-zasadowa		
Sód, potas, wapń, fosfor (Na, K, Ca, P)		



Mocznik		
Analiza moczu		co 3 miesiące
Parathormon (PTH)		co 3 do 6 miesięcy
Cholesterol		co 6 miesięcy
Fosfataza zasadowa		
Glikemia (glukoza)		
Badanie czynnościowe tarczycy (hormon tyreotropowy – TSH oraz tyroksyna wolna - FT4)		
USG nerek		raz na rok
Zdjęcie RTG nadgarstka/dłoni	w trakcie leczenia krzywicy	co 3 miesiące
Hypogonadyzm (badanie poziomu hormonów w surowicy krwi: FSH < 1,0 mUI/ml, LH < 1,0 mUI/ml, testosteron < 2 ng/ml.)	dotyczy chłopców w wieku dojrzewania	w zależności od wskazań lekarza prowadzącego
Badanie w lampie szczelinowej	powyżej 4 lat	raz na 6 lub 12 miesięcy
Badanie tomografii komputerowej (TK)*	Badania wykonywane w przypadku zaburzeń neurologicznych, psychointelektualnych lub psychiatrycznych	
Badanie rezonansu magnetycznego (RM)*		

Obecnie w ramach programów lekowych nie jest refundowany żaden preparat w leczeniu cystynozy, zatem nie ma określonej wysokości opłaty za porady kontrolne. W analizie przyjęto, że monitorowanie terapii cysteaminą (niezbędne badania oraz wizyta specjalistyczna nefrologiczna), będzie wykonywane w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym, związanym z wykonaniem programu lekowego. Charakterystykę świadczenia zaczerpnięto z *Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe)* (załącznik nr 1k do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku [37]). Kalkulację średniego kosztu procedury przedstawiono w tabeli poniżej. Średnią cenę punktu ustalono na 52,00 PLN na podstawie danych NFZ o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie w 2012 roku [20].

Tabela 24.
Koszt wizyty ambulatoryjnej kontrolnej w leczeniu cysteaminą

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Waga punktowa świadczenia	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	2	52,00	104,00

Choroba ultra rzadka występuje z częstością co najwyżej 1 przypadku na 50 000 osób, jest to zatem, co najwyżej 20 przypadków na 1 mln populacji [38]. Cystynozą występuje z częstością 1,6 przypadków na 1 mln populacji [39, 40], zalicza się więc do tej kategorii.



Terapia cysteaminą jest enzymatyczną terapią zastępczą. W przypadku utworzenia programu lekowego leczenia cystynozy cysteaminą przyjęto, że kwalifikacja i weryfikacja leczenia pacjentów przeprowadzona zostanie przez Zespół Koordynacyjny. W analizie założono roczną kwalifikację i weryfikację leczenia cystynozy cysteaminą. Niezbędne badania obejmują wszystkie wymienione w Tabeli 23, w szczególności badanie poziomu karnityny, badanie w lampie szczelinowej w celu oceny akumulacji cystyny w obrębie rogówki oraz dodatkowo u dzieci z zaburzeniami neurologicznymi, psychointelektualnymi lub psychiatrycznymi wykonanie tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego głowy. Charakterystykę świadczenia kwalifikacji i monitorowania leczenia enzymatyczną terapią zastępczą zaczerpnięto z *Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe)* [37] oraz załącznika nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku (*Kwalifikacja i weryfikacja leczenia chorób ultrarazadkich* [38]). Kalkulację średniego kosztu procedury przedstawiono w tabeli poniżej. Średnią cenę punktu świadczenia szpitalnego w 2012 roku ustalono na 52,00 PLN na podstawie danych NFZ z o umowach zawartych w 2012 roku [20].

Tabela 25.
Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia chorób ultrarazadkich

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Waga punktowa świadczenia	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultra rzadkich	5.08.07.0000007	6,25	52,00	325,00

Kalkulację rocznego kosztu kwalifikacji, weryfikacji i monitorowania leczenia cysteaminą w ramach programu lekowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Roczny koszt kwalifikacji, weryfikacji i monitorowania leczenia cysteaminą w ramach programu lekowego

Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia [PLN]	Średnia ilość w roku	Koszt roczny [PLN]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	104,00	4	741,00
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultra rzadkich	325,00	1	

4.3.3.2. Koszty wizyt specjalistycznych w grupie chorych nie leczonych cysteaminą

Chorzy na cystynozę nie leczeni cysteaminą wymagają podobnej opieki specjalistycznej dlatego założono kontrolne wizyty u lekarza nefrologa raz na 3 miesiące oraz w okresie od 6 do 12 miesięcy badanie w lampie szczelinowej wykonywane w trakcie wizyty okulistycznej (średnio 1,5 wizyty/rok).



Kalkulację kosztów poszczególnych porad specjalistycznych wykonywanych u chorych nie leczonych cysteaminą przeprowadzono na podstawie załącznika nr 7 do Zarządzenia nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. (Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych [76]). W tabeli poniżej przedstawiono kod ICD-9 przyporządkowany każdemu z wykonywanych badań kontrolnych oraz nazwę listy, do której dane badanie zostało zakwalifikowane.

Tabela 27.

Klasyfikacja badań kontrolnych wykonywanych w ramach monitorowania pacjentów nie leczonych cysteaminą zgodnie z Charakterystyką grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych

Badanie	Kod ICD-9	Lista
Badanie poziomu cystyny w leukocytach	K19	W1
Pełna morfologia krwi – w tym hemoglobina	C55	W1
Kreatynina	M37	W1
Klirens kreatyniny		
Równowaga kwasowo-zasadowa	O29	W1
Sód, potas, wapń, fosfor (Na, K, Ca, P)	O35, N45, O77, L23	W1
Mocznik	N13	W1
Analiza moczu	A01	W1
Parathormon (PTH)	N29	W2
Cholesterol	I99, K01-07	W1
Fosfataza zasadowa	L11	W1
Glikemia (glukoza)	L43	W1
Badanie czynnościowe tarczycy (hormon tyreotropowy – TSH oraz tyroksyna wolna - FT4)	L69, O69	W1
USG nerek	88.752	W2
Zdjęcie RTG nadgarstka/dłoni	88.241	W2
Hypogonadyzm (badanie poziomu hormonów w surowicy krwi: FSH < 1,0 mUI/ml, LH < 1,0 mUI/ml, testosteron < 2 ng/ml.)	L65, L67, O41	W1
Badanie w lampie szczelinowej	95.1913	W1

W analizie przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia w grupie pacjentów nie leczonych cysteaminą będzie rozliczane w ramach świadczeń specjalistycznych. Zgodnie z Zarządzeniem nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. świadczenie specjalistyczne obejmuje ocenę stanu zdrowia świadczeniobiorcy w zakresie zidentyfikowanego problemu zdrowotnego lub ocenę przebiegu leczenia wobec postawionego wcześniej rozpoznania, w oparciu o badanie podmiotowe i przedmiotowe



oraz posiadane lub przedstawione wyniki badań dodatkowych oraz w uzasadnionych medycznie przypadkach realizację procedur medycznych: diagnostycznych (w tym laboratoryjnych), terapeutycznych, rehabilitacyjnych według aktualnej wersji klasyfikacji ICD-9, będących kontynuacją rozpoczętych wcześniej, lub pozyskiwanie w drodze skierowania niezbędnych, uzupełniających wyników badań dodatkowych.

W ramach monitorowania pacjentów nie leczonych cysteaminą wykonywane są trzy badania zakwalifikowane do listy W2, zaś pozostałe należą do listy W1 (patrz tabela powyżej). Zgodnie z *Charakterystyką grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych* [76] wartość punktowa świadczenia specjalistycznego zależy od liczby i rodzaju wykonanych badań:

Tabela 28.
Rodzaje ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych

Kod produktu	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych realizowanych w trybie ambulatoryjnym	Wartość punktowa	Warunek
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	Zgodnie z definicją świadczenia
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0	Konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2 lub (...)
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13,0	konieczne wykazanie co najmniej 2 procedur z listy W2 lub (...)

Opierając się na informacjach przedstawionych powyżej, w analizie przyjęto, że:

1. Wizyta w poradni okulistyki zostanie rozliczona jako świadczenie specjalistyczne 1-go typu (w ramach tej wizyty wykonywane jest tylko jedno badanie z listy W1 – badanie w lampie szczelinowej),
2. Wizyty w poradni nefrologii dla dzieci w wieku 1 – 2 rok życia zostaną rozliczone jako świadczenia specjalistyczne 3-go typu (w ramach wszystkich wizyt wykonywane są 2 lub 3 badania z listy W2: PTH raz na 3 miesiące, RTG nadgarstka/dłoni raz na 3 miesiące oraz USG nerek raz w roku),
3. Wizyty w poradni nefrologii dla pacjentów w wieku powyżej 2 lat zostaną rozliczone jako 1 świadczenie specjalistyczne 3-go typu/rok (dla wizyty, w ramach której wykonywane będą badanie PTH oraz USG nerek) oraz 3 świadczenia specjalistyczne 2-go typu/rok (dla pozostałych wizyt).

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację kosztów poszczególnych porad specjalistycznych wykonywanych u chorych nie leczonych cysteaminą. Średnią cenę punktu rozliczeniowego świadczeń w zakresie nefrologii i okulistyki obliczono na podstawie danych NFZ o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie w 2012 roku [20].



Tabela 29.
Koszt specjalistycznej porady lekarskiej – nefrologia i okulistyka

Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych	Waga punktowa świadczenia	Zakresy świadczeń	Wycena monetarna punktu rozliczeniowego [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13,0	świadczenia w zakresie nefrologii dla dzieci	9,57	124,41
		świadczenia w zakresie nefrologii	9,17	119,21
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0	świadczenia w zakresie nefrologii dla dzieci	9,57	66,99
		świadczenia w zakresie nefrologii	9,17	64,19
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	świadczenia w zakresie okulistyki dla dzieci	8,94	31,29
		świadczenia w zakresie okulistyki	8,68	30,38

Kalkulację rocznego kosztu specjalistycznych porad lekarskich w grupie pacjentów nie leczonych cysteaminą przeprowadzono w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Roczny koszt specjalistycznych porad lekarskich – grupa pacjentów bez leczenia cysteaminą

Grupa wiekowa	Nazwa i zakres grupy świadczeń specjalistycznych	Koszt świadczenia [PLN]	Średnia ilość wizyt w roku	Koszt roczny [PLN]
1-2 rok życia	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu w zakresie nefrologii dla dzieci	124,41	4	544,58
	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu w zakresie okulistyki dla dzieci	31,29	1,5	
2-17 rok życia	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu w zakresie nefrologii dla dzieci	124,41	1	372,32
	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu w zakresie nefrologii dla dzieci	66,99	3	
	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu w zakresie okulistyki dla dzieci	31,29	1,5	
Powyżej 18 roku życia	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu w zakresie nefrologii	119,21	1	357,35
	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu w zakresie nefrologii dla dzieci	64,19	3	
	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu w zakresie okulistyki	30,38	1,5	

4.3.4. Koszty leczenia nerkozastępczego

Nerki odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy ustroju, ich upośledzenie doprowadza do utraty czynności wydalniczych, regulacyjnych i endokrynych, a w następstwie do rozwoju powikłań w prawie każdym narządzie i układzie. Wielu powikłaniom można zapobiec bądź zminimalizować ich działanie poprzez właściwą opiekę nad chorym. W jej zakres wchodzi wcześnie rozpoznanie postępującej choroby nerek,



działania mające na celu zahamowanie rozwoju choroby, zapobieganie powikłaniom mocznic, leczenie chorób współistniejących, odpowiednie przygotowanie do terapii nerkozastępczej oraz rozpoczęcie programu dializ w odpowiednim czasie [42]. Postęp w dziedzinie dializoterapii, sprawia, że przeżycie chorych, którzy są jej poddawani, staje się coraz dłuższe, a jednocześnie jakość ich życia jest coraz lepsza. Pacjenci leczeni za pomocą powtarzanych dializ mogą przeżyć ponad 30 lat, na co wykazują polskie dane statystyczne [42]. Dializa otrzewnowa i hemodializa są powszechnymi metodami leczenia nerkozastępczego dzieci ze stwierdzoną schyłkową niewydolnością nerek [43].

4.3.4.1. Koszty dializoterapii

4.3.4.1.1. Koszt hemodializy

Hemodializa (HD – ang. *hemodialysis*) polega na dyfuzji substancji znajdujących się we krwi i w warunkach prawidłowych wydalanych z moczem przez błonę półprzepuszczalną z krwi do płynu dializacyjnego, zgodnie z różnicą stężeń. Różnica stężeń między krwią a płynem dializacyjnym jest utrzymywana mechanicznie, wskutek wymuszania przepływu obu płynów. Jeżeli poza różnicą stężeń substancji rozpuszczonych między krwią a dializatem istnieje różnica ciśnień osmotycznych i hydrostatycznych, możliwe jest odfiltrowanie wody ustrojowej (znajdującej się we krwi) do płynu dializacyjnego (ultrafiltracja). W pozaustrojowej dializie wykorzystuje się syntetyczne błony półprzepuszczalne. W celu uzyskania łatwego i powtarzalnego dostępu do naczynia u chorych wykonuje się przetokę tętniczo-żylną, tak zwaną przetokę Cimino-Bresci [42]. Dializa pozaustrojowa polegająca na przepuszczeniu krwi pacjenta przez aparat dializacyjny, w którym odbywa się oddzielenie toksycznych produktów przemiany materii od krwi, jest dominującą metodą leczenia nerkozastępczego i obejmuje 90% chorych wymagających leczenia dializami [44]. Klasyczna HD trwa 4-5 godzin i jest przeprowadzana 3 razy w tygodniu co drugi dzień [44].

Charakterystykę świadczenia w rodzaju hemodializa zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 67/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 roku [45]. Świadczenie obejmuje pozaustrojową eliminację toksyn, dostarczanie substancji służących do regeneracji buforów ustroju, wyrównywanie kwasicy metabolicznej z jednoczesnym usuwaniem nadmiaru wody w powtarzalnych zabiegach. Średni koszt świadczenia ustalono na podstawie danych NFZ o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie w 2012 roku [20]. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę i koszt świadczenia hemodializa.



Tabela 31.
Charakterystyka świadczenia w rodzaju hemodializa

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
Hemodializa	5.10.00.0000052	świadczenie	1	413,98	413,98

Poniższa tabela zawiera kalkulację rocznego kosztu hemodializy.

Tabela 32.
Roczny koszt hemodializy

Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia [PLN]	Ilość świadczeń w roku	Koszt roczny [PLN]
Hemodializa	413,98	156	64 580,88

4.3.4.1.2. Koszt dializy otrzewnej

Dializoterapia otrzewnowa (DO) stanowi alternatywną w stosunku do hemodializy formę dializoterapii. W dializie otrzewnowej rolę błony półprzepuszczalnej odgrywa otrzewna, a rolę zbiornika płynu dializacyjnego – jama otrzewnej. Płyn dializacyjny jest wprowadzany do jamy otrzewnej za pomocą specjalnego, założonego do otrzewnej cewnika. Dializat stanowi bezpotasowy roztwór glukozy o molalności zbliżonej do surowicy, w którym rozpuszczone są niektóre elektrolity. Zamiast glukozy można stosować jej polimer – icodekstrin.

Ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa (CADO) polega na 3-5 krotnej wymianie płynu dializacyjnego w ciągu doby. Okres pomiędzy wymianą nie może być krótszy niż 2-3 godziny ani dłuższy niż 9-10 godzin. Zabieg jest wykonywany w domu przez samego pacjenta. Automatyczna dializa otrzewnowa (ADO) wymaga zastosowania urządzenia zwanego cyklerem, który automatycznie wymienia płyn dializacyjny w jamie otrzewnowej.

Wybór rodzaju dializy i momentu jej zastosowania zależą od stanu pacjenta i wyników badań. Do dializy otrzewnowej kwalifikowani są pacjenci chorujący na cukrzycę, niewydolność wieńcową i sercowo-naczyniową, mający skłonność do niskiego ciśnienia, zakażeni wirusami zapalenia wątroby, HIV oraz ci, u których nie można wytworzyć przetoki. Istotną grupę pacjentów stanowią też ci, u których została zachowana resztkowa czynność nerek. Dzięki ciągłości terapii, stałemu oczyszczaniu krwi i odwadnianiu w regularnych odstępach czasu, dializa otrzewnowa pozwala na utrzymanie stałych wartości parametrów biochemicznych i kontrolowanie przebiegu choroby (dobra kontrola jest bardzo ważna w okresie oczekiwania na przeszczepienie). Wybór rodzaju dializy powinien być dokonywany wspólnie z pacjentem. Większość chorych (70%) może być leczona hemodializą lub dializą otrzewnową z jednakową skutecznością [42]. Najczęstsze powikłania, które towarzyszą dializie otrzewnowej, to zakażenie cewnika (1,22 incydentów na rok) i zapalenie otrzewnej (1 przypadek na 24 miesiące [46]). Są to jednak czynniki, które można wyeliminować dzięki



większej dbałości o higienę, stałej kontroli oraz dalszej modyfikacji i udoskonalaniu płynów dializacyjnych [42].

Charakterystykę świadczenia w postaci dializy otrzewnowej zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 67/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 roku [45]. Świadczenie obejmuje opiekę nad pacjentem leczonym metodą Automatycznej Dializy Otrzewnowej (ADO) oraz metodą Ciągłej Ambulatoryjnej Dializy Otrzewnowej (CADO). Koszt świadczenia ustalono na podstawie danych NFZ o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie w 2012 roku [20]. Kalkulację średniego kosztu dializy otrzewnowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Charakterystyka świadczenia w rodzaju dializa otrzewnowa

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
Dializa otrzewnowa	5.10.00.0000051	punkt	18	12,22	219,96

Poniższa tabela zawiera kalkulację rocznego kosztu dializy otrzewnowej.

Tabela 34.
Roczny koszt dializy otrzewnowej

Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia [PLN]	Ilość świadczeń w roku	Koszt roczny [PLN]
Dializa otrzewnowa	219,96	365	80 285,40

4.3.4.2. Koszty związane z transplantacją nerki

Przeszczepienie nerki jest leczeniem z wyboru w schyłkowej niewydolności nerek. Uwalnia chorego od powtarzalnych zabiegów hemodializy, nie wymaga dostępu naczyniowego, ustępują objawy mocznicy i poprawia się jakość i długość życia chorego [42].

Technika transplantacji nerki polega na wszczepieniu zaotrzewnowo na talerzu biodrowym pobranej od dawcy nerki, tętnicę i żyłę nerkową zespala się z naczyniami biodrowymi biorcy, zaś moczowód wszczepia do pęcherza moczowego [44]. Świadczenie przeszczepienia nerki obejmuje [49]:

- transport i przechowywanie nerki lub nawiązanie współpracy z ośrodkiem dawcy i sprowadzenie narządu do przeszczepienia;
- typowanie tkankowe;
- przygotowanie biorcy do przeszczepienia od chwili przyjęcia do ośrodka przeszczepowego w celu wykonania świadczenia, włączając w to transport biorcy;



- przygotowanie dawcy i pobranie nerki od dawcy żywego wraz z leczeniem dawcy po zabiegu lub nawiązanie odpowiedniej współpracy z ośrodkiem dawcy (w przypadku przeszczepienia od żywego dawcy);
- wykonanie zabiegu przeszczepienia nerki z zastosowaniem koniecznych leków, produktów leczniczych, wyrobów medycznych i środków pomocniczych;
- leczenie pacjenta w okresie pooperacyjnym do 30 dni od daty wykonania przeszczepienia;
- ocenę wyników;
- raportowanie wyników przeszczepienia do Rejestru Przeszczepień;
- inne czynności niezbędne do organizacji i koordynacji wykonania świadczenia.

Świadczenie nie obejmuje wstępnej kwalifikacji biorców oraz żywego dawcy. Charakterystykę świadczeń związanych z przeszczepieniem nerki zaczerpnięto z załącznika nr 1 do Zarządzenia Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [47].

Oprócz wydatków związanych bezpośrednio z przeszczepieniem nerki płatnik publiczny ponosi również koszty:

- Kwalifikacji biorcy do przeszczepienia narządu,
- Diagnostyki i pobrania nerki od dawcy martwego,
- Diagnostyki i pobrania nerki od dawcy żywego.

Kwalifikacja biorcy do przeszczepu nerki obejmuje badanie wstępne oraz badania kontrolne, wykonywane raz na kwartał. Podstawowe świadczenie stanowi badanie wstępne kwalifikujące chorego do przeszczepu nerki obejmujące szeroki zakres diagnostyki sprawdzającej możliwość przeprowadzenia przeszczepu. W Polsce czas oczekiwania na przeszczep nerki średnio wynosi 2 lata i 11 miesięcy licząc od rozpoczęcia dializoterapii oraz 11 miesięcy licząc od dnia zgłoszenia do Krajowej Listy Oczekujących (dane za 2011 rok) [9]. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że na całkowity koszt kwalifikacji biorcy złożą się: jedno badanie wstępne oraz 11 badań kontrolnych (w ciągu 3 lat oczekiwania na transplantację nerki). Charakterystykę świadczeń związanych z kwalifikacją biorcy do przeszczepienia narządu zaczerpnięto z Załącznika 1b do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne (*Katalog świadczeń odrębnych*) [48].



Koszty diagnostyki i pobrania nerki od dawcy martwego są rozliczane w ramach świadczeń z *Katalogu świadczeń odrębnych* [48], przy czym ich wycena różni się w zależności od rodzaju pobrania. W celu oszacowania średniego kosztu wyżej wymienionych procedur wykorzystano dane Poltransplantu [9] na temat struktury pobrań w roku 2011.

Tabela 35.
Kalkulacja średniego kosztu diagnostyki i pobrania nerki od dawcy zmarłego

Nazwa świadczenia	Liczba pobrań od dawców zmarłych w 2011 roku	Koszt pobrania [PLN]
Diagnostyka potencjalnego dawcy i pobranie wyłącznie obu nerek	221	7 137,52
Diagnostyka potencjalnego dawcy i pobranie obu nerek w przypadku pobrania wielonarządowego (nerki i inny narząd, poza trzustką)	233	3 976,96
Diagnostyka potencjalnego dawcy i pobranie obu nerek w przypadku pobrania wielonarządowego (nerki i dwa inne narządy, poza trzustką)	55	2 855,32
Diagnostyka potencjalnego dawcy i pobranie obu nerek w przypadku pobrania wielonarządowego (nerki i trzy inne narządy, poza trzustką)	1	2 396,16
Diagnostyka potencjalnego dawcy i pobranie wyłącznie obu nerek i trzustki	3	7 953,40
Diagnostyka potencjalnego dawcy i pobranie obu nerek i trzustki w przypadku pobrania wielonarządowego (nerki, trzustka i inny narząd)	13	5 812,04
Diagnostyka potencjalnego dawcy i pobranie obu nerek i trzustki w przypadku pobrania wielonarządowego (nerki, trzustka i dwa inne narządy)	14	4 792,32
Diagnostyka potencjalnego dawcy i pobranie obu nerek i trzustki w przypadku pobrania wielonarządowego (nerki, trzustka i trzy inne narządy)	4	4 160,00

Na podstawie informacji przedstawionych powyżej oszacowano średni koszt diagnostyki i pobrania nerki od dawcy zmarłego w Polsce w 2011 roku, ważony liczbą pobrań rozliczanych w ramach poszczególnych świadczeń z *Katalogu świadczeń odrębnych* [48] – wynosi on 5 232,74 PLN.

Koszty diagnostyki dawcy żywego są rozliczane w ramach świadczenia z *Katalogu świadczeń odrębnych*: Wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby [48]. Koszt pobrania nerki od dawcy żywego zgodnie z Katalogiem rozliczany jest na podstawie specyfikacji kosztowej (świadczenie sprawozdawane kodem 5.52.01.0001492 [48]). W celu oszacowania tej kategorii kosztów zsumowano następujące składniki:

- Wymienione w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia [77] elementy kosztów związanych z pobraniem narządów od dawcy martwego, które występują również w przypadku pobrania od osoby żyjącej; koszty osobowe-stałe (lekarz anestezjolog, salowa, pielęgniarka) oraz materiałowe (leki, płyny dożylnie, płyny krwiozastępcze oraz inne niezbędne materiały, koszty pracy sali operacyjnej i zabezpieczenie logistyczne) – 3 090 PLN,
- Koszty hospitalizacji dawcy nerki rozliczane w ramach świadczenia z *Katalogu świadczeń odrębnych*: Hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej (kod



5.52.01.0001384) [48] (na podstawie informacji z Narodowego Programu Rozwoju Medycyny Transplantacyjnej, gdzie określono, że dawca nerki zazwyczaj przebywa w szpitalu od 4 do 7 dni [78], przyjęto, że średni czas pobytu dawcy w szpitalu wynosi 5 dni) – 2 600,00 PLN.

Kalkulację średniego kosztu procedur medycznych związanych z przeszczepieniem nerki przedstawiono w tabeli poniżej. Średnia cena punktu świadczenia szpitalnego w 2012 roku wynosi 52,00 PLN na podstawie danych NFZ o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie w 2012 roku [20].

Tabela 36.
Charakterystyka świadczeń szpitalnych związanych z przeszczepieniem nerki

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Wartość punktowa	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
Kwalifikacja pacjenta do przeszczepu				
Kwalifikacja do przeszczepu nerki – badanie wstępne	5.52.01.0001356	43	52,00	2 236,00
Kwalifikacja do przeszczepu nerki i/lub trzustki – badanie kontrolne (1 raz na kwartał)	5.52.01.0001357	5		260,00
Diagnostyka potencjalnego dawcy nerki wraz z pobraniem narządu				
Diagnostyka potencjalnego dawcy nerki i/lub trzustki z pobraniem narządu/narządów (dawca martwy)	5.52.01.0001481	100,63	52,00	5 232,74
Wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby	5.52.01.0001156	49,00		2 548,00
Pobranie nerki od dawcy żywego	5.52.01.0001492	1	-	5 690,00*
Procedura przeszczepienia nerki u dzieci				
Przeszczepienie nerki < 18 r.ż.	5.51.01.0011096	931	52,00	48 412,00
Procedura przeszczepienia nerki u dorosłych				
Przeszczepienie nerki > 17 r.ż.	5.51.01.0011094	843	52	43 836,00

* - rozliczenie na podstawie specyfikacji kosztowej

W tabeli poniżej zaprezentowano całkowite koszty związane z transplantacją nerek, w zależności od wieku biorcy i typu dawcy.

Tabela 37.
Całkowite koszty związane z transplantacją nerki

Grupa pacjentów	Całkowity koszt transplantacji wraz z diagnostyką dawcy i pobraniem nerki	Roczny koszt kwalifikacji do przeszczepu nerki – pierwszy rok oczekiwania na transplantację	Roczny koszt kwalifikacji do przeszczepu nerki – kolejne lata oczekiwania na transplantację
Poniżej 18 roku życia, dawca martwy	53 644,74	3 016,00	1 040,00
Poniżej 18 roku życia, dawca żywy	56 650,00		



Powyżej 18 roku życia, dawca martwy	49 068,74		
Powyżej 18 roku życia, dawca żywy	52 074,00		

4.3.4.3. Koszty leczenia immunosupresyjnego po transplantacji nerki

Stosowanie immunosupresji jest konieczne od momentu przeszczepienia narządu do czasu ustania jego funkcji w celu zahamowania odpowiedzi immunologicznej na przeszczep, zmniejszenia częstości i nasilenia procesu ostrego odrzucenia oraz uzyskania długotrwałego przeżycia przeszczepu i biorcy [50]. Immunosupresja u dzieci po transplantacji nerki, podobnie jak u chorych dorosłych, jest dobierana do wskazań i czynników ryzyka.

Przy pierwszorazowym przeszczepieniu, dobrym doborze tkankowym i dobrej jakości pobranego narządu można nadal stosować *tradycyjną* immunosupresję trójlekową, zawierającą cyklosporynę, azatioprynę i prednizon (CsA+AZA+PRED). Wiele danych wskazuje, iż zamiana azatiopryny na mykofenolan mofetylu (MMF) zmniejsza ryzyko ostrego odrzucenia przeszczepu oraz poprawia odległe rokowanie co do utrzymania przeszczepu. Z tego powodu w Stanach Zjednoczonych, MMF niemal całkowicie zastąpił azatioprynę w pediatrycznej populacji biorców przeszczepu nerki. Podobna tendencja ma także miejsce w Polsce. Inną możliwością terapeutyczną w takiej grupie chorych (niskiego ryzyka) jest skojarzenie takrolimusu z azatiopryną i steroidami. Odrębne postępowanie polegające na szybkiej eliminacji kortykoidów (*steroid avoidance*) z immunosupresji u chorych niskiego ryzyka immunologicznego, obejmuje skojarzenie takrolimusu z mykofenolanem mofetylu oraz indukcyjną anty-IL2R, przy krótkim (jedno- bądź kilkudniowym) podawaniu steroidów.

U chorych z grupy podwyższonego ryzyka powikłań immunologicznych (słaby dobór tkankowy) stosuje się skojarzenie takrolimusu oraz MMF i steroidów. W przypadkach szczególnie wysokiego ryzyka (retransplantacja, wysokie miano przeciwciał cytotoksycznych, dodatni wynik próby krzyżowej z „historyczną” surowicą) łączy się takrolimus z mykofenolanem mofetylu i steroidami, dodatkowo podając anty-IL2R [50].

W tabeli poniżej przedstawiono schematy leczenia immunosupresyjnego pacjentów po przeszczepie nerki (na podstawie opinii eksperta medycznego).

Tabela 38.
Schematy leczenia immunosupresyjnego po przeszczepie nerki

Schemat leczenia	Odsetek pacjentów leczonych	Uwagi
Schematy leczenia u dzieci po przeszczepie nerki od spokrewnionego dawcy żywego (niskie ryzyko immunologiczne)		



Schemat leczenia	Odsetek pacjentów leczonych	Uwagi
CsA+PRED+MMF	87,5%	-
CsA+PRED+MMF (pierwsze 4-8 tygodni), następnie Sirolimus+PRED+MMF	7,5%	Stosowany z powodu nerologicznych lub neurotoksyczności CNI – inhibitory kalcyneuryny CsA i TAC,
CsA+PRED+MMF + basiliximab (podawany dożylnie w dobie 0 oraz 4 po przeszczepie w dawce 10 mg [51])	5%	U dzieci z dodatnimi próbami krzyżowymi w przeszłości oraz z wysokim PRA – mianem przeciwciał limfocytotoksycznych
Schematy leczenia u dzieci po przeszczepie nerki od dawcy zmarłego		
TAC+PRED+MMF	87,5%	-
CsA+PRED+MMF (pierwsze 4-8 tygodni), następnie Sirolimus+PRED+MMF	7,5%	Stosowany z powodu nerologicznych lub neurotoksyczności CNI – inhibitory kalcyneuryny CsA i TAC,
CsA+PRED+MMF + basiliximab (podawany dożylnie w dobie 0 oraz 4 po przeszczepie w dawce 10 mg [51])	5%	U dzieci z dodatnimi próbami krzyżowymi w przeszłości oraz z wysokim PRA – mianem przeciwciał limfocytotoksycznych
Schematy leczenia u dorosłych		
CsA+PRED+MMF	33,33%	-
TAC+PRED+MMF	33,33%	-
Steroid avoidance protocol (1 dawka basiliximabu 20 mg + TAC+MMF + 4 dawki metyloprednizonu)	33,33%	-

W celu oszacowania kosztu leczenia immunosupresyjnego w analizie przyjęto poziom cen preparatów:

- o największej sprzedaży w okresie 01.2012- 06.2012, zawierających cyklosporynę (Equoral), takrolimus (Prograf), mykofenolan mofetylu (CellCept), sirolimus (Rapamune) oraz metyloprednizolon (Meprelon); (dane na podstawie Komunikatu NFZ [80]),
- zawierających prednizon (Encorton) w dawce 1 mg (w leczeniu dzieci) oraz 5 mg (w leczeniu dorosłych pacjentów),
- Simulect zawierającego substancję czynną basiliximab.

Ceny substancji refundowanych (cyklosporyna, takrolimus, mykofenolan mofetylu, sirolimus, prednizon oraz metyloprednizolon) zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. [75]. Preparat Simulect® (basiliximab) nie znajduje się na Wykazie refundowanych



leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. [75], jednakże zgodnie z *Katalogiem świadczeń do sumowania* [47] podanie przeciwciała monoklonalnego lub poliklonalnego w przeszczepieniu nerki u pacjenta wysoko immunizowanego rozliczane jest na podstawie przedstawionego przez szpital rachunku za zakup danej substancji. Oznacza to, że koszt basiliximabu ponosi w całości płatnik publiczny (NFZ). Cenę preparatu Simulect oszacowano na podstawie informacji przedstawionych w Indeksie leków portalu Medycyna Praktyczna [22].

Tabela 39.
Preparaty stosowane w leczeniu immunosupresyjnym

Substancja	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [PLN]	Limit [PLN]	Kwota refundacji [PLN]	Odpłatność pacjenta [PLN]
Cyklosporyna (CsA)	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	145,97	145,97	142,77	3,20
Takrolimus (TAC)	Prograf, kaps. twarde, 1 miligram	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	172,75	172,75	169,55	3,20
Mykofenolan mofetylu (MMF)	CellCept, tabl. , 500 mg	50 tabl..	370,47	370,47	367,27	3,20
Sirolimus	Rapamune, tabl. powl., 1 mg	30 tabl.	545,25	545,25	542,05	3,20
Prednizon (PRED)	Encorton, tabl. , 1 mg	20 tabl.	3,68	0,71	0,00/0,00*	3,68/3,68*
	Encorton, tabl. , 5 mg	100 tabl.	18,59	17,71	12,38/0,00*	6,21/18,59*
Metyloprednizolon	Meprelon, tabl. , 16 mg	30 tabl.	30,00	30,00	23,17	6,83
Basiliximab	Simulect, proszek i rozp. do sporz. roztw.	20 mg	7 759,54	-	7 759,54	0,00

* – preparaty refundowane w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia

Dawkowanie poszczególnych leków przyjęto zgodnie z zaleceniami zespołu ds. leczenia immunosupresyjnego oraz poszczególnych charakterystyk produktów leczniczych [50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57]. W tabeli poniżej przedstawiono średnie dawkowanie poszczególnych leków w przeliczeniu na kilogram masy ciała lub metr kwadratowy powierzchni ciała pacjenta.

Tabela 40.
Średnie dobowe dawkowanie poszczególnych leków immunosupresyjnych w przeliczeniu na jednostkę (kg m. c. lub m² powierzchni ciała)

Substancja (preparat)	Średnia dobowo dawka	Średni koszt za 1 mg [PLN]		Koszt dawki [PLN]	
		Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ
Zalecane średnie dobowe dawkowanie u dzieci po przeszczepie nerki					
Cyklosporyna (Equoral)	4,5 mg /kg masy ciała	0,0584	0,0571	0,2627 /kg m. c.	0,2570 /kg m. c.
Takrolimus (Prograf)	0,3 mg /kg masy ciała	5,76	5,65	1,73 /kg m. c.	1,70 /kg m. c.



Substancja (preparat)	Średnia dobowy dawka	Średni koszt za 1 mg [PLN]		Koszt dawki [PLN]	
		Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ
Mykofenolan mofetylu (Cellcept)	1 200 mg /m ² powierzchni ciała	0,0148	0,0147	17,78 /m ² p. c.	17,63 /m ² p. c.
Prednizon (Encorton 1 mg)	0,1 mg /kg masy ciała	0,1840	0,00	0,0184 /kg m. c.	0,00 /kg m. c.
Sirolimus (Rapamune)	2 mg /m ² powierzchni ciała	18,18	18,07	36,35 /m ² p. c.	36,14 /m ² p. c.
Basiliximab (Simulect)	dożylnie w dobie 0 i dobie 4: 10 mg/dawkę u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg; 20 mg/dawkę u dzieci o masie ciała ponad 40 kg	387,98	387,98	3879,77 /dawkę (masa < 40 kg) 7759,54 /dawkę (masa ≥ 40 kg)	3879,77 /dawkę (masa < 40 kg) 7759,54 /dawkę (masa ≥ 40 kg)
Zalecane średnie dobowe dawkowanie u dorosłych po przeszczepie nerki					
Cyklosporyna (Equoral)	4,5 mg /kg masy ciała	0,0584	0,0571	0,2627 / kg m. c.	0,2570 /kg m. c.
Takrolimus (Prograf)	0,3 mg /kg masy ciała	5,76	5,65	1,73 /kg m. c.	1,70 /kg m. c.
Mykofenolan mofetylu (Cellcept)	2 g / dobę	0,0148	0,0147	29,64 /dawkę	29,38 /dawkę
Prednizon (Encorton 5 mg)	10 mg /dobę w schemacie CsA+PRED+MMF 5 mg /dobę w schemacie TAC+PRED+MMF	0,0372	0,0000	0,3718 /dawkę 10mg 0,1859 /dawkę 5 mg	0,00 /dawkę*
Sirolimus (Rapamune)	6 mg pierwsza dawka, następnie 2mg/dobę (podawany przez 5 dni)	18,18	18,07	36,35 /dawkę 2 mg	36,14 /dawkę 2 mg
Metylprednizolon (Meprelon)	7 mg/ kg m. c.	0,0625	0,0483	0,4375 /kg m. c.	0,3379 /kg m. c.
Basiliximab (Simulect)	dożylnie w dobie 0 i dobie 4 w dawce 20 mg	387,98	387,98	7 759,54 /dawkę	7 759,54 /dawkę

* – preparat refundowany w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia

Chorzy na cystynozę po przeszczepie nerki wymagają niezbędnej kontroli leczenia immunosupresyjnego wykonywanej w ramach porady specjalistycznej. Wizyty odbywają się co dwa tygodnie do 3 miesiąca po przeszczepie, następnie raz na miesiąc. W drugim roku leczenia wizyty odbywają się średnio raz na 2 miesiące, zaś w trzecim roku i późniejszych latach od transplantacji, co 3 miesiące.

Badania kontrolne wykonywane są podczas ambulatoryjnej wizyty w poradni transplantacyjnej, która jest rozliczana z *Katalogu specjalistycznych świadczeń odrębnych* (Załącznik nr 5b cz. 1 do Zarządzenia Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. [79]) jako świadczenie *Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki*, i obejmuje koszty monitorowania poziomu leków immunosupresyjnych oraz pozostałe niezbędne badania.



Kalkulację średniego kosztu monitorowania skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki przedstawiono w tabeli poniżej. Średnią cenę punktu rozliczeniowego świadczeń w zakresie transplantologii obliczono na podstawie danych NFZ o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie w 2012 roku [20].

Tabela 41.
Koszt jednostkowy monitorowania skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Waga punktowa świadczenia	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki	5.05.00.0000047	22	10,86	238,92

Roczny koszt kontroli leczenia immunosupresyjnego przedstawiono tabeli poniżej.

Tabela 42.
Roczny koszt kontroli leczenia immunosupresyjnego [PLN]

Rok po przeszczepie nerki	Pierwszy	Drugi	Trzeci i kolejne lata
Ilość porad specjalistycznych z zakresu transplantologii /rok	15	6	4
Koszt całkowity [PLN]	3 583,80	1 433,52	955,68

Zależnie od obecności czynników ryzyka i skuteczności podstawowej immunosupresji, ostre odrzucanie przeszczepu po transplantacji występuje z częstością od 10 do 50% pacjentów [50]. W większości przypadków (80-90%) jest to proces odwracalny pod wpływem stosowanego leczenia przeciwoodrzucającego [32]. Po upływie 3-6 miesięcy proces ostrego odrzucania występuje rzadko, a jego pojawienie się często jest spowodowane nieregularnym przyjmowaniem leków immunosupresyjnych przez chorych po transplantacji. W analizie rozpatrzono 20% odsetek chorych z ostrym odrzucaniem przeszczepu, na podstawie opinii eksperta medycznego oraz opracowania prof. Magdaleny Durlik [32]. W kolejnych latach po przeszczepie przyjęto 10% odsetek wystąpień ostrego odrzucania przeszczepu zgodnie z opinią eksperta medycznego.

Charakterystykę procedury wykonywanej w przypadku ostrego odrzucania przeszczepu zaczerpnięto z Załącznika 1b do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne (*Katalog świadczeń odrębnych*) [48]. Kalkulację średniego kosztu procedur medycznych związanych z ostrym odrzucaniem przeszczepu przedstawiono w tabeli poniżej. Średnia cena punktu świadczenia szpitalnego w 2012 roku wynosi 52,00 PLN na podstawie danych NFZ o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie w 2012 roku [20].



Tabela 43.
Charakterystyka świadczenia – leczenie ostrego odrzucania przeszczepu

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Wartość punktowa	Cena za 1 punkt [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	5.52.01.0001460	370	52,00	19 240,00

4.3.5. Koszty leczenia niedoczynności tarczycy

Niedoczynność tarczycy (hipotyreoza) to jedno z najczęściej występujących zaburzeń czynności tego gruczołu. Pojawia się wtedy, gdy tarczyca nie jest w stanie wyprodukować wystarczającej ilości hormonów tyroksyny (T4) i trijodotyroniny (T3). Ich niedostateczne stężenie we krwi spowalnia metabolizm organizmu, powodując często uczucie zimna, zmęczenie i depresję. Osoby cierpiące na niedoczynność tarczycy pomimo prawidłowego odżywiania i aktywności fizycznej mogą również zauważyć zwiększenie wagi ciała, podwyższenie ciśnienia tętniczego i zwiększenie stężenia cholesterolu. Niedoczynność tarczycy występuje w postaci utajonej bądź pełno-objawowej. Leczenie niedoczynności polega na podawaniu syntetycznych hormonów tarczycy (np. L-tyroksyny) oraz okresowym wykonywaniu kontrolnych oznaczeń stężenia tyreotropiny (TSH) i wolnej tyroksyny (fT4) we krwi. Zazwyczaj chorzy muszą przyjmować leki do końca życia [58].

Lewotyroksyna zawiera jod lewoskrętny, syntetyczny analog naturalnej tyroksyny. Wykazuje działanie podobne do hormonów tarczycy, wpływając na: zwiększenie podstawowej przemiany materii, syntezę i wykorzystanie związków wysokoenergetycznych, przyspieszenie procesów spalania, zwiększenie komórkowego zużycia tlenu i temperatury ciała; przyspieszenia metabolizmu tłuszczów, białek i węglowodanów; zmniejszenie stężenia cholesterolu, fosfolipidów i triglicerydów (poprzez przyspieszenie ich przemiany), zwiększenie stężenia glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych, przyspieszenie podziałów komórkowych, wzrostu, różnicowania i dojrzewania komórek. Niezbędna w okresie wzrostu i rozwoju dzieci. Brak tyroksyny w życiu płodowym i po urodzeniu, na przykład w rejonach występowania wola endemicznego indukowanego niedoborem jodu, wywołuje trwałe uszkodzenie OUN i powstanie kretynizmu. Lewotyroksyna stosowana jest w każdej postaci niedoczynności tarczycy (jedyny wyjątek stanowi przejściowa niedoczynność tarczycy podczas jej podostrego zapalenia) [22]. Dzienną dobową dawkę (0,15 mg) lewotyroksyny zaczerpnięto z klasyfikacji WHO/ATC [23].

W celu oszacowania kosztu leczenia niedoczynności tarczycy w analizie przyjęto cenę preparatu zawierającego substancję czynną lewotyroksyna o najmniejszym koszcie za 1mg z perspektywy pacjenta w dawce 150 mcg [75]. Cenę leku zaczerpnięto z Obwieszczenia



Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. [75]. Kalkulację kosztu dawki dziennej lewotyroksyny zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 44.

Kalkulacja kosztu dawki dziennej lewotyroksyny stosowanej w leczeniu niedoczynności tarczycy

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [PLN]	Kwota refundacji [PLN]	Odpłatność pacjenta [PLN]	Koszt za DDD perspektywa wspólna [PLN]	Koszt za DDD perspektywa NFZ [PLN]
Euthyrox N 150, tabl., 150 mcg	100 tabl. (10 blist.po 10 szt.)	20,77	10,10	10,67	0,2077	0,1010

Średni koszt dziennej dobowej dawki lewotyroksyny z perspektywy wspólnej wynosi 0,21 PLN, w przeliczeniu na koszt roczny 75,81 PLN (dla perspektywy NFZ wartości te wyniosą odpowiednio: 0,10 PLN oraz 36,87 PLN). Pacjenci z niedoczynnością tarczycy muszą przyjmować leki codziennie, prawdopodobnie do końca życia [58]. Monitorowanie leczenia hormonem tarczycy odbywa się raz na 6 tygodni poprzez monitorowanie poziomu hormonu TSH. Zgodnie z opinią eksperta medycznego koszt diagnostyki uwzględniony jest w ramach wizyty w poradni nefrologicznej.

4.3.6. Koszt leczenia działań niepożądanych związanych z cysteaminą

Schemat leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych zaczerpnięto z badania *Dohil 2003* [33], w którym u 11 dzieci z cystynozą prowadzono terapię omeprazolem. Pacjenci poniżej 10 roku życia stosowali omeprazol w dawce dziennej 20 mg (10 mg dwa razy na dobę), zaś chorzy mający 10 lat i więcej – 40 mg (20 mg dwa razy na dobę). Leczenie trwało 16 tygodni. U większości pacjentów kontrola objawów utrzymywała się do 8-12 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Zgodnie z powyższymi informacjami w analizie przyjęto, że chorzy będą leczeni omeprazolem średnio 16 tygodni w roku.

W celu obliczenia kosztu terapii omeprazolem uwzględniono najtańszy z punktu widzenia pacjenta preparat zawierający tą substancję (najniższy koszt za dawkę dzienną omeprazolu w dawce 20 mg z perspektywy pacjenta). Wycenę kosztów zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. [75] i przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 45.
Dzienny koszt leczenia zaburzeń układu pokarmowego omeprazolem

Preparat	Postać, dawka, opakowanie handlowe	Koszt pacjenta za 20 mg omeprazolu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Kwota refundacji [PLN]	Odpłatność pacjenta [PLN]
Goprazol 20	kaps. dojel. twarde 20 mg; 28 kaps.	0,32	18,03	9,01*	9,02*

* – limit równy cenie detalicznej, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy 50%.

Poniżej zamieszczono kalkulację rocznego kosztu terapii omeprazolem w zależności od grupy wiekowej pacjentów z cystynozą.

Tabela 46.
Roczny koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych omeprazolem

Grupa wiekowa	Dawka dzienna [mg]	Dzienny koszt terapii [PLN]	Roczny koszt terapii [PLN]	Średni roczny koszt terapii* [PLN]
Perspektywa wspólna				
Pacjenci do 9 roku życia	20	0,64	72,12	8,94
Pacjenci powyżej 9 roku życia	40	1,29	144,24	17,89
Perspektywa NFZ				
Pacjenci do 9 roku życia	20	0,32	36,04	4,47
Pacjenci powyżej 9 roku życia	40	0,64	72,08	8,94

* – po skorygowaniu o odsetek pacjentów leczonych

4.4. Zestawienie parametrów modelu

Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów występujących w analizie oraz parametrów modelu związanych z prawdopodobieństwem wystąpienia poszczególnych zdarzeń. Wartości podano w przeliczeniu na pacjenta dla okresu równego 1 rok (długość cyklu modelu). Koszty zaprezentowano z perspektywy wspólnej oraz perspektywy NFZ. Źródła danych dla kosztów i ryzyk zdarzeń zostały wyczerpująco przedstawione w rozdziałach Prawdopodobieństwa przejść w modelu, Pozostałe parametry modelu oraz Analiza kosztów.

Tabela 47.
Zestawienie kosztów związanych z leczeniem cystynozy

Element kosztów	Perspektywa wspólna [PLN]	Perspektywa NFZ [PLN]
██	████	████
██	████	████
Koszty roczne		



Element kosztów		Perspektywa wspólna [PLN]	Perspektywa NFZ [PLN]
Monitorowanie i kontrola leczenia cystynozą, leczeni cysteaminą		741,00	
Monitorowanie i kontrola leczenia cystynozą, nie leczeni cysteaminą	1-2 rok życia	544,58	
	3-17 rok życia	372,32	
	Powyżej 18 roku życia	357,35	
Leczenie działań niepożądanych cysteaminy	Do 9 roku życia	72,12	36,04
	Powyżej 9 roku życia	144,24	72,08
Koszt hemodializy		64 580,88	
Koszt dializy otrzewnej		80 285,40	
Koszt kwalifikacji do przeszczepu nerki	1 rok oczekiwania na transplantację	3 016,00	
	Kolejne lata oczekiwania na transplantację	1 040,00	
Koszty związane z transplantacją nerki	Poniżej 18 roku życia, dawca martwy	53 644,74	
	Poniżej 18 roku życia, dawca żywy	56 650,00	
	Powyżej 18 roku życia, dawca martwy	49 068,74	
	Powyżej 18 roku życia, dawca żywy	52 074,00	
Koszty leczenia immunosupresyjnego po transplantacji		Zależne od masy i powierzchni ciała oraz perspektywy analizy (patrz Tabela 40)	
Koszty kontroli leczenia immunosupresyjnego	1 rok po transplantacji	3 583,80	
	2 rok po transplantacji	1 433,52	
	3 rok (i kolejne) po transplantacji	955,68	
Koszty leczenia ostrego odrzucenia przeszczepu		19 240,00	
Koszty leczenia niedoczynności tarczycy		75,81	36,87

Tabela 48.

Zestawienie parametrów opisujących prawdopodobieństwa występujące w modelu

Parametr	Pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, z <i>compliance</i>	Pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia lub przed ukończeniem 2 roku życia, z brakiem <i>compliance</i>	Pacjenci nie leczeni cysteaminą
Czas do wystąpienia ESRD [rok życia]	74	20	10



Parametr	Pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, z compliance	Pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia lub przed ukończeniem 2 roku życia, z brakiem compliance	Pacjenci nie leczeni cysteaminą
Compliance	60%		-
Odsetek pacjentów z zaburzeniami żołądkowo – jelitowymi	12,4%		-
Odsetek pacjentów z ostrym odrzucaniem przeszczepu	20% (pierwszy rok po transplantacji), 10% (kolejne lata)		
Czas oczekiwania na przeszczepienie nerki [lata]	3		
Odsetek pacjentów dializowanych, korzystających z dializy otrzewnowej, do 18 roku życia	90,0%		
Odsetek pacjentów dializowanych, korzystających z dializy otrzewnowej, powyżej 18 roku życia	6,5%		
Odsetek pacjentów z przeszczepem nerki pobranym od dawcy martwego	96,2%		
Roczne prawdopodobieństwo zgonu przed wystąpieniem ESRD	0,0031		0,0031
Roczne prawdopodobieństwo zgonu pacjenta dializowanego: dializa otrzewnowa, 0 – 19 lat	0,0541		
Roczne prawdopodobieństwo zgonu pacjenta po transplantacji: przeszczep od dawcy martwego 0 – 19 lat	0,0190		
Roczne prawdopodobieństwo zgonu pacjenta po transplantacji: przeszczep od dawcy martwego 20 – 44 lata	0,0280		
Roczne prawdopodobieństwo zgonu pacjenta po transplantacji: przeszczep od dawcy martwego 45 – 64 lata	0,0577		
Roczne prawdopodobieństwo zgonu pacjenta po transplantacji: przeszczep od dawcy żywego 0 – 19 lat	0,0114		
Roczne prawdopodobieństwo zgonu pacjenta po transplantacji: przeszczep od dawcy żywego 20 – 44 lata	0,0186		
Roczne prawdopodobieństwo zgonu pacjenta po transplantacji: przeszczep od dawcy żywego 45 – 64 lata	0,0372		
Pozostałe roczne prawdopodobieństwa zgonów w modelu	Zmienne w czasie (wartości zaprezentowano w Załącznik 1)		
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia nieodwracalnej niewydolności pierwszego przeszczepu pobranego od dawcy martwego	0,0979		
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia nieodwracalnej niewydolności pierwszego przeszczepu pobranego od dawcy żywego	0,0471		
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia nieodwracalnej niewydolności drugiego przeszczepu pobranego od dawcy martwego	0,0910		
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia nieodwracalnej niewydolności drugiego przeszczepu pobranego od dawcy żywego	0,0648		



4.5. Parametry testowane w analizie wrażliwości

W poniższych tabelach przedstawiono parametry modelu testowane w jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizie wrażliwości. Zakres zmienności parametrów wyznaczono w oparciu o dane z literatury medycznej Markello 1993 [6], Gahl 1987 [17], wytyczne AOTM [2] oraz założenia własne.

Tabela 49.
Zestawienie parametrów testowanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Uwagi/źródło
Efekty zdrowotne			
Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: pacjenci rozpoczynający leczenie cystemeiną przed ukończeniem 2 roku życia, z <i>compliance</i>	74	41	Dolna granica przedziału ufności (Markello 1993 [6])
Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: pacjenci rozpoczynający leczenie cystemeiną po ukończeniu 2 roku życia, lub przed 2 rokiem – brak <i>compliance</i>	20	16	Dolna granica przedziału ufności (Markello 1993 [6])
		25	Górna granica przedziału ufności (Markello 1993 [6])
Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: pacjenci bez leczenia cystemeiną	10	8	Dolna granica przedziału ufności (Markello 1993 [6])
		12	Górna granica przedziału ufności (Markello 1993 [6])
Odsetek pacjentów leczonych cystemeiną z <i>compliance</i>	60%	86%	Gahl 1987 [17]
Horyzont czasowy analizy	Ukończenie 50 roku życia	Ukończenie 25 roku życia	Założenie
Słopy dyskontowe			
Dyskontowanie wyników zdrowotnych	3,5%	0%	Na podstawie wytycznych AOTM [2]
		5%	
Dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych	5% i 3,5%	0% i 0%	
Koszty i zużycie zasobów			
Roczny koszt leczenia immunosupresyjnego po transplantacji [PLN]	W zależności od wieku i masy pacjenta	+15% wartości podst.	Spadek kosztu o 15%
		-15% wartości podst.	Wzrost kosztu o 15%
Roczny koszt leczenia niedoczynności tarczycy [PLN]	75,81	0,00	Uwzględnione tylko koszty leczenia nerkozastępczego

Tabela 50.
Zestawienie parametrów testowanych w dwukierunkowej analizie wrażliwości

Parametry	Wartości w analizie podstawowej	Wartości w analizie wrażliwości	Uwagi/źródło
Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: 1. pacjenci bez leczenia cystemeiną 2. pacjenci rozpoczynający leczenie cystemeiną po ukończeniu 2 roku życia, lub przed 2 rokiem – brak <i>compliance</i>	1) 10 lat 2) 20 lat	1) 8 lat 2) 25 lat	Markello 1993 [6]
		1) 12 lat 2) 16 lat	



Parametry	Wartości w analizie podstawowej	Wartości w analizie wrażliwości	Uwagi/źródło
1. Odsetek pacjentów leczonych cyssteaminą z compliance 2. Horyzont czasowy analizy	1) 60% 2) Ukończenie 50 roku życia	1) 86% 2) Ukończenie 25 roku życia	Gahl 1987 [17], Założenie
Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD pacjenci rozpoczynający leczenie cyssteaminą przed ukończeniem 2 roku życia: 1. z compliance 2. brak compliance*	1) 74 lata 2) 20 lat	1) 41 lat 2) 16 lat	Markello 1993 [6]
Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: 1. pacjenci bez leczenia cyssteaminą 2. pacjenci rozpoczynający leczenie cyssteaminą po ukończeniu 2 roku życia, lub przed 2 rokiem – brak compliance **	1) 10 lat 2) 20 lat	1) 8 lat 2) 16 lat	Markello 1993 [6]

* – parametr testowany w analizie obejmującej populację pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie cyssteaminą przed ukończeniem drugiego roku życia,

** – parametr testowany w analizie obejmującej populację pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie cyssteaminą po ukończeniu drugiego roku życia.

W ramach analizy wrażliwości, dla rozważanych efektów zdrowotnych przeprowadzono również analizę scenariuszy skrajnych dla porównania cyssteaminą z leczeniem zachowawczym i objawowym, w której rozważono wpływ jednoczesnej zmiany krytycznych wartości parametrów i przyjętych założeń modelu, przy których następuje zmniejszenie (scenariusz optymistyczny) oraz zwiększenie (scenariusz pesymistyczny) wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności.

Dla populacji pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie cyssteaminą przed ukończeniem drugiego roku życia rozważono wpływ jednoczesnej zmiany następujących parametrów modelu na zmniejszenie bądź zwiększenie wartości współczynnika ICER:

1. Scenariusz optymistyczny

- Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cyssteaminą 8 lat,
- Odsetek pacjentów leczonych cyssteaminą z compliance 86%,
- Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych 0%.

2. Scenariusz pesymistyczny

- Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cyssteaminą 12 lat,
- Horyzont czasowy analizy – ukończenie przez pacjenta 25 roku życia,
- Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych 5%.

Dla populacji pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie cyssteaminą po ukończeniu drugiego roku życia rozważono wpływ jednoczesnej zmiany następujących parametrów modelu na zmniejszenie bądź zwiększenie wartości współczynnika ICER:



1. Scenariusz optymistyczny

- Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cysteaminą 8 lat,
- Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów leczonych cysteaminą 25 lat,
- Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych 0%.

2. Scenariusz pesymistyczny

- Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cysteaminą 12 lat,
- Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów leczonych cysteaminą 16 lat,
- Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych 0%.

4.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W tabelach poniżej zaprezentowano otrzymane w wyniku przeprowadzonych obliczeń w modelu wartości kosztów całkowitych wraz z uzyskanymi konsekwencjami zdrowotnymi w przeliczeniu na pacjenta (horyzont czasowy 50 lat).

Tabela 51.

Analiza koszty-konsekwencje: populacja pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed ukończeniem 2 roku życia

Koszty całkowite [PLN] – perspektywa wspólna		
Kategoria kosztów	Cysteamina	Leczenie zachowawcze i objawowe
Koszty stosowania cysteaminy	■	■
Koszty działań niepożądanych cysteaminy	241,44	0,00
Koszty monitorowania i kontroli leczenia	12 585,26	5 354,69
Koszty dializoterapii	39 295,40	215 903,47
Koszty związane z transplantacją nerki	9 625,42	47 353,55
Koszty leczenia immunosupresyjnego po transplantacji	32 509,00	177 911,11
Koszty leczenia niewydolności tarczycy	169,15	450,56
Koszty całkowite	■	■
Koszty całkowite [PLN] – perspektywa NFZ		



Kategoria kosztów	Cysteamina	Leczenie zachowawcze i objawowe
Koszty stosowania cysteaminy	████████	██
Koszty działań niepożądanych cysteaminy	120,65	0,00
Koszty monitorowania i kontroli leczenia	12 585,26	5 354,69
Koszty dializoterapii	39 295,40	215 903,47
Koszty związane z transplantacją nerki	9 625,42	47 353,55
Koszty leczenia immunosupresyjnego po transplantacji	31 991,55	174 677,22
Koszty leczenia niewydolności tarczycy	82,27	219,13
Koszty całkowite	████████	████████
Konsekwencje zdrowotne		
Efekty zdrowotne	Cysteamina	Leczenie zachowawcze i objawowe
Zyskane lata życia [LYG]	21,13	17,10
Zyskane lata życia [LYG], niezdykontowane	40,91	29,13
Zyskane lata do wystąpienia ESRD	18,83	7,29
Zyskane lata do wystąpienia ESRD, niezdykontowane	34,55	8,39
Średnia liczba przeszczepów nerki na pacjenta	0,45	1,35

Tabela 52.

Analiza koszty-konsekwencje: populacja pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie po ukończeniu 2 roku życia

Koszty całkowite [PLN]		
Kategoria kosztów	Cysteamina	Leczenie zachowawcze i objawowe
Koszty stosowania cysteaminy	████████	██
Koszty działań niepożądanych cysteaminy	227,67	0,00
Koszty monitorowania i kontroli leczenia	11 237,98	4 942,24
Koszty dializoterapii	114 820,28	251 772,87
Koszty związane z transplantacją nerki	28 104,59	55 306,09
Koszty leczenia immunosupresyjnego po transplantacji	97 844,80	207 763,58
Koszty leczenia niewydolności tarczycy	182,84	515,18
Koszty całkowite	████████	████████
Koszty całkowite [PLN] – perspektywa NFZ		
Kategoria kosztów	Cysteamina	Leczenie zachowawcze i objawowe



Koszty stosowania cysteaminy	██████████	████
Koszty działań niepożądanych cysteaminy	113,77	0,00
Koszty monitorowania i kontroli leczenia	11 237,98	4 942,24
Koszty dializoterapii	114 820,28	251 772,87
Koszty związane z transplantacją nerki	28 104,59	55 306,09
Koszty leczenia immunosupresyjnego po transplantacji	96 282,08	203 987,31
Koszty leczenia niewydolności tarczycy	88,92	250,55
Koszty całkowite	██████████	██████████
Konsekwencje zdrowotne		
Efekty zdrowotne	Cysteamina	Leczenie zachowawcze i objawowe
Zyskane lata życia [LYG]	18,21	15,95
Zyskane lata życia [LYG], niezdykontowane	31,15	26,37
Zyskane lata do wystąpienia ESRD	11,76	4,97
Zyskane lata do wystąpienia ESRD, niezdykontowane	15,14	5,45
Średnia liczba przeszczepów nerki na pacjenta	1,14	1,36

4.7. Wyniki analizy koszty-efektywność: perspektywa wspólna

4.7.1. Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia

Analizę koszty efektywność przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatników za usługi zdrowotne (budżetu NFZ oraz pacjenta). Współczynnik ICER, wyrażający koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastąpieniu aktualnej praktyki przez badaną opcję terapeutyczną, obliczono według następującej formuły:

$$ICER = \frac{\text{koszt}_{\text{Cysteamina}} - \text{koszt}_{\text{Leczenie zachowawcze i objawowe}}}{\text{efekt}_{\text{Cysteamina}} - \text{efekt}_{\text{Leczenie zachowawcze i objawowe}}}$$

W analizie efektywności kosztów porównywanymi strategiami leczenia pacjentów z cystynozą były: terapia obejmująca stosowanie cysteaminy (preparat Cystagon®) versus leczenie obejmujące wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe.



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności z perspektywy wspólnej (budżetu NFZ oraz pacjenta) dla populacji chorych, którzy rozpoczęli leczenie cysteaminą przed ukończeniem drugiego roku życia.

Tabela 53.

Wyniki analizy koszty-efektywność: osoby, które rozpoczęły terapię cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia

Interwencja	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [LYG]	ICER [PLN/LYG]
Cysteamina	██████████	21,13	██████████	4,03	██████████
Leczenie zachowawcze i objawowe	446 973,39	17,10			

Analiza koszty-efektywność wykazała, że leczenie chorych na cystynozę cysteaminą w porównaniu do terapii obejmującej wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe ██████████ przynosi większe korzyści zdrowotne w postaci zyskania dodatkowo 4,03 lat życia (LYG). ██████████

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 [83]) wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub dodatkowego roku życia) ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto.

W obwieszczeniu Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009 (M.P. Nr 99, poz. 1003 [84]), wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009 w Polsce określona została na kwotę 33 181 zł, zatem obowiązująca do 31.11.2012 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 99 543 PLN (3 x 33 181 PLN) [85]. W związku z powyższym należy stwierdzić, iż wartość współczynnika ICER uzyskanego w analizie przy przyjęciu perspektywy wspólnej nie przekracza progu opłacalności, który w warunkach polskich wynosi 99 543 PLN za jednostkę efektu. Terapia cysteaminą jest technologią efektywną kosztowo.

Dodatkowo, jako jednostkę efektu w analizie rozważono zyskane lata życia do wystąpienia krańcowej niewydolności nerek (ESRD). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności dla tak określonego efektu zdrowotnego.



4.7.3. Analiza wrażliwości

4.7.3.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla populacji pacjentów, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem drugiego roku życia zamieszczono w tabeli poniżej.

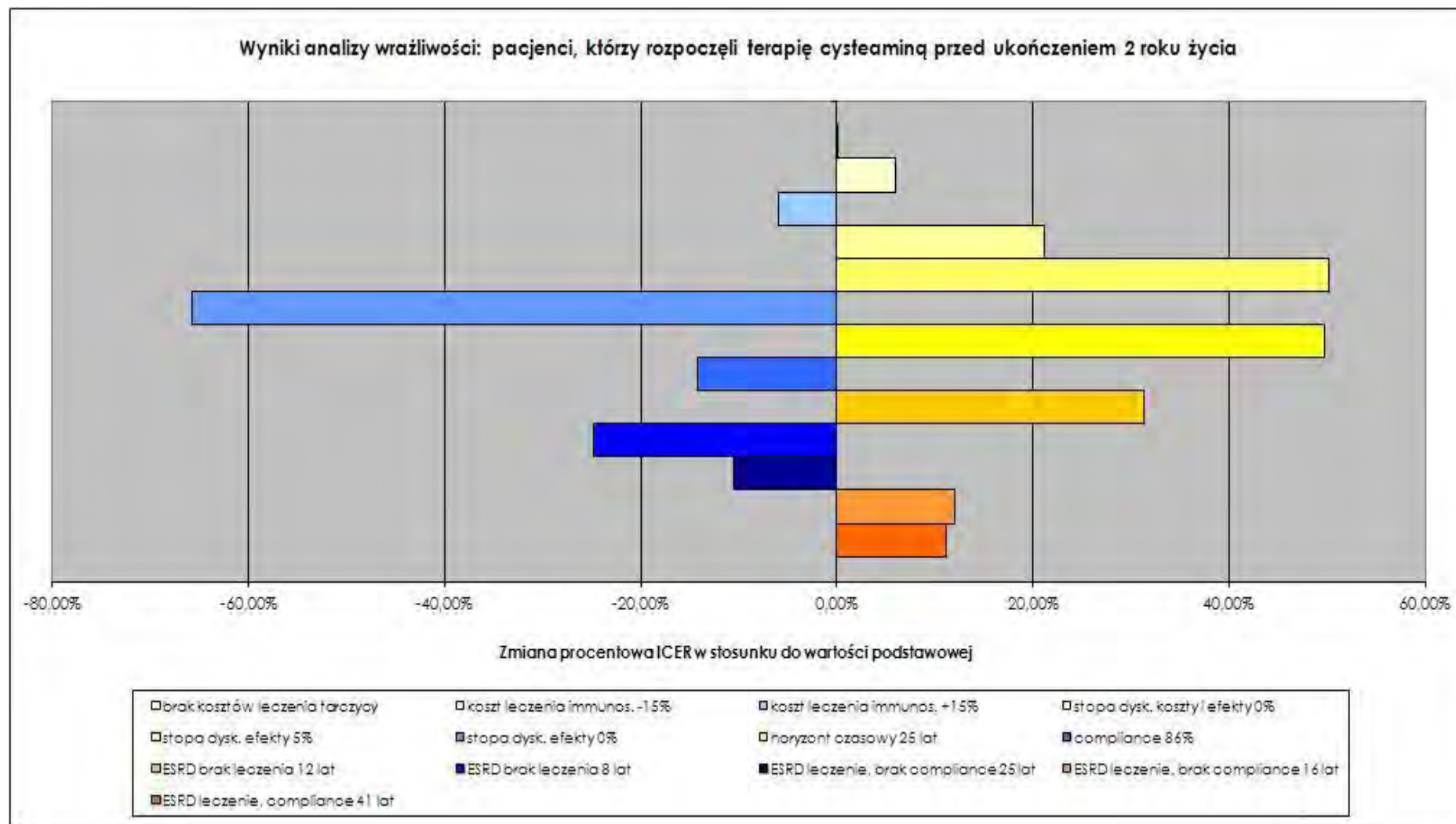
Tabela 57.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia

Testowany parametr	Cysteamina		Leczenie zachowawcze i objawowe		ICER [PLN/LYG]	Zmiana procentowa ICER w stosunku do wartości podstawowej
	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]		
Analiza podstawowa	██████	21,13	446 973,39	17,10	██████	0,00%
Efekty zdrowotne						
Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, z <i>compliance</i> : 41 lat	██████	20,93	446 973,39	17,10	██████	11,09%
Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, – brak <i>compliance</i> : 16 lat	██████	20,96	446 973,39	17,10	██████	12,08%
Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, – brak <i>compliance</i> : 25 lat	██████	21,55	446 973,39	17,10	██████	-10,48%
Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cysteaminą: 8 lat	██████	21,12	496 885,60	16,46	██████	-24,78%
Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cysteaminą: 12 lat	██████	21,12	396 557,28	17,65	██████	31,40%
Odsetek pacjentów leczonych cysteaminą z <i>compliance</i> równy 86%	██████	21,99	446 973,39	17,10	██████	-14,27%



Rysunek 4.
Wyniki analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia





Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla populacji pacjentów, którzy rozpoczęli terapię cysteamina po ukończeniu drugiego roku życia zamieszczono w tabeli poniżej.

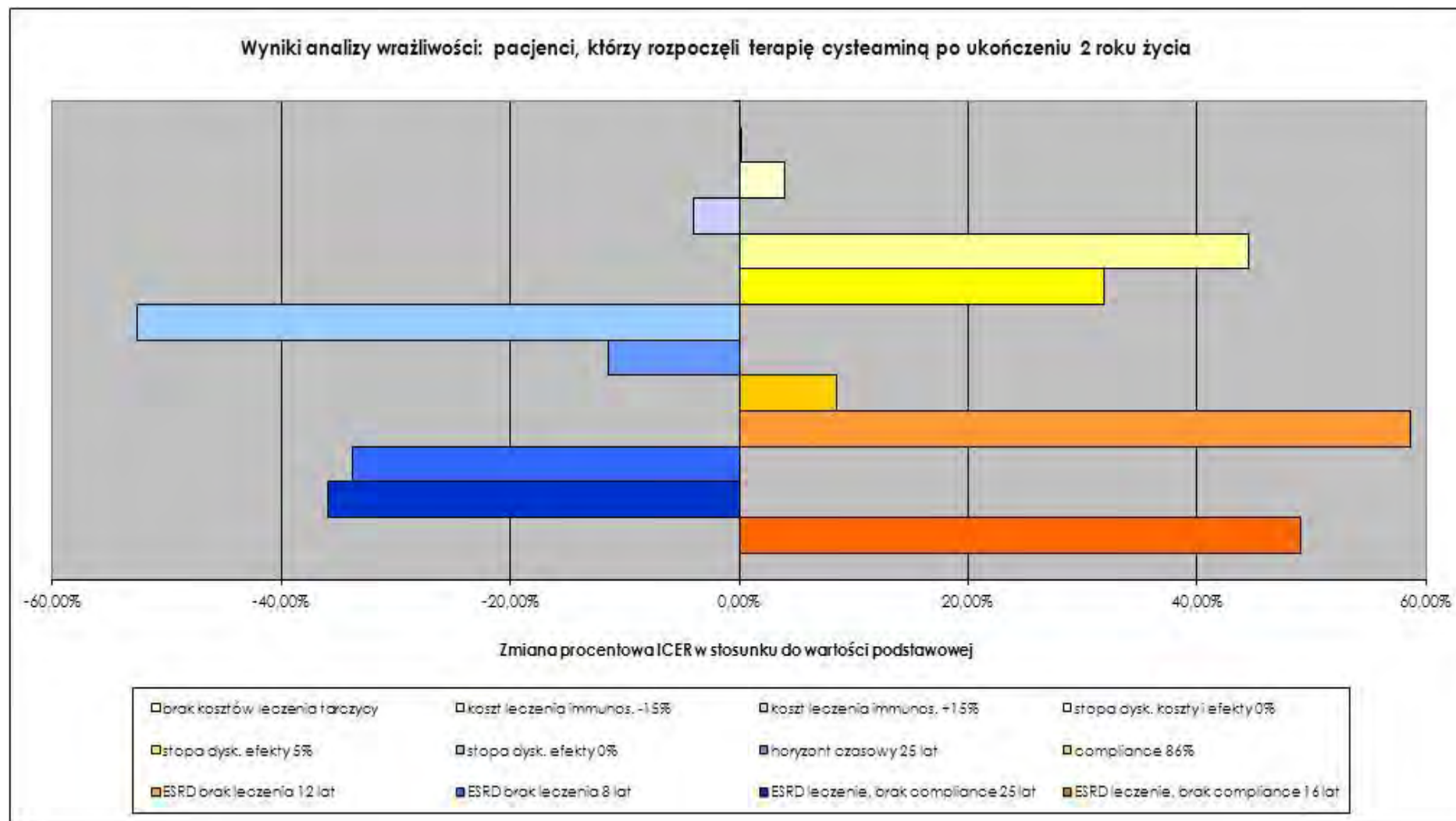
Tabela 58.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteamina po ukończeniu 2 roku życia

Testowany parametr	Cysteamina		Leczenie zachowawcze i objawowe		ICER [PLN/LYG]	Zmiana procentowa ICER w stosunku do wartości podstawowej
	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]		
Analiza podstawowa	██████	18,21	520 299,96	15,95	██████	0,00%
Efekty zdrowotne						
Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie cysteamina po ukończeniu 2 roku życia: 16 lat	██████	17,76	520 299,96	15,95	██████	49,11%
Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie cysteamina po ukończeniu 2 roku życia: 25 lat	██████	19,41	520 299,96	15,95	██████	-35,88%
Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cysteamina: 8 lat	██████	18,23	579 709,07	15,27	██████	-33,76%
Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cysteamina: 12 lat	██████	18,20	462 155,81	16,58	██████	58,64%
Odsetek pacjentów leczonych cysteamina z compliance równy 86%	██████	18,21	520 299,96	15,95	██████	8,59%
Horyzont czasowy analizy 25 lat	██████	14,20	421 492,41	12,74	██████	-11,44%
Słopy dyskontowe						
Dyskontowanie wyników zdrowotnych 0%	██████	31,15	520 299,96	26,37	██████	-52,61%
Dyskontowanie wyników zdrowotnych 5%	██████	15,17	520 299,96	13,45	██████	31,90%
Dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych 0%	██████	31,15	1 153 082,28	26,37	██████	44,56%



Rysunek 5.
Wyniki analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia





4.7.3.2. Dwukierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości dla populacji pacjentów, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem drugiego roku życia zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 59.

Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia

Testowane parametry	Cysteamina		Leczenie zachowawcze i objawowe		ICER [PLN/LYG]	Zmiana procentowa ICER w stosunku do wartości podstawowej
	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]		
Analiza podstawowa	██████	21,13	446 973,39	17,10	██████	0,00%
Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: 1. pacjenci bez leczenia cysteaminą 8 lat 2. pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, brak compliance 25 lat	██████	21,54	496 885,60	16,46	██████	-31,93%
Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: 1. pacjenci bez leczenia cysteaminą 12 lat 2. pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, brak compliance 16 lat	██████	20,94	396 557,28	17,65	██████	47,20%
1. Odsetek pacjentów leczonych cysteaminą z compliance 86% 2. Horyzont czasowy analizy 25 lat	██████	15,79	361 406,55	14,21	██████	45,77%
Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia: 1. z compliance 41 lat 2. brak compliance 25 lat	██████	20,75	446 973,39	17,10	██████	24,39%

Największą zmianę procentową wartości współczynnika ICER (wzrost o 47%) uzyskano przy przyjęciu średniego przewidywanego wieku wystąpienia ESRD 12 lat w grupie pacjentów nie stosujących cysteaminy oraz 16 lat w grupie stosującej cysteaminę, bez compliance.

Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości dla populacji pacjentów, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą po ukończeniu drugiego roku życia zamieszczono w tabeli poniżej.



Tabela 60.

Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia

Testowane parametry	Cysteamina		Leczenie zachowawcze i objawowe		ICER [PLN/LYG]	Zmiana procentowa ICER w stosunku do wartości podstawowej
	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]		
Analiza podstawowa	████████	18,21	520 299,96	15,95	████████	0,00%
Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: 1. pacjenci bez leczenia cysteaminą 8 lat, 2. pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia 25 lat	████████	19,42	579 709,07	15,27	████████	-53,89%
Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: 1. pacjenci bez leczenia cysteaminą 12 lat 2. pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia 16 lat	████████	17,75	462 155,81	16,58	████████	157,22%
1. Odsetek pacjentów leczonych cysteaminą z <i>compliance</i> 86% 2. Horyzont czasowy analizy 25 lat	████████	14,20	421 492,41	12,74	████████	-0,32%
Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: 1. pacjenci bez leczenia cysteaminą 8 lat, 2. pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia, 16 lat	████████	17,75	579 709,07	15,27	████████	-3,95%

Największą zmianę procentową wartości współczynnika ICER (wzrost o 157%) uzyskano przy przyjęciu średniego przewidywanego wieku wystąpienia ESRD 12 lat w grupie pacjentów nie stosujących cysteamininy oraz 16 lat w grupie stosującej cysteaminę.



4.7.3.3. Analiza scenariuszy skrajnych

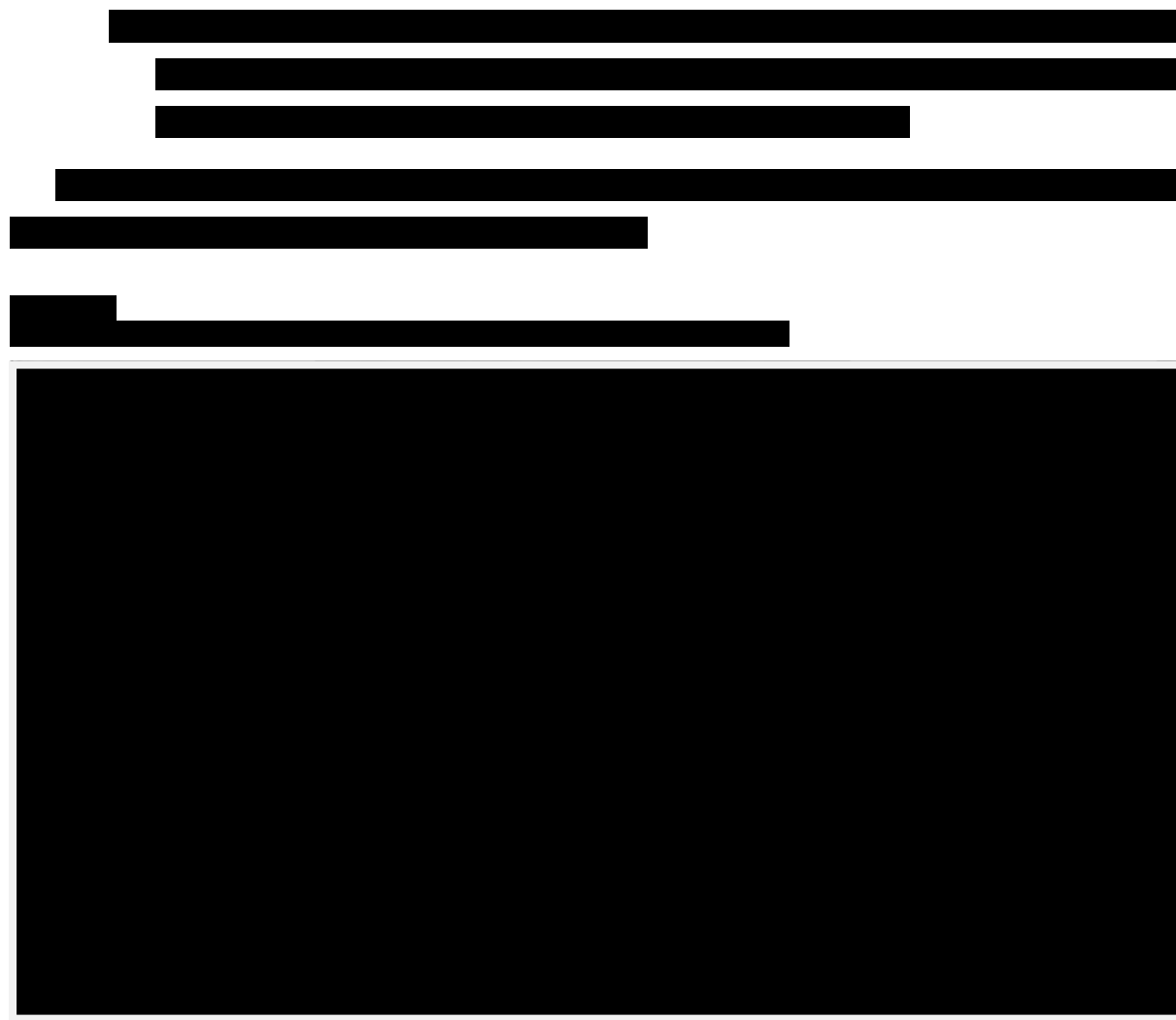
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4.8. Wyniki analizy koszty-efektywność: perspektywa NFZ

4.8.1. Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia

Analizę koszty efektywność przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (budżetu NFZ). Współczynnik ICER, wyrażający koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastąpieniu aktualnej praktyki przez badaną opcję terapeutyczną, obliczono według następującej formuły:

$$ICER = \frac{\text{koszt}_{\text{Cysteamina}} - \text{koszt}_{\text{Leczenie zachowawcze i objwowe}}}{\text{efekt}_{\text{Cysteamina}} - \text{efekt}_{\text{Leczenie zachowawcze i objwowe}}}$$

W analizie efektywności kosztów porównywanymi strategiami leczenia pacjentów z cystynozą były: terapia obejmująca stosowanie cysteaminy (preparat Cystagon®) versus leczenie obejmujące wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe.



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności z perspektywy płatnika publicznego (budżetu NFZ) dla populacji chorych, którzy rozpoczęli leczenie cysteaminą przed ukończeniem drugiego roku życia.

Tabela 62.

Wyniki analizy koszty-efektywność: osoby, które rozpoczęły terapię cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, perspektywa NFZ

Interwencja	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [LYG]	ICER [PLN/LYG]
Cysteamina	██████████	21,13	██████████	4,03	██████████
Leczenie zachowawcze i objawowe	443 508,06	17,10			

Analiza koszty-efektywność wykazała, że leczenie chorych na cystynozę cysteaminą w porównaniu do terapii obejmującej wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe ██████████ przynosi większe korzyści zdrowotne w postaci zyskania dodatkowo 4,03 lat życia (LYG). ██████████

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 [83]) wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub dodatkowego roku życia) ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto.

W obwieszczeniu Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009 (M.P. Nr 99, poz. 1003 [84]), wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009 w Polsce określona została na kwotę 33 181 zł, zatem obowiązująca do 31.11.2012 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 99 543 PLN (3 x 33 181 PLN) [85]. W związku z powyższym należy stwierdzić, iż wartość współczynnika ICER uzyskanego w analizie przy przyjęciu perspektywy płatnika publicznego nie przekracza progu opłacalności, który w warunkach polskich wynosi 99 543 PLN za jednostkę efektu. Terapia cysteaminą jest technologią efektywną kosztowo.

Dodatkowo, jako jednostkę efektu w analizie rozważono zyskane lata życia do wystąpienia krańcowej niewydolności nerek (ESRD). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności dla tak określonego efektu zdrowotnego.



4.8.3. Analiza wrażliwości

4.8.3.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla populacji pacjentów, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem drugiego roku życia zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 66.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, perspektywa NFZ

Testowany parametr	Cysteamina		Leczenie zachowawcze i objawowe		ICER [PLN/LYG]	Zmiana procentowa ICER w stosunku do wartości podstawowej
	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]		
Analiza podstawowa	████████	21,13	443 508,06	17,10	████████	0,00%
Efekty zdrowotne						
Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, z <i>compliance</i> : 41 lat	████████	20,93	443 508,06	17,10	████████	11,02%
Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, – brak <i>compliance</i> : 16 lat	████████	20,96	443 508,06	17,10	████████	11,97%
Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, – brak <i>compliance</i> : 25 lat	████████	21,55	443 508,06	17,10	████████	-10,44%
Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cysteaminą: 8 lat	████████	21,12	493 109,24	16,46	████████	-24,63%
Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cysteaminą: 12 lat	████████	21,12	393 504,44	17,65	████████	31,17%
Odsetek pacjentów leczonych cysteaminą z <i>compliance</i> równy 86%	████████	21,99	443 508,06	17,10	████████	-14,22%



Horyzont czasowy analizy 25 lat	████████	15,71	358 703,01	14,21	████████	50,36%
Stopy dyskontowe						
Dyskontowanie wyników zdrowotnych 0%	████████	40,91	443 508,06	29,13	████████	-65,76%
Dyskontowanie wyników zdrowotnych 5%	████████	16,98	443 508,06	14,30	████████	50,23%
Dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych 0%	████████	40,91	1 135 537,35	29,13	████████	20,85%
Parametry kosztowe						
Roczny koszt leczenia immunosupresyjnego po transplantacji +15%	████████	21,13	471 205,75	17,10	████████	-5,83%
Roczny koszt leczenia immunosupresyjnego po transplantacji -15%	████████	21,13	415 810,37	17,10	████████	5,83%
Brak kosztów leczenia niedoczynności tarczycy	████████	21,13	443 288,93	17,10	████████	0,04%

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników analizy koszty efektywność dla populacji pacjentów, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem drugiego roku życia (największa procentowa zmiana wartości współczynnika ICER w stosunku do wartości podstawowej wynosi 66%). Największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości inkrementalnego współczynnika koszty-efektywność dla porównania: cysteamina (preparat Cystagon®) vs leczenie obejmujące wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe u pacjentów z cystynozą, wystąpiły przy zmianie następujących parametrów:

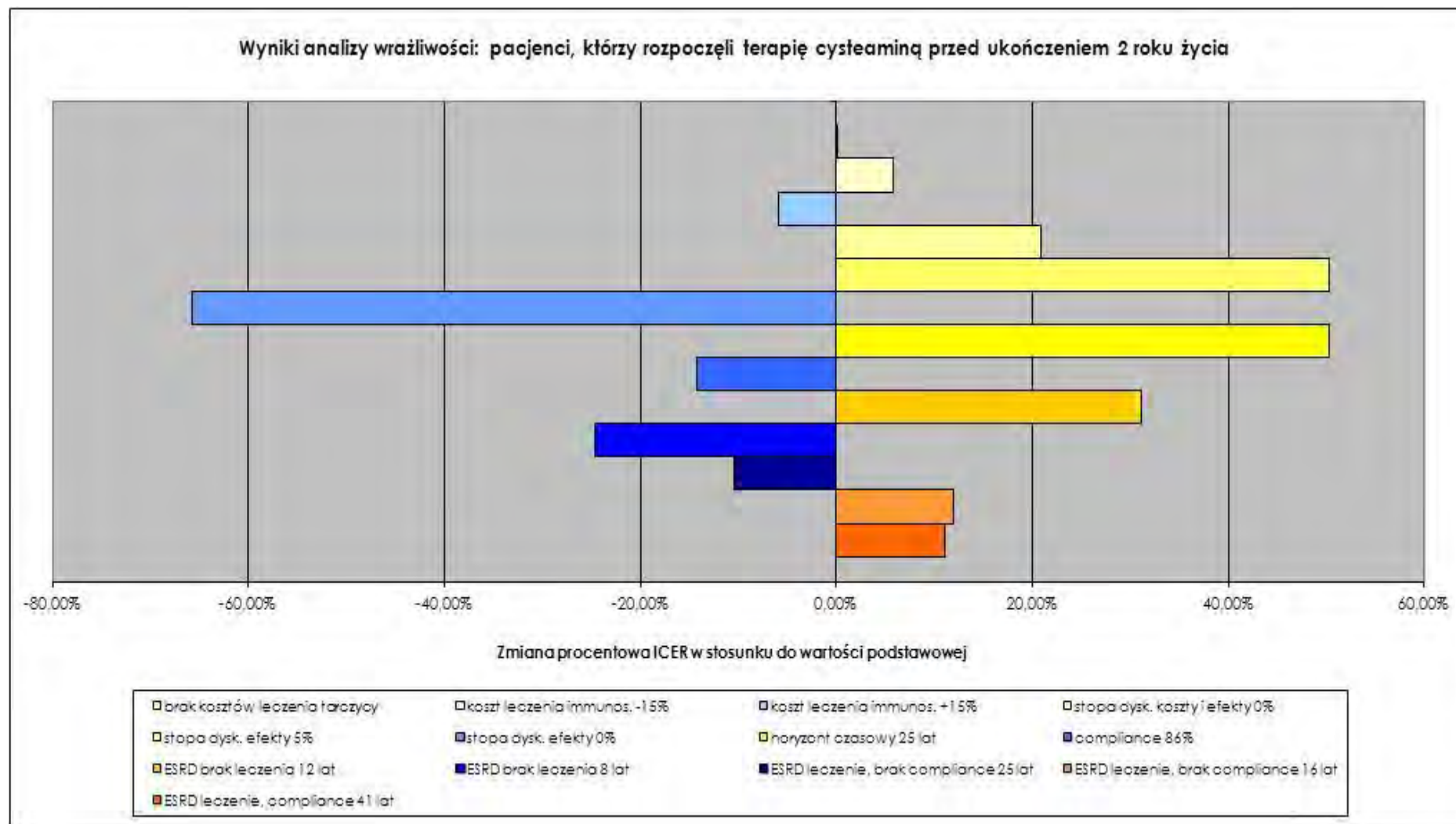
- Dyskontowanie efektów zdrowotnych na poziomie 0% ██████████
- Horyzont czasowy analizy 25 lat ██████████

Graficzną interpretację wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla populacji pacjentów, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem drugiego roku życia przedstawia poniższy wykres.



Rysunek 7.

Wyniki analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, perspektywa NFZ





Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla populacji pacjentów, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą po ukończeniu drugiego roku życia zamieszczono w tabeli poniżej.

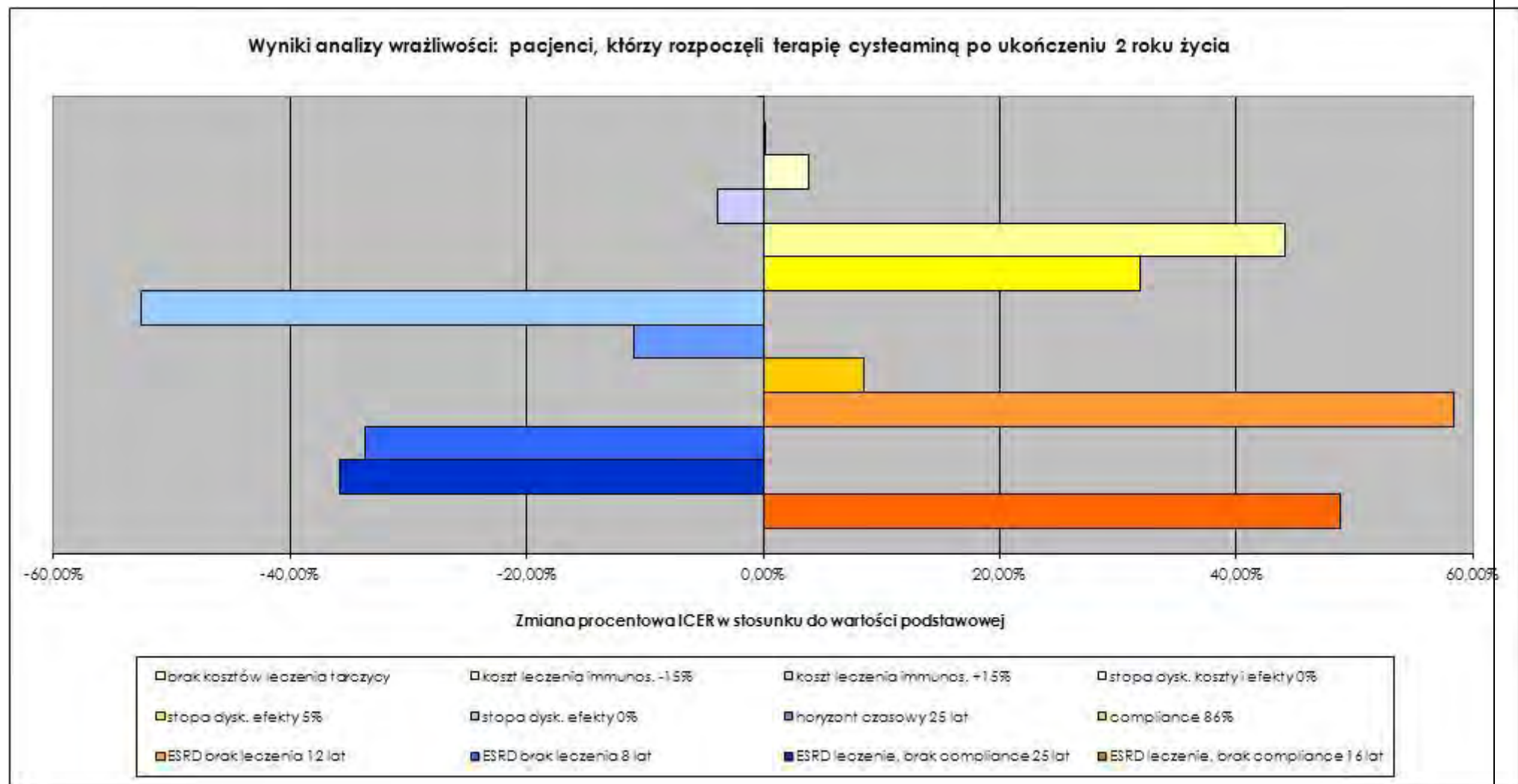
Tabela 67.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia, perspektywa NFZ

Testowany parametr	Cysteamina		Leczenie zachowawcze i objawowe		ICER [PLN/LYG]	Zmiana procentowa ICER w stosunku do wartości podstawowej
	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]		
Analiza podstawowa	██████	18,21	516 259,07	15,95	██████	0,00%
Efekty zdrowotne						
Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia: 16 lat	██████	17,76	516 259,07	15,95	██████	48,82%
Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia: 25 lat	██████	19,41	516 259,07	15,95	██████	-35,82%
Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cysteaminą: 8 lat	██████	18,23	575 297,00	15,27	██████	-33,64%
Średni wiek wystąpienia ESRD w grupie pacjentów bez leczenia cysteaminą: 12 lat	██████	18,20	458 590,24	16,58	██████	58,39%
Odsetek pacjentów leczonych cysteaminą z <i>compliance</i> równy 86%	██████	18,21	516 259,07	15,95	██████	8,55%
Horyzont czasowy analizy 25 lat	██████	14,20	418 337,00	12,74	██████	-10,98%
Stopy dyskontowe						
Dyskontowanie wyników zdrowotnych 0%	██████	31,15	516 259,07	26,37	██████	-52,61%
Dyskontowanie wyników zdrowotnych 5%	██████	15,17	516 259,07	13,45	██████	31,90%
Dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych 0%	██████	31,15	1 143 405,60	26,37	██████	44,15%



Rysunek 8.
Wyniki analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cystemeiną po ukończeniu 2 roku życia, perspektywa NFZ





4.8.3.2. Dwukierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości dla populacji pacjentów, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem drugiego roku życia zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 68.

Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, perspektywa NFZ

Testowane parametry	Cysteamina		Leczenie zachowawcze i objawowe		ICER [PLN/LYG]	Zmiana procentowa ICER w stosunku do wartości podstawowej
	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]		
Analiza podstawowa	████████	21,13	443 508,06	17,10	████████	0,00%
Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: 1. pacjenci bez leczenia cysteaminą 8 lat 2. pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, brak compliance 25 lat	████████	21,54	493 109,24	16,46	████████	-31,76%
Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: 1. pacjenci bez leczenia cysteaminą 12 lat 2. pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, brak compliance 16 lat	████████	20,94	393 504,44	17,65	████████	46,84%
1. Odsetek pacjentów leczonych cysteaminą z compliance 86% 2. Horyzont czasowy analizy 25 lat	████████	15,79	358 703,01	14,21	████████	46,42%
Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia: 1. z compliance 41 lat 2. brak compliance 25 lat	████████	20,75	443 508,06	17,10	████████	24,20%

Największą zmianę procentową wartości współczynnika ICER (wzrost o 47%) uzyskano przy przyjęciu średniego przewidywanego wieku wystąpienia ESRD 12 lat w grupie pacjentów nie stosujących cysteaminy oraz 16 lat w grupie stosującej cysteaminę, bez compliance.

Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości dla populacji pacjentów, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą po ukończeniu drugiego roku życia zamieszczono w tabeli poniżej.



Tabela 69.

Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia, perspektywa NFZ

Testowane parametry	Cysteamina		Leczenie zachowawcze i objawowe		ICER [PLN/LYG]	Zmiana procentowa ICER w stosunku do wartości podstawowej
	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]		
Analiza podstawowa	██████	18,21	516 259,07	15,95	██████	0,00%
Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: 1. pacjenci bez leczenia cysteaminą 8 lat, 2. pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia 25 lat	██████	19,42	575 297,00	15,27	██████	-53,75%
Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: 1. pacjenci bez leczenia cysteaminą 12 lat 2. pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia 16 lat	██████	17,75	458 590,24	16,58	██████	156,43%
1. Odsetek pacjentów leczonych cysteaminą z <i>compliance</i> 86% 2. Horyzont czasowy analizy 25 lat	██████	14,20	418 337,00	12,74	██████	0,10%
Średni przewidywany wiek wystąpienia ESRD: 1. pacjenci bez leczenia cysteaminą 8 lat, 2. pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia, 16 lat	██████	17,75	575 297,00	15,27	██████	-4,02%

Największą zmianę procentową wartości współczynnika ICER (wzrost o 156%) uzyskano przy przyjęciu średniego przewidywanego wieku wystąpienia ESRD 12 lat w grupie pacjentów nie stosujących cysteamininy oraz 16 lat w grupie stosującej cysteaminę.



4.8.3.3. Analiza scenariuszy skrajnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.9. Analiza progowa

W ramach analizy progowej wyznaczono cenę zbytu netto preparatu Cystagon®, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia leczenia zachowawczego i objawowego terapią z udziałem cysteaminy jest równy wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce w 2012 roku (99 543 PLN). Wyniki, przedstawione w tabelach poniżej, mają charakter orientacyjny (ze względu na specyfikę modelu nie zawsze możliwe jest dokładne wyznaczenie wartości, równej wysokości progu opłacalności technologii medycznych). Obliczenia przeprowadzono w programie *TreeAge Pro 2012*, dla mikrosymulacji zawierających 1 000 „prób”, co powoduje że wyniki nieznacznie mogą różnić się od tych otrzymanych w analizie podstawowej, w której obliczenia wykonano w programie *TreeAge Pro 2009* dla 100 000 prób.



5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania cysteaminy (preparat Cystagon®) w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- *Medline przez PubMed,*
- *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),*
- *Embase,*

oraz medyczne serwisy internetowe:

- *NICE (National Institute for Clinical Excellence),*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Wyszukiwanie zakończono dnia 16.07.2012 r.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową preparatu Cystagon®, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (*Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Odnalezione pozycje w wyniku wyszukiwania analiz ekonomicznych poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, zgodność komparatora, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorami logicznymi OR. W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z cystynozą, za pomocą operatora AND połączono wyniki strategii



wskazującej jedynie publikacje, w których pojawił się termin „Cystynosis” (lub jego synonim) z wynikami dla strategii wskazującej wszelkie publikacje opisujące ocenianą interwencję „Cysteamine” lub jej synonimy. Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji, limity ograniczające wyszukiwanie do analiz ekonomicznych zastosowane w bazie *PubMed* oraz opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w Załącznik 2.

Ostatecznie, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono analizę ekonomiczną Soohoo 1997 [4], oceniającą skuteczność cysteaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej. Zestawienie najważniejszych wyników i wniosków wyływających z tego opracowania zawarto w tabeli znajdującej się w Załącznik 3.



6. OGRANICZENIA ANALIZY

1) Podstawowym ograniczeniem analizy koszty-efektywność jest brak wiarygodnych źródeł danych (randomizowanych badań kontrolnych) oceniających skuteczność leczenia cystynozy cysteaminą w porównaniu z terapią obejmującą wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe. Część kliniczna raportu, stanowiąca źródło danych o skuteczności klinicznej leczenia cysteaminą, stanowiła opracowanie jakościowe wyników, pochodzących głównie z opisów przypadków, co utrudniało syntezę informacji i wiązało się ze zwiększonym ryzykiem błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji oraz z oceną punktów końcowych.

W analizie koszty-efektywność wykorzystano badania obserwacyjne (*Markello 1993 [6]*, *Kimonis 1995 [8]*, *Theodoropoulos 1993 [11]*, *Gahl 2007 [13]*), w których porównywano grupy pacjentów, wyodrębnione w zależności od przebiegu leczenia choroby, na podstawie retrospektywnej analizy populacji chorych w danym przedziale czasowym (na przykład w latach 1960-1992 w badaniu *Markello 1993 [6]*, w latach 1978-1994 w badaniu *Kimonis 1995 [8]*). Powyższe ograniczenia na poziomie dostępnych danych klinicznych bezpośrednio wpłynęły na wybór strategii przeprowadzenia analizy efektywności kosztów.

Należy podkreślić, że wiarygodność wewnętrzna publikacji włączonych do analizy jest zdecydowanie niższa niż randomizowanych prób klinicznych, jednak wyniki takich obserwacji pozwalają na uzyskanie pełniejszego obrazu populacji w rzeczywistej praktyce klinicznej, przez co ich wiarygodność zewnętrzna jest wyższa.

2) W analizie oceniano wpływ terapii cysteaminą na opóźnienie średniego wieku pacjentów, w którym wystąpi krańcowa niewydolność nerek, a także na zmniejszenie odsetka pacjentów z niedoczynnością tarczycy. Nie uwzględniono innych potencjalnych efektów zdrowotnych wynikających ze stosowania preparatu Cystagon® (związanych z redukcją występowania następujących objawów klinicznych cystynozy: zajęcie płuc, miopatie, cukrzyca, zajęcie centralnego układu nerwowego, kłopoty z przełykaniem, hipogonadyzm u mężczyzn). Powodem tak zdefiniowanej strategii analitycznej był brak wiarygodnych źródeł danych dotyczących wpływu cysteaminy na występowanie tych powikłań.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w artykule *Brodin-Sartorius 2012 [82]* (badano 86 dorosłych z cystynozą), w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą poniżej 5 roku życia wystąpienie cukrzycy oraz zaburzeń nerwowo-mięśniowych ma miejsce później niż w grupie rozpoczynającej leczenie po ukończeniu 5 lat. Jednak przedstawienie wyników dla zdefiniowanych w sposób powyższy grup (5 rok życia jako granica) oraz populacji (wyłącznie pacjenci dorośli) uniemożliwia włączenie ich do bieżącej analizy.



3) W analizie rozpatrywano dwie grupy pacjentów, którzy rozpoczynają stosowanie cysteaminy przed wystąpieniem krańcowej niewydolności nerek (dzieci przed lub po ukończeniu drugiego roku życia). Skuteczność cysteaminy w leczeniu cystynozy w populacji dorosłych osób po transplantacji nerki analizowano w badaniu *Gahl 2007* [13] (92% włączonych osób miało przeszczepioną nerkę). Niestety z powodu sposobu prezentacji uzyskanych w tej publikacji wyników, ich wykorzystanie na potrzeby analizy koszty-efektywność nie było możliwe. W tym miejscu należy jednak wspomnieć o wnioskach autorów badania. Zgodnie z otrzymanymi rezultatami stosowanie terapii cysteaminą powinno być rozważone u wszystkich pacjentów z cystynozą, niezależnie od wieku oraz przebytej (lub nie) transplantacji. Częstotliwość występowania cukrzycy (typ 1), miopatii, zajęcia układu oddechowego, niedoczynności tarczycy oraz zgonów rosła wraz z upływem czasu w grupie nieleczonej cysteaminą oraz malała wraz z wydłużaniem się czasu stosowania cysteaminy. Odnotowano również korzystny wpływ cysteaminy na wzrost, wagę oraz stężenie cholesterolu we krwi [13].

4) W modelu założono, że śmiertelność przed wystąpieniem krańcowej choroby nerek w populacji stosującej leczenie zachowawcze i objawowe będzie taka sama jak w grupie stosujących cysteaminę (założenie konserwatywne), ponieważ nie odnaleziono wiarygodnych danych odnośnie śmiertelności w grupie chorych na cystynozę nie leczonych przyczynowo. W warunkach rzeczywistych śmiertelność w grupie nie stosującej cysteaminy będzie wyższa.

Śmiertelność po wystąpieniu krańcowej niewydolności nerek oraz po przeszczepieniu nerki przyjęto na poziomie śmiertelności w grupie wszystkich chorych korzystających z dializoterapii lub będących po transplantacji nerki. Wprowadzenie takiego założenia powoduje zaniżenie śmiertelności pacjentów z cystynozą, gdyż nie uwzględnia wpływu innych niż przewlekła niewydolność nerek objawów klinicznych cystynozy na przeżycie pacjentów.

5) W badaniu *Markello 1993* [6] średni wiek wystąpienia krańcowej niewydolności nerek (*renal death*) zdefiniowano jako średni przewidywany wiek osiągnięcia wartości klirensu kreatyniny $0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. W przewlekłej niewydolności nerek zazwyczaj za właściwy czas dla rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego uważa się moment, w którym klirens kreatyniny osiągnie wartość poniżej $10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Dlatego wartości podawane w badaniu *Markello 1993* [6] mogą być mylące z klinicznego punktu widzenia. Jednakże w innych publikacjach uzyskano podobny wiek pacjentów dla grup nie leczonych cysteaminą, równocześnie w analizie wrażliwości testowano alternatywne lata wystąpienia ESRD, dlatego też omawiane ograniczenie ma niewielki wpływ na wyniki analizy.



7. DYSKUSJA WYNIKÓW I WNIOSKI KOŃCOWE

W niniejszej analizie w ramach analizy koszty-efektywność oceniono opłacalność stosowania cystemeiny (preparat Cystagon®) w dwóch populacjach chorych:

- Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie przed ukończeniem drugiego roku życia,
- Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie po ukończeniu drugiego roku życia.

Efektywność kliniczna interwencji i komparatora generowała inkrementalny efekt zdrowotny wyrażony zyskanymi latami życia (LYG) oraz zyskanymi latami życia do wystąpienia krańcowej niewydolności nerek.

Zgodnie z wynikami analizy kosztów-efektywność z perspektywy wspólnej płatników (NFZ + pacjent) w populacji pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed ukończeniem drugiego roku życia cystemeina generuje efekt zdrowotny w postaci 21,13 zyskanych lat życia (LYG) [REDACTED]. W przypadku leczenia zachowawczego i objawowego uzyskanie efektu w wysokości 17,10 LYG [REDACTED]. Terapia z udziałem cystemeiny jest terapią droższą i jednocześnie bardziej skuteczną od leczenia zachowawczego i objawowego [REDACTED].

Zgodnie z wynikami analizy kosztów-efektywność z perspektywy wspólnej płatników w populacji pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie po ukończeniu drugiego roku życia cystemeina generuje efekt zdrowotny w postaci 18,21 zyskanych lat życia (LYG) [REDACTED]. W przypadku leczenia zachowawczego i objawowego uzyskanie efektu w wysokości 15,95 LYG [REDACTED]. Terapia z udziałem cystemeiny jest terapią droższą i jednocześnie bardziej skuteczną od leczenia zachowawczego i objawowego [REDACTED].

Wyniki uzyskane przy przyjęciu perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) nie odbiegały znacząco od wyników przedstawionych powyżej. Analiza wrażliwości przeprowadzona w ramach analizy koszty-efektywność generalnie wykazała stabilność uzyskanych wyników dla obu badanych grup pacjentów.

Zgodnie z wynikami uzyskanymi w analizie koszty-konsekwencje dla obu populacji chorych, w grupie pacjentów leczonych cystemeiną w porównaniu do grupy leczonej zachowawczo i objawowo występują wyższe koszty stosowania cystemeiny, leczenia działań niepożądanych oraz monitorowania i kontroli leczenia cystynozy. W grupie komparatora



wyższe koszty uzyskano dla dializoterapii, transplantacji nerki, leczenia immunosupresyjnego oraz leczenia niedoczynności tarczycy. Warto podkreślić, że w populacji rozpoczynającej leczenie przed ukończeniem drugiego roku życia ponad 88% wszystkich kosztów stanowią koszty stosowania cysteaminy, co wiąże się z redukcją wydatków związanych z pozostałymi kategoriami kosztów dzięki stosowaniu preparatu Cystagon®.

W analizie przyjęto wysokość stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych 3,5% (zgodnie z wytycznymi AOTM [2]). Procedura dyskontowania oparta jest na przesłance, że korzyść terażniejsza ma większą wartość niż korzyść uzyskana w przyszłości, co prowadzi do zmniejszenia wagi efektów uzyskiwanych w długim horyzoncie czasowym. Znaczenie dyskontowania dla uzyskanych wyników obrazuje zestawienie zyskanych lat życia w zależności od przyjętej stopy dyskontowej: różnica w niezdykontowanych latach życia pomiędzy grupami cysteaminy i komparatora wynosi 11,78 lat (leczeni przed ukończeniem 2 roku życia) oraz 4,78 lat (leczeni po ukończeniu 2 roku życia), natomiast w analizie podstawowej (stopa roczna 3,5%) różnica efektów zmniejsza się odpowiednio do 4,03 oraz 2,27 lat życia. W wariantach analiz wrażliwości, w których przyjęto brak dyskontowania efektów zdrowotnych, uzyskano największe spadki wartości współczynnika ICER w stosunku do wartości wyjściowych.

Biorąc pod uwagę korzystny wpływ leczenia cysteaminą na szereg innych objawów cystynozy (między innymi: zajęcie płuc, miopatie, cukrzyca, zajęcie centralnego układu nerwowego, kłopoty z przełykaniem, hipogonadyzm u mężczyzn), uwzględnienie w modelu wyłącznie czasu wystąpienia ESRD oraz odsetka pacjentów z niewydolnością tarczycy może spowodować pewne niedoszacowanie inkrementalnego efektu leczenia oraz oszczędności w kosztach. Podstawową jednostkę wyniku zdrowotnego stanowiły zyskane lata życia (LYG). Z uwagi na wpływ leczenia cystynozy zarówno na długość, jak i jakość życia, zasadne byłoby także wykonanie analizy kosztów-użyteczności z uniwersalną miarą wyników zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY, *Quality Adjusted Life Years*). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wartości użyteczności, które wiarygodnie charakteryzowałyby stany zdrowotne w populacji pacjentów z cystynozą. Ze względu na złożoność objawów choroby wykorzystanie użyteczności pochodzących z innych populacji mogłoby prowadzić do znacznego zafałszowania wyników zdrowotnych w porównywanych grupach.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (baza PubMed, Cochrane Library, CRD Database, NICE) odnaleziono jedną analizę ekonomiczną oceniającą skuteczność cysteaminy w leczeniu cystynozy – Soohoo 1997 [4], na podstawie której skonstruowano model Markowa wykorzystany w niniejszej analizie.



Zgodnie z wynikami analizy koszty-efektywność przedstawionymi w publikacji Soohoo 1997 [4] leczenie cystemeiną jest terapią bardziej skuteczną i tańszą niż strategia braku leczenia cystynozą tą substancją, podczas gdy w obecnej analizie leczenie cystemeiną jest terapią bardziej skuteczną, lecz droższą w stosunku do leczenia zachowawczego i objawowego. Przyczyn różnic w uzyskanych wynikach należy szukać głównie w różnicach kosztów terapii cystemeiną (w publikacji Soohoo 1997 [4] roczny koszt takiego leczenia oszacowano zaledwie na 1 600 USD, zaś całkowity koszt leczenia wraz z wizytami i badaniami kontrolnymi na 3 409 USD; [REDACTED]

[REDACTED] W analizie Soohoo 1997 [4] występuje tylko jedno założenie związane z różnicą pomiędzy efektami zdrowotnymi w grupach stosujących i niestosujących cystemeinę – terapia cystemeiną opóźnia wystąpienie ESRD o 5 lat w stosunku do grupy nieleczzonej, natomiast w obecnej analizie uwzględniono także odmienne dla każdej z grup: wzrost i wagę pacjentów, odsetki chorych z niedoczynnością tarczycy oraz występowaniem działań niepożądanych.

Wniosek końcowy:

Leczenie przyczynowe pacjentów z cystynozą cystemeiną w porównaniu do terapii obejmującej wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe jest bardziej kosztowne, ale jednocześnie daje lepszy efekt zdrowotny.

[REDACTED]

[REDACTED]

Przyjmując granicę opłacalności zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 [83]) (99 543 PLN za jednostkę efektu) należy stwierdzić, że terapia cystemeiną jest technologią efektywną kosztowo w porównaniu z leczeniem zachowawczym i objawowym cystynozą w grupie pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed ukończeniem drugiego roku życia.

Przyjmując powyższą granicę opłacalności należy zauważyć, że wartość współczynnika ICER wynikająca z zastosowania cystemeiny w grupie pacjentów którzy rozpoczęli leczenie



po ukończeniu drugiego roku życia przekracza próg opłacalności stosowania technologii medycznej w warunkach polskich. W analizach ekonomicznych wykonywanych dla leków sierocych, czyli leków wykorzystywanych w leczeniu chorób rzadko występujących, współczynniki ICER są zazwyczaj wysokie. Niemniej jednak inkrementalny współczynnik koszty-efektywność jest tylko jednym z kryteriów, które bierze się pod uwagę przy podejmowaniu decyzji, obok na przykład wielkości budżetu, ilości chorych w danej populacji, czy zapotrzebowania na dany program zdrowotny.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że w chwili obecnej terapia cysteaminą pozostaje jedyną dostępną formą leczenia przyczynowego cystynozy. Stosowanie preparatu Cystagon® wydłuża czas życia pacjentów oraz czas do wystąpienia krańcowej niewydolności nerek oraz niedoczynności tarczycy.



8. ANALIZA SKUTKÓW FINANSOWYCH REFUNDACJI PREPARATU CYSTAGON® W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO LECZENIA CYSTYNOZY NEFROPATYCZNEJ

8.1. Cel analizy

Analizę wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) wykonano w celu oszacowania konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce, wprowadzenia refundacji cysteaminy (preparat Cystagon®) w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną w ramach programu lekowego.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Orphan Europe*.

8.2. Metodyka i założenia analizy

W analizie wpływu na budżet rozważano skutki finansowe dla płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) refundacji leczenia cysteaminą (preparat Cystagon®) chorych z potwierdzoną cystynozą nefropatyczną. Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku [1], zgodnie z wytycznymi AOTM [2].

Model zawierający dane epidemiologiczne, oszacowanie populacji docelowej oraz obliczenia i wyniki analizy skonstruowano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel 2007*.

W analizie uwzględniono koszty terapii preparatem Cystagon®, koszty wizyt związanych z kwalifikacją pacjenta do programu zdrowotnego oraz monitorowaniem terapii cysteaminą, a także koszty leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych związanych ze stosowaniem leku. Większość danych kosztowych zaczerpnięto z wykonanej uprzednio analizy koszty-efektywność (patrz rozdział Analiza kosztów).

W przeprowadzonej analizie porównywano koszty dwóch scenariuszy: „istniejącego” tj. braku refundacji preparatu Cystagon® w leczeniu cystynozy nefropatycznej oraz „nowego”, po wprowadzeniu cysteaminy do *Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych*. Ponadto, w analizie wpływu na budżet oszacowano wydatki NFZ w przypadku realizacji scenariuszy skrajnych tj. scenariusza „minimalnego” (generującego najmniejsze wydatki budżetu NFZ) i „maksymalnego” (generującego największe wydatki budżetu NFZ).



W scenariuszu minimalnym założono:

- Wielkość populacji wyjściowej chorych na cystynozę nefropatyczną w Polsce:
[REDACTED]
- Wielkość dawki dziennej cysteaminy równą 1,4 g (4 dawki po 350 mg).

Koszty scenariusza maksymalnego oszacowano przy założeniu:

- Wielkość populacji wyjściowej chorych na cystynozę nefropatyczną w Polsce:
[REDACTED]
- Wielkość dawki dziennej cysteaminy równą 1,8 g (4 dawki po 450 mg).

W celu oceny stabilności wyników wykonano również jednoczynnikową analizę wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy.

8.2.1. Perspektywa analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji cysteaminy (preparat Cystagon®) w ramach lekowego programu zdrowotnego przeprowadzono z perspektywy płatnika finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia). Koszty leczenia cystynozy nefropatycznej cysteaminą w ramach programu lekowego ponosi wyłącznie Narodowy Fundusz Zdrowia (koszt leku, wizyt ambulatoryjnych kontrolnych, kwalifikacji i monitorowania leczenia). Zgodnie z powyższym ograniczono się jedynie do perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy pacjenta przedstawiono w formie skróconej, w dodatkowym rozdziale (8.9.4).

8.2.2. Horyzont czasowy

W prezentowanej analizie ocenę skutków finansowych refundacji leczenia cystynozy nefropatycznej preparatem Cystagon® przeprowadzono dla pięcioletniego horyzontu czasowego. Założono, że w trakcie przyjętego okresu do leczenia zostaną włączeni wszyscy chorzy z nierozpoznaną w chwili obecnej cystynozą (populacja chorych obecnie niezdiagnozowanych).

8.2.3. Dyskontowanie

W analizie wpływu na budżet nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie [2].



8.3. Oszacowanie populacji docelowej

Obecnie brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na cystynozę w Polsce. Chorobowość i zapadalność znacząco różnią się pomiędzy poszczególnymi krajami europejskimi. Przykładowo we Francji chorobowość dla cystynozy w 1998 roku została określona na 1,6 na 1 mln populacji tego kraju, a średnia zapadalność w latach 1972-1997 wyniosła 1:167 364 żywych urodzeń [39]. Podobną zapadalność odnotowano w Niemczech (1:179 000), natomiast nieco wyższą w Szwajcarii (1:150 000) oraz Danii (1:115 000) [62]. Najwyższą zapadalność zaobserwowano w Bretanii we Francji (1:26 000) oraz w Izraelu (1:20 000), natomiast najniższą w Finlandii, gdzie nie stwierdzono jeszcze przypadku choroby [62]. W pracy *Manz 1985* [62] oszacowano chorobowość w Republice Federalnej Niemiec (RFN) na 1 przypadek na 1,6 mln populacji kraju (dotyczy populacji RFN bez uwzględnienia Niemieckiej Republiki Demokratycznej). W badaniu tym zaobserwowano zróżnicowanie liczby chorych w zależności od miejsca zamieszkania. Najwyższy wskaźnik liczby chorych (5,9/1 mln) uzyskano dla miejscowości poniżej 3 000 osób, natomiast dla większych miast i wsi (ponad 3 000 mieszkańców) uzyskany wskaźnik wynosił od 0,7 do 1,1 na 1 mln mieszkańców.

W tabeli poniżej przedstawiono wielkość populacji chorych na cystynozę nefropatyczną w Polsce oszacowaną, w zależności od wykorzystanych dostępnych źródeł. W oparciu o dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) populację Polski określono na 38,20 mln osób (stan na dzień 31 grudnia 2010 [63]).

Tabela 73.

Rozpowszechnienie cystynozy w Polsce – szacowana liczba chorych na podstawie dostępnych opracowań

Źródło	Rozpowszechnienie	Uwagi	Szacowana liczba chorych w Polsce na podstawie źródła
Niaudet 2004 [64]	0,5 -1 / 100 000	wskaźnik zapadalności na cystynozę na podstawie źródeł francuskich i niemieckich	od 191 do 382
Jessop 2005 [65]	1 / 192 000	dane dla populacji Australii	199
EMEA – COMP 2009 [66]	0,1 / 10 000	dane dotyczące populacji w Unii Europejskiej (EU27)+Norwegia, Islandii i Lichtenstein (502 mln osób)	382
Orfa.net – Cystinosis [67]	1-9 / 1000 000	–	od 38 do 344
Orphanet Report Series 2009 [68]	0,5 / 100 000	rozpowszechnienie w Europie	191



Źródło	Rzypowszechnienie	Uwagi	Szacowana liczba chorych w Polsce na podstawie źródła
1. Interpelacja nr 9570 do ministra zdrowia w sprawie nierofundowanego leku cystagonu, niezbędnego dla chorych m.in. po przeszczepach nerek [69] 2. Adamska N. – artykuł w Dzienniku Polskim [70]	–	nie u wszystkich choroba jest rozpoznana	do 150 osób
Rynek Zdrowia. Polska: cystagon bezpłatnie tylko dla hospitalizowanych [71]	–	–	100-150
Schmitz 2004 [72]	1 / 528000	–	72
Cordier 1999 [40]	1,6 / 1 mln	dane dla populacji Francji	61
Manz 1985 [62]	1 / 1,6 mln	dotyczy populacji RFN przed zjednoczeniem Niemiec	24

Rzeczywiste rozpowszechnienie cystynozy nefropatycznej w Polsce jest mniejsze, niż wynikałoby to z powyżej zaprezentowanych oszacowań. [REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z opinią eksperta klinicznego wykazana w rejestrze liczba chorych na cystynozę w naszym kraju jest zaniżona. Można przypuszczać, że wśród przyczyn tego stanu może znajdować się niezajomość objawów klinicznych tej rzadkiej choroby wśród lekarzy, niekiedy początkowo skąpo objawowy jej przebieg, a także brak możliwości przeprowadzenia specjalistycznej diagnostyki laboratoryjnej w Polsce.

Oszacowanie prawdopodobnej liczby chorych na cystynozę w Polsce poprzez ekstrapolację dostępnych danych epidemiologicznych z Europy Zachodniej wydaje się prowadzić do zawyżenia wyników (opinia eksperta klinicznego). Na podstawie historycznych uwarunkowań populacyjnych (migracja oraz zmiany terytorialne w wyniku drugiej wojny światowej) doszło do znacznego zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia



lizosomalnych chorób spichrzeniowych (do których zalicza się cystynozę) [73]. Dodatkowo występują znaczne różnice w rozpowszechnieniu mutacji genu CTNS na świecie (prawdopodobnie niższe rozpowszechnienie w Polsce – opinia eksperta).

W raporcie Vaisbich 2010 [74], opartym na wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym w Brazylii, ustalono, że około 60% pacjentów z rozpoznaną cystynozą leczona jest nerkozastępczo (dializoterapia lub stan po przeszczepie nerki), pozostali zaś mają prawidłową funkcję nerek lub leczeni są zachowawczo w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek. Niestety brak jest podobnych zestawień dotyczących populacji innych krajów.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■

Na podstawie danych *Rocznika demograficznego 2011* (dane GUS, [63]) w Polsce w 2010 roku urodziło się 413 300 żywych dzieci. W analizie podstawowej oraz w wariantach minimalnych założono zapadalność na cystynozę, dwukrotnie niższą niż w Europie Zachodniej



(odniesienie stanowiły dane dla Francji – 1 przypadek na 167 364 urodzeń [39]), co w przeliczeniu daje 1,23 nowych chorych rocznie. W scenariuszu maksymalnym rozważono wielkość zapadalności jak w populacji francuskiej (2,47 nowych przypadków na 100 000 żywych urodzeń).

Wybrana populacja docelowa (w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że preparat Cystagon® zostanie objęty refundacją w ramach programu lekowego) jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku [1], zgodnie z wytycznymi AOTM [2]. W oszacowaniu populacji nie uwzględniono jednego zdiagnozowanego przypadku choroby z postacią młodzieńczą, gdyż w analizie ograniczono się wyłącznie do postaci wczesno-dziecięcej cystynozy.

Ze względu na wysoki koszt cysteaminy, obecnie standardową formą terapii cystynozy w Polsce jest leczenie obejmujące wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe [redacted]
[redacted]
[redacted] Brak refundacji preparatu Cystagon® powoduje, że istnieją bariery w praktyce uniemożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w Polsce.

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

8.4. Rezygnacja z leczenia

Roczne ryzyko wycofania z leczenia cysteaminą wyznaczono na podstawie badania *Dutertre* [31] obejmującego okres prawie 9 letni (30.06.1997 – 31.03.2006), w którym to 8,6% pacjentów spośród 530 leczonych cysteaminą zrezygnowało z dalszego kontynuowania terapii. Uzyskany odsetek rezygnacji z leczenia (8,6%) przetransformowano na ryzyko



wycofania w przeliczeniu na jeden rok, zgodnie ze standardową formułą (założono przy tym stałe ryzyko wycofania w kolejnych latach):

$$P_i = 1 - [1 - P(t_0)]^{1/j}$$

gdzie:

$P(t_0)$ – prawdopodobieństwo rezygnacji w okresie obserwacji z publikacji *Dutertre* [31],

j – liczba równych przedziałów o długości i (1 roku).

Obliczone roczne prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia cysteamina wynosi 1,02%.

8.5. Śmiertelność

Na podstawie obliczeń wykonanych w analizie koszty-efektywność (patrz rozdział 4.2.3.4) w analizie wpływu na budżet przyjęto śmiertelność roczną w grupie pacjentów leczonych cysteamina równą 0,0031. Wskaźnik śmiertelności dla chorych nie leczonych cysteamina oszacowano w oparciu o dane z publikacji *Gahl 2007* [13] (odsetek zgonów 49,18% w okresie 21 lat, populacja powyżej 18 roku życia), oraz z raportu PSUR [12] ██████████

██████████ Oszacowane roczne prawdopodobieństwo zgonu zostało dodatkowo skorygowane o śmiertelność w populacji ogólnej, zgodnie z metodologią przedstawioną w artykule *Stalpers 1989* [29] (szczegóły przekształceń znajdują się w rozdziale 4.2.3.4). Otrzymano wartość wskaźnika rocznej śmiertelności wynoszącą dla grupy pozostających bez leczenia przyczynowego 0,0176.

W przypadku pacjentów rezygnujących z dalszego udziału w programie terapeutycznym przyjęto roczny wskaźnik śmiertelności, jak dla chorych nieleczonych cysteamina (1,76%), liczony od następnego roku po zakończeniu terapii. W roku rezygnacji pacjenta uwzględniono wskaźnik śmiertelności jak dla leczonych cysteamina (0,31%).

8.6. Dane kosztowe

W analizie wpływu na budżet refundacji preparatu Cystagon® w ramach programu lekowego przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (budżet NFZ) zidentyfikowano następujące źródła kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leczenia cysteamina (preparat Cystagon®);
- koszty leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem cysteamina;



- koszty weryfikacji i monitorowania leczenia cysteaminą w ramach programu lekowego;
- koszty diagnostyki i wizyt kontrolnych u pacjentów leczonych cysteaminą w ramach programu zdrowotnego;
- koszty wizyt specjalistycznych (nefrologiczna, okulistyczna) u chorych nie leczonych cysteaminą.

Analiza koszty-efektywność wykazała, że stosowanie cysteaminy ma wpływ na wystąpienie oszczędności w leczeniu cystynozy, związanych ze zmniejszeniem kosztów dializoterapii, transplantacji nerki, leczenia immunosupresyjnego po transplantacji oraz leczenia niedoczynności tarczycy. Jednakże ten korzystny efekt terapii preparatem Cystagon® nie został uwzględniony w analizie wpływu na budżet z następujących powodów:

- 1) Omawiane oszczędności mają charakter długookresowy – pojawiają się wskutek wydłużenia czasu, w którym nie wystąpi krańcowa niewydolność nerek w grupie pacjentów stosujących cysteaminę w stosunku do grupy leczonej wyłącznie zachowawczo i objawowo. Średni czas wystąpienia ESRD w populacji pacjentów bez leczenia cysteaminą wynosi 10 lat, zaś w populacji stosującej preparat Cystagon® 20 lub 74 lata, w zależności od czasu rozpoczęcia terapii oraz przestrzegania zaleceń lekarza (*compliance*) [6]. Pierwsze oszczędności mogą pojawić się zatem nawet dopiero po 9 latach stosowania cysteaminy (zakładając że terapia rozpocznie się na początku drugiego roku życia). Tymczasem horyzont czasowy analizy wpływu na budżet wynosi 5 lat.
- 2) Charakter oszacowanej populacji docelowej w Polsce nie pozwala na uwzględnienie omawianych oszczędności:
 - U wszystkich pacjentów z grupy obecnie zdiagnozowanych z cystynozą wystąpiła lub występuje krańcowa niewydolność nerek. Oszczędności związane ze stosowaniem cysteaminy będą miały w tej grupie inny charakter. Korzyści związane ze stosowaniem cysteaminy w populacji dorosłych chorych opisano w publikacji *Gahl 2007* [13] (omówiono je w rozdziale Ograniczenia analizy), jednakże pozytywny wpływ stosowania substancji na zmniejszenie częstotliwości występowania cukrzycy (typ 1), miopatii, zajęcia układu oddechowego, niedoczynności tarczycy oraz zgonów przedstawiono dla okresów dziesięcioletnich, a więc dłuższych od horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet,



- Nieznany jest wiek pacjentów z nie zdiagnozowaną chorobą i czy w momencie rozpoznania cystynozы będą oni w krańcowym stadium niewydolności nerek czy jeszcze nie,
- Dla nowo narodzonych dzieci wchodzących do programu lekowego (założono zdiagnozowanie choroby wraz z ukończeniem 1 roku życia) na podstawie rocznej zapadalności na cystynozę w Polsce potencjalne oszczędności ujawnią się w długim okresie czasu – patrz punkt 1.

W analizie wpływu na budżet pominięto także koszty leków stosowanych w terapii obejmującej postępowanie zachowawcze i objawowe (uwzględniono jedynie koszty wizyt specjalistycznych kontrolnych). Postępowanie takie wynikało z następujących przesłanek:

- Brak kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego (preparaty zawierające wapń, karnitynę oraz wodorowęglan sodu); brak różnic w wysokości tego typu kosztów pomiędzy scenariuszem istniejącym i nowym (zarówno z perspektywy NFZ jak i pacjenta) – chorzy stosujący cysteaminę również będą stosować elementy leczenia zachowawczego i objawowego,
- Brak możliwości oszacowania odsetka pacjentów stosujących dane leczenie (dotyczy terapii hormonalnej – patrz rozdział Koszty terapii obejmującej wyłącznie leczenie zachowawcze i objawowe).

W przypadku refundacji leczenia cystynozы cysteaminą w ramach programu zdrowotnego pacjenci włączeni do programu oprócz dotychczasowej opieki zdrowotnej otrzymywać będą cysteaminę w postaci kapsułek (preparat Cystagon®). Dodatkowo objęci zostaną specjalistyczną opieką lekarską w ramach wizyt ambulatoryjnych kontrolnych oraz w odstępach 6 lub 12 miesięcznych w ramach badań kwalifikacyjnych i monitorujących leczenie enzymatyczną terapią zastępczą w chorobach ultra rzadkich (zastąpią one wizyty u nefrologa i okulisty, których koszt uwzględniono w scenariuszu istniejącym). W przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych wdrożone zostanie leczenie inhibitorem pompy protonowej (omeprazol).

8.6.1. Wielkość dawki dziennej cysteaminy

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Cystagon® [1] preparat jest wskazany w leczeniu cystynozы nefropatycznej w dawkach podzielonych podawanych cztery razy na dobę. Zalecana dawka u dzieci poniżej 12 roku życia wynosi 1,30 g/m²/dobę, natomiast u osób powyżej 12 roku życia i masie ciała większej niż 50 kg wynosi 2 g/dobę.



Preparat dostępny jest w postaci twardych kapsułek, toteż u dzieci około 6 roku życia i młodszych, u których istnieje ryzyko zachłyśnięcia, należy wysypać zawartość kapsułki na pokarm [1]. Dawka początkowa powinna stanowić 1/4 do 1/6 spodziewanej dawki podtrzymującej i powinna być stopniowo zwiększana przez okres 4-6 tygodni, w celu uniknięcia nietolerancji preparatu. Ponieważ lek Cystagon jest dostępny w kapsułkach w analizie założono, że pacjenci przyjmują dawki w postaci całych kapsułek (u dzieci około 6 roku życia i młodszych należy wysypać zawartość kapsułki na pokarm).

Ponieważ w analizie wpływu na budżet nie dysponowano indywidualnymi wartościami pola powierzchni ciała (BSA) pacjentów stosujących leczenie cyssteaminą, tak jak to miało miejsce w symulacjach przeprowadzonych w modelu wykorzystanym w analizie koszty-efektywność, zdecydowano się na przyjęcie średniej dobowej dawki preparatu Cystagon®. Na podstawie badania *Dutertre* [31] obejmującego 530 pacjentów z cystynozą nefropatyczną, leczonych cyssteaminą na obszarze Unii Europejskiej w latach 1997-2006, w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę leku Cystagon® wynoszącą 1,6 g/dobę (podawaną w czterech dawkach po 400 mg). W badaniu tym w przypadku pacjentów o masie ciała ponad 50 kg średnie dawkowanie cyssteaminą wynosiło 1,9 g/dobę, natomiast u pacjentów o masie ciała nie większej jak 50 kg średnia dawka wyniosła 1,2 g/m²/dobę.

Dla pierwszego roku refundacji przyjęto ceny preparatów Cystagon® dla 2013 roku, zaś dla kolejnych lat – ceny obowiązujące od roku 2014.

8.6.2. Założenia dotyczące grupy limitowej i podstawy limitu

Zgodnie z wynikami badania klinicznego *Markello 1993* [6] stosowanie cyssteaminą wiąże się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego: w istotny sposób opóźnia rozpoczęcie dializoterapii u pacjentów z cystynozą (czas zdefiniowany jako średni przewidywany wiek osiągnięcia wartości klirensu kreatyniny 0 ml/min/1,73 m² w grupie pacjentów leczonych cyssteaminą, którzy rozpoczęli leczenie przed ukończeniem 2 roku życia, z *compliance*, wynosi 74 lata, podczas gdy dla populacji nieleczonej – 10 lat). Ponieważ obecnie nie istnieje refundowany lek, który posiadałby taką samą nazwę międzynarodową jak preparat Cystagon® , jak również nie istnieje refundowany lek posiadający inną nazwę międzynarodową lecz podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, dlatego po uzyskaniu refundacji przez cyssteaminą zostanie utworzona odrębna grupa limitowa dla preparatu Cystagon®.

Zgodnie z art. 15 ust. 11 Ustawy o refundacji leków [83] w przypadku leku, dla którego zostanie utworzona nowa grupa limitowa podstawę limitu w tej grupie stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 100% szacowanego



zapotrzebowania na lek [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]















[redacted]
 [redacted]
 [redacted]

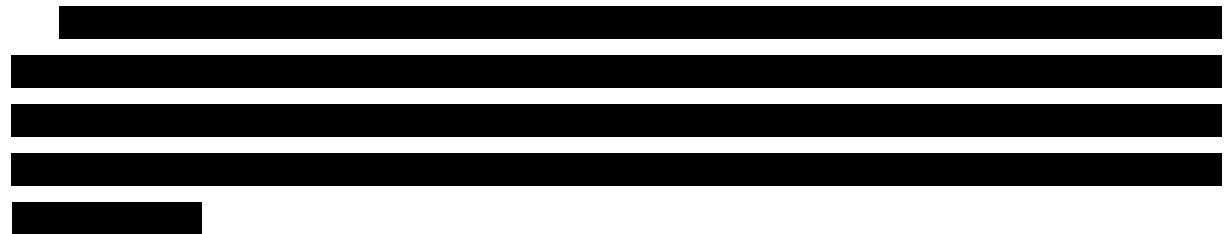
Zgodnie z art. 15 ust. 11 Ustawy o refundacji leków [83] dla leków refundowanych w ramach programów lekowych w kolejnych latach refundacji podstawę limitu stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 110% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w danej grupie limitowej w roku poprzedzającym rok ustalenia podstawy. [redacted]


[redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]


[redacted]


[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	I
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]


						
						































8.6.3. Kalkulacja kosztów jednostkowych i całkowitych występujących w analizie wpływu na budżet

W tabeli poniżej przedstawiono elementy zużytych zasobów oraz koszty występujące w niniejszej analizie wpływu na budżet.

Tabela 78.
Zestawienie zużytych zasobów oraz poniesionych kosztów różniących w ramach leczenia cystynozą

Zużyte zasoby oraz poniesione koszty	Leczenie cisteaminą	Terapia bez cisteaminą
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych kontrolnych w ramach programu lekowego/rok	4	-
Koszt wizyty ambulatoryjnej kontrolnej w ramach programu lekowego	104,00 PLN	-
Liczba wizyt kwalifikacyjnych i monitorujących leczenie enzymatyczną terapią zastępczą/rok	1-2	-
Koszt kwalifikacji i monitorowania leczenia enzymatyczną terapią zastępczą (stawka roczna – ryczałt)	325,00 PLN	-
Koszt monitorowania pacjentów nie leczonych cisteaminą	-	372,32 PLN
Dzienny koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	0,64 PLN	-

Ilość i rodzaj kapsułek preparatu Cystagon® (50 mg lub 150 mg) podawanych podczas przyjmowania jednej dawki cisteaminę 400 mg została oszacowana zgodnie z założeniami opisanymi w rozdziale Koszty terapii cisteaminą (przyjęto, że pacjenci otrzymują dawki w postaci całej zawartości kapsułek, niezależnie od sposobu podawania).

[REDACTED]

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

Na podstawie obliczeń przeprowadzonych w analizie koszty-efektywność średni roczny koszt monitorowania pacjentów nie leczonych cisteaminą oszacowano na 372,32 PLN (przyjęto poziom kosztów dla grupy wiekowej 2-17 lat).



Szczegółowy opis kalkulacji kosztów wizyt ambulatoryjnych w ramach programu lekowego, kosztów kwalifikacji i monitorowania leczenia enzymatyczną terapią zastępczą oraz kosztów wizyt specjalistycznych w grupie pacjentów pozostających bez leczenia cystemeiną, wraz z określeniem zużycia zasobów, został przedstawiony w analizie koszty-efektywność (rozdział Analiza kosztów).

Schemat leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych zaczerpnięto z analizy koszty-efektywność (przyjęto, że 12,4% chorych stosujących terapię cystemeiną będzie leczonych omeprazolem średnio 16 tygodni w roku). W analizie wpływu na budżet założono, że wielkość dawki dziennej omeprazolu u wszystkich pacjentów wynosi 40 mg. Kalkulację kosztu leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w tabeli poniżej. Oszacowania przeprowadzono na podstawie ceny najtańszego z perspektywy pacjenta preparatu zawierającego omeprazol w dawce 20 mg [75] (lek jest wydawany pacjentowi po wniesieniu opłaty w wysokości 50% ceny leku do wysokości ustalonego limitu wraz z dopłatą).

Tabela 80.
Koszty leczenia zaburzeń żołądkowo – jelitowych

Preparat	Postać, dawka, opakowanie handlowe	Cena detaliczna [PLN]	Koszt refundacji [PLN]	Koszt refundacji dawki 40 mg [PLN]
Goprazol 20 mg	kaps. dojel. twarde 20 mg; 28 kaps.	18,03	9,01	0,64

W tabeli poniżej przedstawiono roczne koszty leczenia cystynozy nefropatycznej w scenariuszu istniejącym i nowym analizy wpływu na budżet.

Tabela 81.
Zestawienie rocznych kosztów leczenia cystynozy

Roczne koszty terapii	Scenariusz nowy [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]
██	██████	█
██	██████	█
Koszt wizyt ambulatoryjnych kontrolnych w ramach programu lekowego	416	-
Koszt kwalifikacji i monitorowania leczenia enzymatyczną terapią zastępczą w chorobach ultra rzadkich	325	-
Koszt monitorowania pacjentów nie leczonych cystemeiną	-	372,32
Koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	8,91	-
Suma, 1 rok	██████	372,32
Suma, 2 rok i kolejne	██████	372,32



W analizie wpływu na budżet uwzględniono elementy korekty połowy cyklu, to znaczy przyjęto, że następujące zdarzenia występują średnio w połowie roku:

- Wejście nowych pacjentów do programu lekowego (z wyjątkiem grupy chorych na cystynozę obecnie zdiagnozowanych – założono, że rozpoczną leczenie w chwili rozpoczęcia programu),
- Rezygnacja z leczenia cysteaminą,
- Zgon pacjenta.

W związku z powyższym w grupach pacjentów rozpoczynających leczenie cysteaminą (z wyjątkiem grupy obecnie zdiagnozowanej), rezygnujących z terapii oraz umierających (w danym roku) przyjęto połowę rocznego kosztu leczenia cystynozy.

8.7. Udziały w rynku

W przypadku zastosowania cysteaminy w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną nie istnieje aktywna terapia z użyciem innego leku, która stanowiłaby opcjonalny sposób postępowania. Leczenie cystynozy obejmuje: postępowanie zachowawcze, objawowe oraz leczenie przyczynowe. W chwili obecnej jedyną dostępną formą leczenia przyczynowego choroby pozostaje nie refundowana w Polsce cysteamina.

Zatem w scenariuszu istniejącym analizie wszyscy pacjenci będą stosować leczenie obejmujące wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe, natomiast w scenariuszu nowym terapię cysteaminą (z wyjątkiem chorych, którzy zrezygnowali z leczenia preparatem Cystagon®).

8.8. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet w 5-letnim horyzoncie czasowym porównano koszty dwóch scenariuszy: istniejącego oraz nowego, tj. „przed” i „po” wprowadzeniu leczenia cystynozy nefropatycznej cysteaminą w ramach programu lekowego. Założono, że nierozpoznane w chwili obecnej przypadki chorobowe zostaną zdiagnozowane w okresie pięcioletnim (równomiernie w każdym kolejnym roku).



8.8.1. Scenariusz istniejący

Preparat Cystagon® nie jest refundowany przez NFZ w ramach programu lekowego ani w ramach wykazu leków refundowanych, dlatego w scenariuszu istniejącym nie uwzględniono kosztów stosowania preparatu Cystagon®.

	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■

W scenariuszu istniejącym obliczono wartość rocznych wydatków płatnika publicznego na świadczenia zdrowotne związane z monitorowaniem i kontrolą leczenia cystynozą (wizyty kontrolne u lekarza specjalisty: nefrologa – 4 na rok oraz okulisty – średnio 1,5 wizyty rocznie), w horyzoncie pięciu lat.

8.8.2. Scenariusz „nowy”

W scenariuszu „nowym” oszacowano koszty leczenia pacjentów z cystynozą nefropatyczną przy założeniu refundacji cysteaminy w ramach programu lekowego w pięcioletnim horyzoncie czasowym. W przypadku wprowadzenia programu, przyjęto, iż wszyscy chorzy z rozpoznaną cystynozą w Polsce () zaś kolejna grupa – nie



zdiagnozowanych w chwili obecnej pacjentów, w ciągu pięciu lat) zostaną automatycznie objęci leczeniem.

W tabeli poniżej przedstawiono szacowaną wielkość populacji chorych na cystynozę nefropatyczną w Polsce w horyzoncie pięcioletnim leczoną preparatem Cystagon® w ramach programu lekowego. Przyjęto roczną śmiertelność w grupie leczonej cysteaminą równą 0,32%, zaś w grupie nie leczonej 1,76%. Roczne prawdopodobieństwo rezygnacji przyjęto na poziomie 1,02%. Szczegółowe obliczenia znajdują się w kalkulatorze MS Excel dołączonym do analizy.

Rok programu	Pacjenci włączeni do programu lekowego*	Pacjenci zdiagnozowani*	Pacjenci niezdiagnozowani*	Łącznie liczba chorych w Polsce*
2019	1	1	1	1
2020	1	1	1	1
2021	1	1	1	1
2022	1	1	1	1
2023	1	1	1	1
2024	1	1	1	1

W scenariuszu nowym obliczono wartość rocznych wydatków płatnika publicznego na świadczenia zdrowotne związane udziałem pacjentów w programie terapeutycznym (koszty stosowania preparatu Cystagon®, koszty kwalifikacji i monitorowania w programie) oraz z występowaniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych związanych z leczeniem cysteaminą, w horyzoncie pięciu lat.

8.9. Wyniki analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia). Celem analizy było przedstawienie całkowitych oraz inkrementalnych wydatków budżetu NFZ poniesionych na realizację programu lekowego leczenia cysteaminą (preparat Cystagon®) pacjentów z cystynozą nefropatyczną.



8.9.1. Zużycie zasobów

W analizie wpływu na budżet zużycie zasobów przedstawiono w postaci:

- Liczby leczonych pacjentów z cystynozą nefropatyczną,
- Ilości sprzedanych opakowań preparatu Cystagon® w ramach programu lekowego.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

8.9.2. Wydatki budżetu NFZ

Na podstawie oszacowań populacji pacjentów z cystynozą oraz kalkulacji rocznych kosztów leczenia przeprowadzonych w scenariuszach istniejącym i nowym, obliczono wydatki, jakie poniesie Narodowy Fundusz Zdrowia w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



Analiza wrażliwości wykazała, że największe zmiany wartości kosztu inkrementalnego występują w przypadku przyjęcia następujących parametrów:

- Wielkość wyjściowej populacji chorych na cystynozę nefropatyczną w Polsce – wartość maksymalna (wzrost kosztu inkrementalnego w zakresie od 23 do 80%),
- Wielkość wyjściowej populacji chorych na cystynozę nefropatyczną w Polsce – wartość minimalna skrajna (spadek kosztu inkrementalnego w zakresie od 14 do 51%),
- Wielkość pojedynczej średniej dawki cysteaminy 250 mg (spadek kosztu inkrementalnego o 35%),
- Wielkość pojedynczej średniej dawki cysteaminy 500 mg (wzrost kosztu inkrementalnego od 18 do 21%),
- Okres zdiagnozowania pacjentów z nierozpoznaną w chwili obecnej cystynozą 1 rok (wzrost kosztu inkrementalnego największy w pierwszych latach programu – od wzrostu o 64% w drugim roku do 6% w roku piątym).

8.9.3.2. Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również ocenę skutków finansowania leczenia preparatem Cystagon® w przypadku realizacji scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego, zbudowanych w oparciu o przyjęcie alternatywnych wartości prognozowanej liczby chorych na cystynozę nefropatyczną w Polsce oraz średniej dobowej dawki cysteaminy.



Scenariusz minimalny skonstruowano przy przyjęciu następujących założeń:

- Brak niezdiagnozowanych przypadków cystynozy nefropatycznej w Polsce (wariant populacji minimalny skrajny),
- Wielkość dawki dziennej cysteaminy 1,4 g [REDACTED]

Scenariusz maksymalny skonstruowano przy przyjęciu następujących założeń:

- Chorobowość cystynozy w Polsce na poziomie Europy Zachodniej (Francja) – 1,6 przypadków na 1 mln osób (wariant populacji maksymalny),
- Wielkość dawki dziennej cysteaminy 1,8 g [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]





8.9.4. Perspektywa pacjenta

Koszty leczenia cystynozы nefropatycznej cysteamina w ramach programu lekowego ponosi wyłącznie Narodowy Fundusz Zdrowia (koszt leku, wizyt ambulatoryjnych kontrolnych, kwalifikacji i monitorowania leczenia). Z kosztów uwzględnionych w bieżącej analizie, pacjent współfinansuje jedynie leczenie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem cysteaminy (zaburzenia układu pokarmowego leczone inhibitorem pompy protonowej). Całkowite wydatki oraz wielkość kosztu inkrementalnego z perspektywy pacjenta zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 93.
Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa pacjenta

Lata analizy	Scenariusz istniejący [PLN]	Scenariusz nowy [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
1 rok	0,00	120,11	120,11
2 rok	0,00	163,50	163,50
3 rok	0,00	205,72	205,72
4 rok	0,00	246,78	246,78
5 rok	0,00	286,71	286,71



9. WPŁYW NA ORGANIZACJĘ ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Stosowanie preparatu Cystagon® nie nakłada szczególnych wymogów na organizację systemu opieki zdrowotnej. Nie ma podstaw, aby przypuszczać, że pozytywna decyzja w odniesieniu do refundacji produktu leczniczego Cystagon® wpłynie w sposób negatywny na koszty lub wyniki zdrowotne osób innych, niż stosujących ten lek.

Leczenie preparatem Cystagon® powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu cystynozy [1]. Stosowanie terapii cysteaminą nie wiąże się z koniecznością dodatkowego przeszkolenia personelu medycznego, opracowania nowych wytycznych klinicznych oraz zmiany zasad diagnostyki cystynozy.



korzyści kliniczne, takie jak na przykład zmniejszenie liczby osób korzystających z dializoterapii czy zmniejszenie ilości przeszczepów nerki.

Założenia przyjęte w analizie nie faworyzują żadnej z grup pacjentów. Refundacja w ramach programu lekowego zapewni pełną równość dostępu do terapii cysteaminą całej populacji chorych, u których takie leczenie jest wskazane.

Nie stwierdzono powodów, dla których pozytywna decyzja odnośnie refundacji produktu leczniczego Cystagon® miałyby grozić niezaakceptowaniem przez chorych, powodować stygmatyzację, wywoływać lęk lub inne dylematy etyczne, czy też powodować problemy rodzinne. Terapia cysteaminą nie wiąże się z koniecznością szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody, nie wymaga zapewnienia pacjentowi poufności postępowania oraz potrzeby uwzględnienia indywidualnych preferencji chorego lub jego czynnego udziału w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.

Refundacja preparatu Cystagon® nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, nie stwarzałyby również konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach (za wyjątkiem wykazu programów lekowych).

Pozytywna decyzja refundacyjna, stanowiąc odpowiedź na potrzeby pacjentów cierpiących na rzadkie schorzenie, pozostaje w zgodzie z realizacją praw pacjenta i praw człowieka oraz nie spowoduje wystąpienia dodatkowych problemów społecznych.



11. WNIOSKI Z ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OPIEKI ZDROWOTNEJ

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie konsekwencji dla budżetu płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystagon®, zawierającego substancję czynną cysteaminę (w postaci dwuwiniianu merkaptaminy) w ramach programu lekowego leczenia cystynozy nefropatycznej.

W analizie uwzględniono koszty preparatu Cystagon®, koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie terapeutycznym, koszty wizyt ambulatoryjnych w programie, koszty leczenia zaburzeń żołądkowo – jelitowych związanych z leczeniem cysteaminą, a także koszty wizyt w poradniach specjalistycznych (nefrolog i okulista).

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Obecnie jedyną dostępną formą leczenia przyczynowego cystynozy pozostaje nie refundowana w Polsce cysteamina. Wprowadzenie refundacji preparatu Cystagon® w ramach nowego programu lekowego stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby zdrowotne dla grupy chorych z cystynozą, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej skutecznej metody leczenia w Polsce.



12. INDEKS SKRÓTÓW

ADO	Automatyczna dializa otrzewnowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATC	Klasyfikacja anatomiczno -terapeutyczno-chemiczna
AZA	azatiopryna
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget impact analysis</i>)
BSA	Pole powierzchni ciała (ang. <i>Body surface area</i>)
CADO	Ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa
CEA	Analiza koszty-efektywność (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
CsA	cyklosporyna
DO	Dializa otrzewnowa
ESRD	Krańcowa niewydolność nerek (ang. <i>End Stage Renal Disease</i>)
GI	Zaburzenia żołądkowo – jelitowe (ang. <i>gastrointestinal disorders</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HD	Hemodializa
ICER	Współczynnik koszty-efektywność (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjent ów
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>Life-Years Gained</i>)
MMF	mykofenolan mofetylu
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PRED	prednizon
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PTND	Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej
TAC	takrolimus
USRDS	<i>United States Renal Data System</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)



13. ZAŁĄCZNIK 1

Tabela 94.

Roczne prawdopodobieństwa zgonu pacjentów dializowanych oszacowane na podstawie rozkładu Weibulla

Rok od rozpoczęcia dializoterapii	Hemodializa			Dializa otrzewnowa	
	0 – 19 lat	20 – 44 lata	45 – 64 lata	20 – 44 lata	45 – 64 lata
1	0,0447	0,0544	0,1046	0,0188	0,0464
2	0,0601	0,0791	0,1335	0,0438	0,0911
3	0,0676	0,0920	0,1470	0,0637	0,1215
4	0,0730	0,1016	0,1564	0,0812	0,1463
5	0,0773	0,1093	0,1638	0,0972	0,1677
6	0,0809	0,1158	0,1699	0,1120	0,1868
7	0,0840	0,1215	0,1751	0,1259	0,2040
8	0,0868	0,1266	0,1797	0,1391	0,2199
9	0,0892	0,1312	0,1838	0,1516	0,2346
10	0,0915	0,1354	0,1875	0,1637	0,2484
11	0,0936	0,1393	0,1909	0,1752	0,2614
12	0,0955	0,1429	0,1940	0,1863	0,2736
13	0,0973	0,1464	0,1969	0,1970	0,2853
14	0,0990	0,1496	0,1997	0,2074	0,2964
15	0,1006	0,1526	0,2022	0,2174	0,3069
16	0,1021	0,1555	0,2046	0,2272	0,3171
17	0,1035	0,1583	0,2069	0,2366	0,3268
18	0,1049	0,1609	0,2091	0,2458	0,3362
19	0,1062	0,1634	0,2111	0,2548	0,3452
20	0,1074	0,1658	0,2131	0,2636	0,3539
21	0,1086	0,1682	0,2150	0,2721	0,3623
22	0,1098	0,1704	0,2168	0,2804	0,3704
23	0,1109	0,1726	0,2185	0,2886	0,3783
24	0,1120	0,1747	0,2202	0,2965	0,3860
25	0,1130	0,1767	0,2218	0,3043	0,3934
26	0,1140	0,1787	0,2234	0,3119	0,4006
27	0,1150	0,1806	0,2249	0,3194	0,4076
28	0,1159	0,1825	0,2264	0,3267	0,4144
29	0,1169	0,1843	0,2278	0,3339	0,4211
30	0,1178	0,1860	0,2292	0,3409	0,4276
31	0,1186	0,1877	0,2305	0,3478	0,4339
32	0,1195	0,1894	0,2318	0,3545	0,4400
33	0,1203	0,1910	0,2331	0,3612	0,4461
34	0,1211	0,1926	0,2343	0,3677	0,4519
35	0,1219	0,1942	0,2355	0,3741	0,4577
36	0,1227	0,1957	0,2367	0,3804	0,4633
37	0,1234	0,1972	0,2378	0,3866	0,4688
38	0,1242	0,1987	0,2389	0,3927	0,4742
39	0,1249	0,2001	0,2400	0,3987	0,4795
40	0,1256	0,2015	0,2411	0,4046	0,4846



Tabela 95.
Odsetki pacjentów z niedoczynnością tarczycy

Wiek [lata]	Pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, z compliance	Pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia oraz przed ukończeniem 2 roku życia bez compliance	Pacjenci bez leczenia cysteaminą
1	0,002	0,029	0,014
2	0,004	0,057	0,031
3	0,006	0,084	0,055
4	0,008	0,110	0,084
5	0,010	0,136	0,118
6	0,012	0,161	0,157
7	0,014	0,185	0,199
8	0,016	0,209	0,244
9	0,018	0,231	0,291
10	0,020	0,254	0,340
11	0,022	0,275	0,390
12	0,024	0,296	0,439
13	0,026	0,316	0,488
14	0,028	0,336	0,536
15	0,030	0,355	0,582
16	0,032	0,374	0,626
17	0,034	0,392	0,667
18	0,036	0,409	0,706
19	0,038	0,426	0,742
20	0,040	0,443	0,775
21	0,042	0,459	0,805
22	0,044	0,474	0,832
23	0,046	0,490	0,857
24	0,048	0,504	0,878
25	0,050	0,519	0,897
26	0,052	0,532	0,914
27	0,054	0,546	0,928
28	0,056	0,559	0,941
29	0,057	0,572	0,951
30	0,059	0,584	0,960
31	0,061	0,596	0,968
32	0,063	0,608	0,974
33	0,065	0,619	0,979
34	0,067	0,630	0,983
35	0,069	0,641	0,987
36	0,071	0,651	0,990
37	0,073	0,661	0,992
38	0,075	0,671	0,994
39	0,076	0,680	0,995
40	0,078	0,690	0,996



41	0,080	0,698	0,997
42	0,082	0,707	0,998
43	0,084	0,716	0,998
44	0,086	0,724	0,999
45	0,088	0,732	0,999
46	0,090	0,739	0,999
47	0,091	0,747	1,000
48	0,093	0,754	1,000
49	0,095	0,761	1,000
50	0,097	0,768	1,000



14. ZAŁĄCZNIK 2

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania cysteaminy (preparat Cystagon®) w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną.

Tabela 96.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed oraz Embase (wyszukiwanie zakończone 16.07.2012 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników	
		Pubmed	Embase
#1	Cysteamine	3 395	5 019
#2	Mercaptamine	3 398	3 799
#3	Cysteinamine	3 408	4
#4	Mercamine	3 406	19
#5	2-Aminoethanethiol	3 455	97
#6	2 Aminoethanethiol	3 455	158
#7	beta-Mercaptoethylamine	3 544	87
#8	beta Mercaptoethylamine	3 544	101
#9	Becaptan	3 399	1
#10	Cystagon	3 395	88
#11	Cysteamine Bitartrate	3 395	24
#12	Bitartrate, Cysteamine	3 395	24
#13	Cysteamine Dihydrochloride	3 395	9
#14	Dihydrochloride, Cysteamine	3 395	9
#15	Cysteamine Tartrate (1:1)	1 510	-
#16	Cysteamine Hydrochloride	3 395	91
#17	Hydrochloride, Cysteamine	3 395	91
#18	Cysteamine Tartrate	3 395	10
#19	Tartrate, Cysteamine	3 395	10



Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników	
		Pubmed	Embase
#20	Cysteamine Tosylate	3 395	0
#21	Tosylate, Cysteamine	3 395	0
#22	Cysteamine Maleate (1:1)	31	-
#23	Mercaptoethylamine	3 723	344
#24	Cysteamine, 35S-Labeled	3 395	0
#25	35S-Labeled Cysteamine	3 395	0
#26	Cysteamine, 35S Labeled	3 395	1
#27	Cysteamine Hydrobromide	3 395	10
#28	Hydrobromide, Cysteamine	3 395	10
#29	(((((((((((((((((((((((((((((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #28)	3 809	5 186
#30	Cystinosis	1 182	1 598
#31	Cystinoses	1 182	3
#32	(#30) OR #31	1 182	1 598
#33	economic*	449 053	1 110 521
#34	economics	556 123	695 334
#35	economic	622 469	1 066 491
#36	cost	519 468	490 276
#37	costs	227 148	144 560
#38	costing	2 308	3 178
#39	cost*	328 054	660 174
#40	cost-effectiveness	75 738	95 978
#41	cost-utility	2 051	5 434
#42	cost-benefit	69 272	63 936
#43	pharmacoeconomic	13 660	3 460
#44	pharmacoeconomic*	5 297	178 380
#45	financ*	101 970	329 386



Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników	
		Pubmed	Embase
#46	CEA	21 331	34 373
#47	CUA	1 253	1 429
#48	CBA	24 203	15 479
#49	willingness-to-pay	1 837	2 589
#50	model	1 113 185	2 262 156
#51	model*	1 189 967	2 498 293
#52	decision tree	10 563	8 089
#53	probabilistic	10 352	12 524
#54	deterministic	7 190	7 258
#55	Markov	14 109	14 279
#56	simulation	186 246	189 164
#57	microsimulation	320	439
#58	(((((((((((((((((((((((#33) OR #34) OR #35) OR #36) OR #37) OR #38) OR #39) OR #40) OR #41) OR #42) OR #43) OR #44) OR #45) OR #46) OR #47) OR #48) OR #49) OR #50) OR #51) OR #52) OR #53) OR #54) OR #55) OR #56) OR #57	2 144 050	3 811 617
#59	((#29) AND #32) AND #58	15	46

Tabela 97. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane oraz CRD (data wyszukiwania 16.07.2012 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników	
		Cochrane	CRD
#1	<u>(Cysteamine):fi,ab,kw</u>	28	2
#2	<u>Mercaptamine</u>	3	0
#3	<u>Cysteinamine</u>	1	0
#4	<u>Mercamine</u>	0	0
#5	<u>2-Aminoethanethiol</u>	0	0
#6	<u>2 Aminoethanethiol</u>	0	0
#7	<u>beta-Mercaptoethylamine</u>	2	0
#8	<u>beta Mercaptoethylamine</u>	2	0
#9	<u>Becaptan</u>	0	0



Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników	
		Cochrane	CRD
#10	<u>Cystagon</u>	1	0
#11	<u>Cysteamine Bitartrate</u>	3	0
#12	<u>Bitartrate,Cysteamine</u>	99	0
#13	<u>Cysteamine Dihydrochloride</u>	0	0
#14	<u>Dihydrochloride, Cysteamine</u>	291	0
#15	<u>Cysteamine Tartrate (1:1)</u>	0	0
#16	<u>(Cysteamine Hydrochloride)</u>	3	0
#17	<u>(Hydrochloride, Cysteamine)</u>	5551	0
#18	<u>Cysteamine Tartrate</u>	0	0
#19	<u>Tartrate, Cysteamine</u>	623	0
#20	<u>Cysteamine Tosylate</u>	0	0
#21	<u>Tosylate,Cysteamine</u>	68	0
#22	<u>Cysteamine Maleate (1:1)</u>	0	0
#23	<u>Mercaptoethylamine</u>	2	0
#24	<u>Cysteamine, 35S-Labeled</u>	32	0
#25	<u>35S-Labeled Cysteamine</u>	0	0
#26	<u>Cysteamine, 35S Labeled</u>	24	0
#27	<u>Cysteamine Hydrobromide</u>	0	0
#28	<u>Hydrobromide, Cysteamine</u>	641	0
#29	<u>[#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28]</u>	7035	2
#30	<u>Cystinosis</u>	20	1
#31	<u>Cystinoses</u>	0	0
#32	<u>(Cystinosis):ti,ab,kw</u>	19	-
#33	<u>(#30 OR #31)</u>	20	1
#34	<u>(#29 AND #33)</u>	13	1
#35	#34 Cochrane in „Economic Evaluations”	1	-



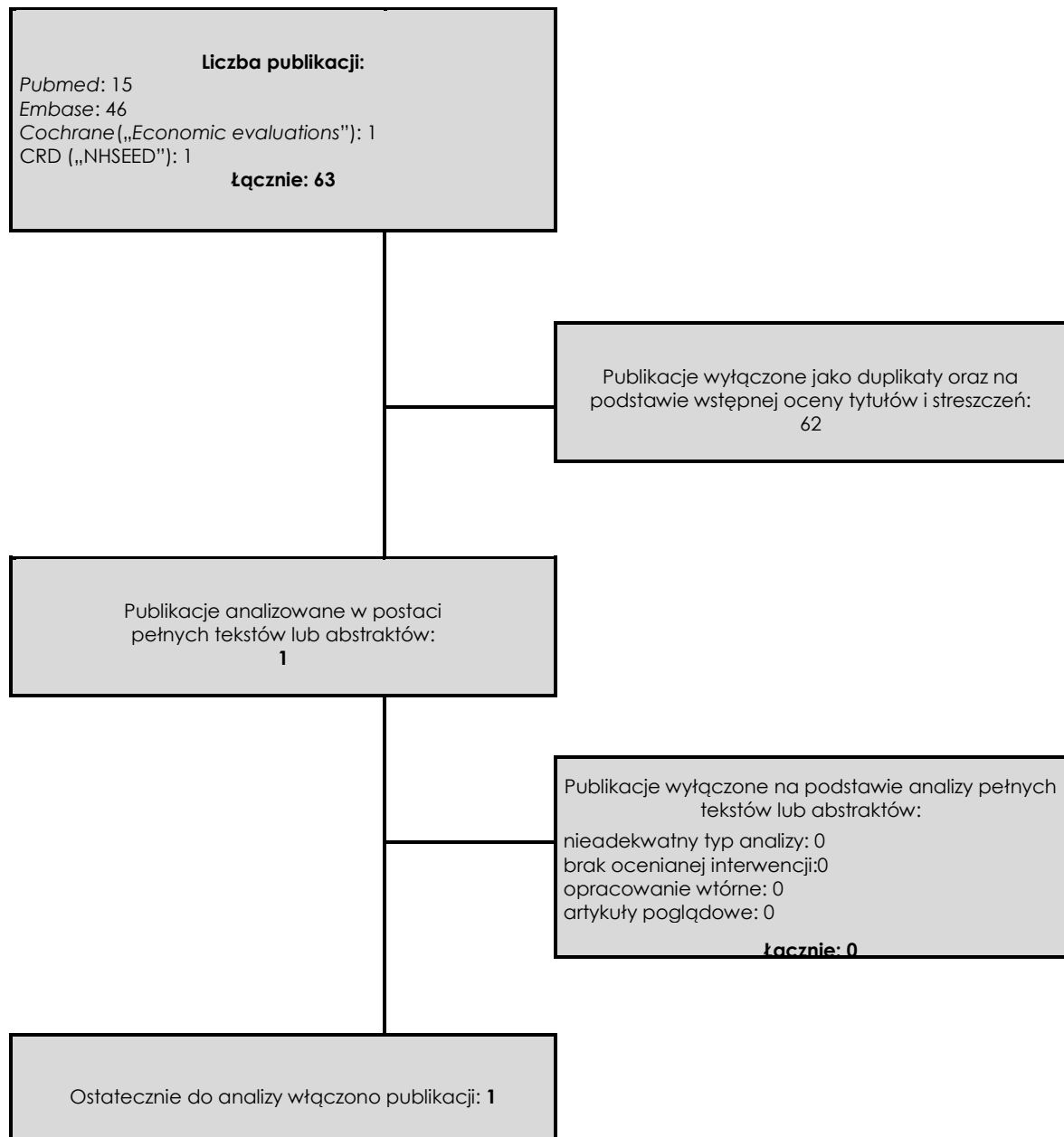
Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników	
		Cochrane	CRD
#36	#34 CRD in „NHSEED”	-	1

Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Rysunek 14.

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)





15. ZAŁĄCZNIK 3

Charakterystyka zidentyfikowanej analizy ekonomicznej

Tabela 98.
Charakterystyka analizy ekonomicznej Soohoo 1997

Szczegóły badania	Metody analityczne	Wyniki	Analiza wrażliwości	Komentarze
<p>Soohoo 1997 [4]</p> <p>Typ analizy: koszty-efektywność</p> <p>Kraj/waluta: USA, \$ (USD)</p> <p>Perspektywa: ubezpieczyciel publiczny (Medicare)</p> <p>Populacja: chorzy na cystynozę</p> <p>Interwencje: Cysteamina, brak leczenia.</p>	<p>Modelowanie:</p> <p>Model decyzyjny z horyzontem dożywotnym.</p> <p>Rozpatrywano dwie kohorty pacjentów:</p> <p>Grupa stosująca cysteaminę w dawce dziennej 1,3g/m²; Grupa bez leczenia.</p> <p>Podstawowe założenie modelu: stosowanie cysteaminy opóźnia wystąpienie ESRD o 5 lat w stosunku do grupy nieleczzonej (uzyskany efekt zdrowotny oszacowany na podstawie przeprowadzonej analizy tablic przeżycia dla obu kohort).</p> <p>W modelu uwzględniono następujące zdarzenia: wystąpienie krańcowej choroby nerek, oczekiwanie na przeszczepienie nerki, transplantacja nerki, wystąpienie nieodwracalnej niewydolności przeszczepu, oczekiwanie na drugie przeszczepienie nerki, druga transplantacja nerki, wystąpienie nieodwracalnej niewydolności przeszczepu 2, przeżycie na dializoterapii podtrzymującej.</p>	<p>Wyniki kliniczne /korzyści:</p> <p>Wydłużenie czasu przeżycia pacjenta o co najmniej 5 lat dzięki stosowaniu terapii cysteaminą</p> <p>Analiza kosztów: 234 000\$ - całkowity koszt w grupie leczzonej cysteaminą 238 000\$ - całkowity koszt w grupie nieleczzonej</p> <p>Synteza kosztów i korzyści:</p> <p>W horyzoncie dożywotnym leczenie cysteaminą jest tańsze w porównaniu do braku leczenia jak również wydłuża czas przeżycia pacjentów.</p>	<p>Analiza wrażliwości:</p> <p>W analizie wrażliwości badano wpływ następujących zmiennych na wyniki analizy: (1) koszt cysteaminy (2) wpływ stosowania cysteaminy na wydłużenie czasu przeżycia pacjenta [lata] [3] średni czas przeżycia przeszczepu [4] średni czas przeżycia na dializie podtrzymującej.</p> <p>Całkowity koszt terapii cysteaminą jest wyższy od całkowitego kosztu leczenia cystynozy bez udziału cysteaminy przy zwiększeniu ceny cysteaminy o co najmniej 188%, przy założeniu braku zmian pozostałych parametrów.</p>	<p>Wnioski autorów :</p> <p>Uzyskane wyniki uzasadniają wprowadzenie refundacji terapii cysteaminą.</p>



16. ZAŁĄCZNIK 4

Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia dla cystynozy neuropatycznej w bazie Pubmed oraz CRD.

Tabela 99

Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed oraz CRD (wyszukiwanie zakończone 16.07.2012 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników	
		Pubmed	CRD
#1	<u>Cystinosis</u>	1 182	1
#2	<u>Cystinoses</u>	1 182	0
#3	#1 OR #2	1 182	1
#4	"quality adjusted"	8 178	3 906
#5	"cost utility"	2 051	2 904
#6	"cost benefit"	57 228	9 792
#7	"cost utilities"	9	6
#8	CUA	1 253	8
#9	"health utilities"	593	148
#10	"36-item short-form"	1 854	32
#11	"12-item short-form"	311	5
#12	"standard gamble"	601	187
#13	"time tradeoff"	193	5
#14	"time trade-off"	661	334
#15	QALY	7 909	2 497
#16	QALYs	7 528	2 491
#17	QOL	15 679	309
#18	QWB	153	16
#19	EQ 5D	2 088	498
#20	EUROQOL	1 686	243



Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników	
		Pubmed	CRD
#21	EURO QOL	88	12
#22	HUI	6 977	87
#23	HUI2	107	10
#24	HUI3	204	14
#25	SF-36	10 884	291
#26	SF-12	1 646	37
#27	TTO	523	16
#28	VAS	25 644	310
#29	ICER	1 253	640
#30	ICERs	433	345
#31	ICUR	35	37
#32	ICURs	14	13
#33	(((((((((((((((((((((((((((#4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #28) OR #29) OR #30) OR #31) OR #32	121 792	11 160
#34	#3 AND #33	3	1

Tabela 100

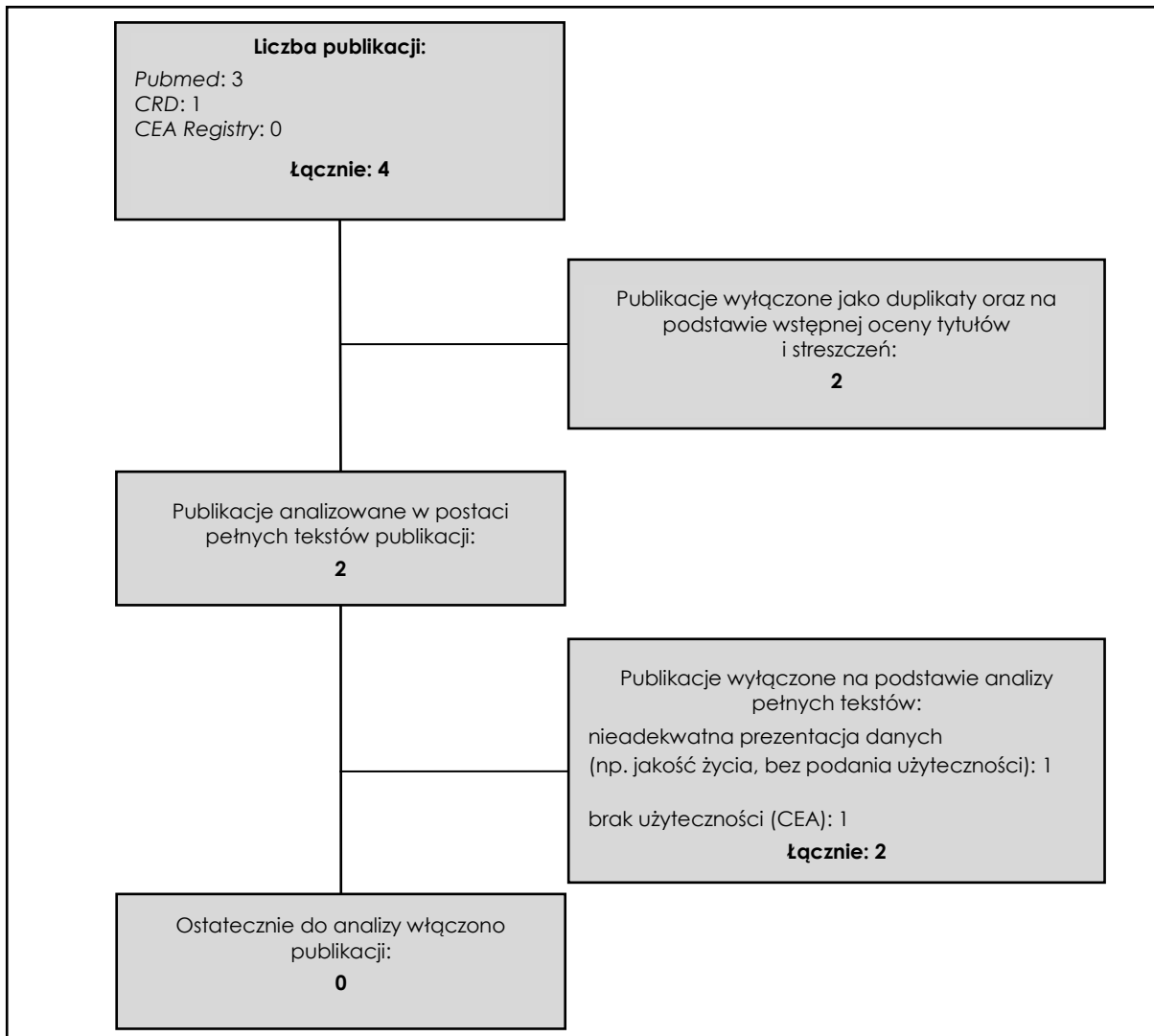
Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry utility weight (data wyszukiwania 16.07.2012 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników (utility weight)
#1	<u>Cystinosis</u>	0
#2	<u>Cystinoses</u>	0

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności (QUOROM).



Wykres 1
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



Charakterystykę publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów publikacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 101
Charakterystyka publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów publikacji

Lp	Publikacja	Włączone /wykluczone	Powód wykluczenia	Rodzaj badania (CEA/CUA/QOL/review)
1	Ulmer FF, Landolt MA, Vinh RH, Huisman TA, Neuhaus TJ, Latal B et al.: <i>Intellectual and motor performance, quality of life and psychosocial adjustment in children with cystinosis</i> . <i>Pediatr Nephrol</i> 2009, 24: 1371-1378.	wykluczone	nieadekwatna prezentacja danych (np. jakość życia, bez podania użyteczności)	QOL
2	Sooahoo N, Schneider JA, Kaplan RM: <i>A cost-effectiveness analysis of the orphan drug cysteamine in the treatment of infantile cystinosis</i> . <i>Med Decis Making</i> 1997, 17: 193-198.	wykluczone	brak użyteczności (CEA)	CEA



17. PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego, Cystagon 50 mg kapsułki twarde.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.
3. Zachwieja J, Cystynozą – choroba sieroca. *Współczesne poglądy na patogenezę i możliwości leczenia*, Przegląd Lekarski 2006, 63, Suplement 3, 29-31.
4. Soohoo N, J. Schneider, Kaplan R, A Cost-Effectiveness Analysis of the Orphan Drug Cysteamine in the Treatment of Infantile Cystinosis, *Med Decis Making* 1997; 17: 193 – 198.
5. Walczak J, Czarny-Ozga O, Borowiack M, Aktualizacja jakościowego przeglądu badań z użyciem cysteaminy w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesno-dziecięcą, Instytut Arcana, Kraków 2010.
6. Markello T, Bernardini I, Gahl W, Improved Renal Function in Children with Cystinosis Treated with Cysteamine, *NEJM* 1993; 16 (328): 1157 – 1162.
7. Gahl W, Thoene J, Schneider J, Cystinosis, *N Eng J Med* 2002; 347 (2): 111 – 121.
8. Kimonis V, Troendle J, Ro9se S i wsp. Effects of early Cysteamine Therapy on Thyroid Function and growth in Nephropathic Cystinosis, *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80: 3257 – 3261.
9. *Poltransplant. Biuletyn Informacyjny*, Centrum Organizacyjno-Koordinacyjne do Spraw Transplantacji „Poltransplant”, Warszawa 2012, 1 (20).
10. U S Renal Data System, *USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011.
11. Theodoropoulos D, Krasnewich D, Kaiser-Kupfer M, Gahl W, Classic Nephropathic Cystinosis as an adult Disease, *JAMA* 1993; 270: 2200 – 2204.
12. [Redacted]
13. Gahl W, Balog J, Kleta R, Nephropathic Cystinosis in adults: Natural History and Effects of Oral Cysteamine Therapy, *Ann Intern Med.* 2007; 147: 242 – 250.
14. Główny Urząd Statystyczny, *Rocznik Demograficzny 2009*, Warszawa 2009, http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_rocznik_demograficzny_2009.pdf.
15. Tanner J, Whitehouse R, Takaishi M, Standards from Birth to Maturity for Height, Wright, Height Velocity, and Wright Velocity: British Children, 1965. Part II, *Arch. Dis. Childh.*, 1966, 41, 613 – 635.
16. [Redacted]
17. Gahl W, Reed G, Thoene J, Cysteamine Therapy for Children with Nephropathic Cystinosis, *N Engl J Med* 1987; 316; 971 – 977.
18. Grenda R, *Historia nefrologii dziecięcej w Polsce*, strona internetowa Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej, http://www.ptnfd.pl/Historia_nefrologii_dzieci%C4%99cej_w_Polsce_.htm.
19. Rutkowski B, Postępy w leczeniu nerkozastępczym w Polsce i na świecie, *Przew Lek* 2010; 2: 64-69.
20. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacja o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w latach 2008-2012. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=2&dzialnr=1&artnr=1483>.
21. Internetowa strona Ministerstwa Zdrowia – Informator o lekach, http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref_start.
22. Medycyna praktyczna – portal dla lekarzy, Indeks leków, <http://www.mp.pl/leki/>.
23. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2010. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.



24. Nesterova G, Gahl W, *Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease*, *Pediatr Nephrol* 2008, 23: 863 – 878.
25. Główny Urząd Statystyczny, *Stan zdrowia ludności Polski w 2004 roku*, Warszawa 2006, http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_stan_zdrowia_2004.pdf.
26. *Siatka centylowa wysokości ciała (B – v) chłopców warszawskich., Siatka centylowa wysokości ciała (B – v) dziewcząt warszawskich*, opracowanie Z. Niedźwiecka, I. Palczewska. Zakład Rozwoju Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki i Dziecka, Warszawa 1999, http://www.edziecko.pl/zdrowie_dziecka/1,79369,2904785.html.
27. Gretz N, Manz F, Augustyn R. i wsp., *Survival time in cystinosis. A collaborative study*, *Proc Eur Dial Transplant Assoc.*, 1983, 19:582-9.
28. Manz F, Gretz N, *Progression of chronic renal failure in a historical group of patients with nephropathic cystinosis*, *Pediatr Nephrol* 1994 (8): 466 – 471.
29. Stalpers L, van Gasteren H, van Dal W, *DEALE-ing with Life Expectancy and Mortality Rates*, *Medical Decision Making* 1989; 9; 150 – 152.
30. Elenberg E, *Cystinosis*, eMedicine, Updated: Aug 31, 2009, <http://emedicine.medscape.com/article/981650-overview>.
31. Dutertre J.P., Adam P, *European Prospective Clinical Follow-up Programme of Patients with Nephropathic Cystinosis Treated with Cystagon*, Orphan Europe, France, abstract w: Cystinosis Foundation Ireland, *5th International Cystinosis Conference 2008 Ireland*, Abstracts, 26th – 28th June 2008, Dublin – Ireland.
32. Polska Federacja Pacjentów Dialtransplant. *Czym jest ostre odrzucanie przeszczepu? Czy w czasie ostrego odrzucania przeszczep się usuwa?* opr. Durlik M <http://www.federacjapacjentow.pl/przeszczeprodziny/?biorca,28>.
33. Dohil R, Newbury R, Sellers Z. i wsp. *The evaluation and treatment of gastrointestinal disease in children with cystinosis receiving cysteamine*, *J Pediatr* 2003; 143: 224 – 230.
34. Kleśa R, Bernardini I, Ueda M. i wsp. *Long term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients*. *J Pediatr* 2004, 145: 555-560.
35. Blau N., *Physician's guide to the treatment and follow up of metabolic diseases*, *Cystinosis – Harms E.*, Berlin Heidelberg New York Springer 2006.
36. Załącznik nr 5 do zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
37. Załącznik nr 1k do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
38. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
39. Cochat P, Cordier B, Lacote C, Said MH. *Cystinosis: epidemiology in France*. In Broyer M (Ed) *Cystinosis*. Elsevier 1999: 28-35.
40. Cordier B., Antignac C., Said MH., Jean G., Lacôte C., Cochat P., *La Cystinose en France: Epidemiologie et Etude du Dna*. *Archives de Pédiatrie*, Volume 6, Supplement 2, 1999, Page S507.
41. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.
42. Skokowska B., Danuta Dyk D., *Przegląd metod leczenia chorób nerek*. *Problemy Pielęgniarstwa* 2007, tom 15, zeszyt nr 2, 3.
43. Zachwieja K., Drożdż D., Pietrzyk J., Dyras P., *Powikłania dializacyjne u dzieci leczonych dializą otrzewnową i hemodializą w pierwszych dwóch latach terapii*. <http://www.dialped.pl/archiwum/teksty/powiklania/pow1.html>.



44. Choroby wewnętrzne. Praca pod redakcją Prof. dr hab. Andrzeja Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2006.
45. Zarządzenie Nr 67/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
46. Stolarczyk A., Białobrzeska B., *Zakażenia w dializie otrzewnowej – rola pielęgniarki w profilaktyce*. Forum Nefrologiczne 2009, tom 2, nr 2, 130–136.
47. Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
48. Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
49. Załącznik nr 12 do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
50. *Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych*. Praca pod redakcją Rowiński M., Durlik M., Fundacja Zjednoczeni Dla Transplantacji, Warszawa 2009.
51. Charakterystyka produktu leczniczego – Simulect®
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Simulect/H-207-Pl-pl.pdf>.
52. Charakterystyka produktu leczniczego – Equoral, 50 mg, kapsułki elastyczne (żelatynowe),
http://leki.urpl.gov.pl/files/Equoral_25_50_100_kapsulki.pdf
53. Charakterystyka produktu leczniczego – Prograf, 1 mg, kapsułki twarde,
http://leki.urpl.gov.pl/files/Prograf_1.pdf
54. Charakterystyka produktu leczniczego – CellCept 500 mg, tabletki, <http://leki.urpl.gov.pl/files/CellCept.pdf>
55. Charakterystyka produktu leczniczego – Rapamune, 1 mg tabletki drażowane,
<http://leki.urpl.gov.pl/files/Rapamune.pdf>
56. Charakterystyka produktu leczniczego – Encorton, 1 mg, 5 mg, tabletki,
http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf
57. Charakterystyka produktu leczniczego – Meprelon, 16 mg, tabletki,
http://leki.urpl.gov.pl/files/Meprelon_16_tabl.pdf
58. Tarczycyca – podstawowe informacje. Tydzień walki z chorobami tarczycy.
<http://www.oursocialmedia.com/wp-content/uploads/backgrounder-choroby-tarczycy.pdf>
59. Splawiński J, Rekomendacje Rady Konsultacyjnej AOTM,
http://www.archiwum.aotm.gov.pl/pliki/news/Jacek_Splawinski_Rekomendacje_Rady_Konsultacyjnej.ppt.
60. Główny Urząd Statystyczny, Podstawowe informacje o rozwoju demograficznym w Polsce w latach 2000 – 2009, http://www.stat.gov.pl/gus/5840_3906_PLK_HTML.htm.
61. Główny Urząd Statystyczny, Informacja Głównego Urzędu Statystycznego w sprawie zaktualizowanego szacunku PKB za 2009 r., http://www.stat.gov.pl/gus/5840_2952_PLK_HTML.htm.
62. Manz F., Gretz N., *Cystinosis in the federal republic of Germany. Coordination and analysis of the data*. Journal of Inherited Metabolic Disease 8 (1985) 2-4.
63. Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2011.
http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_rocznik_demograficzny_2011.pdf.
64. Niaudet P., Cystinosis. <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/Cystinosis-FRenPro11.pdf>.
65. *National service standards for care of people with lysosomal storage disorders*. Jessop E., Sierpień 2005;
http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh.digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_411_7856.pdf.



66. EMEA, Committee for Orphan Medicinal Products. *Public summary of positive opinion for orphan designation of cysteamine hydrochloride for the treatment of cystinosis*. London, 22 June 2009. Doc. Ref.: EMEA/COMP/488783/2008. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/comp/opinion/48878308en.pdf>.
67. Cystinosis. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=cystinosis&Disease_Dis-ease_Search_diseaseType=Pat&disease%28s%29/group%20of%20diseases=Cystinosis&title=Cystinosis&search=Disease_Search_Simple.
68. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, May 2012, Number 1 : Listed in alphabetical order of diseases, http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
69. *Interpelacja nr 9570 do ministra zdrowia w sprawie nierefundowanego leku cystagonu, niezbędnego dla chorych m.in. po przeszczepach nerek*. Poseł Barbara Bartuś oraz grupa posłów. Warszawa, 7 maja 2009; <http://orka2.sejm.gov.pl/IZ6.nsf/main/2F16CBB1>.
70. Adamska N., *Dwa tysiące złotych miesięcznie za życie*. Dziennik Polski, Nr 105(19 723), 6 maja 2009.
71. *Polska: cystagon bezpłatnie tylko dla hospitalizowanych*. Portal RynekZdrowia.pl. 2009.05.06, <http://www.rynekdrowia.pl/Farmacja/Polska-cystagon-bezplatnie-tylko-dla-hospitalizowanych,6919,6.html>.
72. Schmitz A, *Metabolity sfingomielin w przekazywaniu sygnałów komórkowych i w miażdżycy. Czynniki ryzyka*, Pismo Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą, Nr 1-2/04 (43/44).
73. Tyłki-Szymańska A., Czartoryska B., Ługowska A., Górka D., *The prevalence and diagnosis of lysosomal storage diseases in Poland*. European Journal of Pediatrics 2001 Apr; 160(4):261-2.
74. Vaisbich M., Koch V.. *Report of a Brazilian multicenter study on nephropathic cystinosis*. Nephron Clin Pract. 2010;114(1):c12-8.
75. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.*
76. *Załącznik nr 7 do Zarządzenia nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.*
77. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 marca 2010 r w sprawie szczegółowego sposobu ustalania kosztów czynności związanych z pobieraniem, przechowywaniem, przetwarzaniem, sterylizacją i dystrybucją komórek, tkanek i narządów.*
78. *Narodowy Program Rozwoju Medycyny Transplantacyjnej*, <http://www.zywydawcanerki.pl/przeszczepienie-nerki-od-zywego-dawcy/opieka-okolooperacyjna>.
79. *Załącznik nr 5b cz. 1 do Zarządzenia nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.*
80. *Komunikaty Narodowego Funduszu Zdrowia, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do czerwca 2012 r.*
81. *Główny Urząd Statystyczny, Tablice trwania życia 1990 – 2010*, http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/POZ_tablice_trwanie_zycia_2010.xls.
82. Brodin-Sartorius A, Tete M-J, Niaudet P et al. *Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults*, Kidney International 2012, 81, 179-189.
83. *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.



84. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009, M.P. Nr 99, poz. 1003, http://www.stat.gov.pl/gus/5840_12117_PLK_HTML.htm.
85. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Komunikat w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=560>.



18. SPIS TABEL

Tabela 1. Zestawienie możliwych przejść pomiędzy poszczególnymi stanami modelu Markowa	22
Tabela 2. Źródła danych wykorzystane w analizie w zależności od grupy pacjentów	25
Tabela 3. Wartości współczynnika Z-score dla wzrostu dla pacjentów z cystynozą (Kimonis 1995).....	26
Tabela 4. Średni wzrost pacjentów z cystynozą	27
Tabela 5. Średnia waga pacjentów z cystynozą.....	28
Tabela 6. Średni przewidywany wiek osiągnięcia wartości klirensu kreatyniny 0 ml/min/1,73 m ² na podstawie badania Markello 1993.....	31
Tabela 7. Odsetek pacjentów z przeżyciem przeszczepu nerki od dawcy żywego	33
Tabela 8. Odsetek pacjentów z przeżyciem kolejnego (drugiego) przeszczepu nerki (Annual Data Report 2011 USRDS)	34
Tabela 9. Oszacowane parametry rozkładu wykładniczego dla wystąpienia nieodwracalnej niewydolności przeszczepu nerki	34
Tabela 10. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów dializowanych (hemodializa) (Annual Data Report 2011 USRDS).....	37
Tabela 11. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów dializowanych (dializa otrzewnowa) (Annual Data Report 2011 USRDS).....	37
Tabela 12. Oszacowane parametry rozkładu wykładniczego dla wystąpienia zgonu pacjentów dializowanych.....	38
Tabela 13. Oszacowane parametry rozkładu Weibulla dla wystąpienia zgonu pacjentów dializowanych	38
Tabela 14. Prawdopodobieństwo przeżycia po transplantacji nerki, dawca martwy	39
Tabela 15. Prawdopodobieństwo przeżycia po transplantacji nerki, dawca żywy	39
Tabela 16. Oszacowane parametry rozkładu wykładniczego dla wystąpienia zgonu pacjentów po transplantacji nerki	40
Tabela 17. Odsetki pacjentów korzystających z poszczególnych rodzajów dializoterapii	41
Tabela 18. Odsetki pacjentów z przeszczepem nerki pobranym od dawcy martwego i żywego	41
Tabela 19. Wartości compliance w grupie pacjentów stosujących cysteaminę przyjęte w modelu Markowa	42
Tabela 20. Ceny preparatu Cystagon® w programie lekowym	46
Tabela 21. Wielkość dawki dziennej preparatu Cystagon® w zależności od pola powierzchni ciała pacjentów	48
Tabela 22. Roczny koszt terapii preparatem Cystagon® w zależności od wysokości dawki dziennej cysteaminy.....	48
Tabela 23. Badania kontrolne wykonywane w ramach monitorowania terapii cysteaminą.....	50
Tabela 24. Koszt wizyty ambulatoryjnej kontrolnej w leczeniu cysteaminą	51
Tabela 25. Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia chorób ultrazadkowych.....	52
Tabela 26. Roczny koszt kwalifikacji, weryfikacji i monitorowania leczenia cysteaminą w ramach programu lekowego.....	52



Tabela 27. Klasyfikacja badań kontrolnych wykonywanych w ramach monitorowania pacjentów nie leczonych cysteaminą zgodnie z Charakterystyką grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych	53
Tabela 28. Rodzaje ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych	54
Tabela 29. Koszt specjalistycznej porady lekarskiej – nefrologia i okulistyka	55
Tabela 30. Roczny koszt specjalistycznych porad lekarskich – grupa pacjentów bez leczenia cysteaminą	55
Tabela 31. Charakterystyka świadczenia w rodzaju hemodializa	57
Tabela 32. Roczny koszt hemodializy	57
Tabela 33. Charakterystyka świadczenia w rodzaju dializa otrzewnowa	58
Tabela 34. Roczny koszt dializy otrzewnowej	58
Tabela 35. Kalkulacja średniego kosztu diagnostyki i pobrania nerki od dawcy zmarłego	60
Tabela 36. Charakterystyka świadczeń szpitalnych związanych z przeszczepieniem nerki	61
Tabela 37. Całkowite koszty związane z transplantacją nerki	61
Tabela 38. Schematy leczenia immunosupresyjnego po przeszczepie nerki	62
Tabela 39. Preparaty stosowane w leczeniu immunosupresyjnym	64
Tabela 40. Średnie dobowe dawkowanie poszczególnych leków immunosupresyjnych w przeliczeniu na jednostkę (kg m. c. lub m ² powierzchni ciała)	64
Tabela 41. Koszt jednostkowy monitorowania skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki	66
Tabela 42. Roczny koszt kontroli leczenia immunosupresyjnego [PLN]	66
Tabela 43. Charakterystyka świadczenia – leczenie ostrego odrzucania przeszczepu	67
Tabela 44. Kalkulacja kosztu dawki dziennej lewotyroksyny stosowanej w leczeniu niedoczynności tarczycy	68
Tabela 45. Dzienny koszt leczenia zaburzeń układu pokarmowego omeprazolem	69
Tabela 46. Roczny koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych omeprazolem	69
Tabela 47. Zestawienie kosztów związanych z leczeniem cystynozy	69
Tabela 48. Zestawienie parametrów opisujących prawdopodobieństwa występujące w modelu	70
Tabela 49. Zestawienie parametrów testowanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości	72
Tabela 50. Zestawienie parametrów testowanych w dwukierunkowej analizie wrażliwości	72
Tabela 51. Analiza koszty-konsekwencje: populacja pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed ukończeniem 2 roku życia	74
Tabela 52. Analiza koszty-konsekwencje: populacja pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie po ukończeniu 2 roku życia	75
Tabela 53. Wyniki analizy koszty-efektywność: osoby, które rozpoczęły terapię cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia	77
Tabela 54. Wyniki analizy koszty-efektywność: osoby, które rozpoczęły terapię cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, zyskane lata życia do wystąpienia ESRD	78
Tabela 55. Wyniki analizy koszty-efektywność: osoby, które rozpoczęły terapię cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia	78



Tabela 56. Wyniki analizy koszty-efektywność: osoby, które rozpoczęły terapię cysteamina po ukończeniu 2 roku życia, zyskane lata życia do wystąpienia ESRD	79
Tabela 57. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteamina przed ukończeniem 2 roku życia	80
Tabela 58. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteamina po ukończeniu 2 roku życia.....	83
Tabela 59. Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteamina przed ukończeniem 2 roku życia	86
Tabela 60. Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteamina po ukończeniu 2 roku życia.....	87
Tabela 61. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych.....	88
Tabela 62. Wyniki analizy koszty-efektywność: osoby, które rozpoczęły terapię cysteamina przed ukończeniem 2 roku życia, perspektywa NFZ	90
Tabela 63. Wyniki analizy koszty-efektywność: osoby, które rozpoczęły terapię cysteamina przed ukończeniem 2 roku życia, zyskane lata życia do wystąpienia ESRD, perspektywa NFZ.....	91
Tabela 64. Wyniki analizy koszty-efektywność: osoby, które rozpoczęły terapię cysteamina po ukończeniu 2 roku życia, perspektywa NFZ.....	91
Tabela 65. Wyniki analizy koszty-efektywność: osoby, które rozpoczęły terapię cysteamina po ukończeniu 2 roku życia, zyskane lata życia do wystąpienia ESRD, perspektywa NFZ	92
Tabela 66. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteamina przed ukończeniem 2 roku życia, perspektywa NFZ	93
Tabela 67. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteamina po ukończeniu 2 roku życia, perspektywa NFZ.....	96
Tabela 68. Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteamina przed ukończeniem 2 roku życia, perspektywa NFZ	99
Tabela 69. Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteamina po ukończeniu 2 roku życia, perspektywa NFZ.....	100
Tabela 70. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, perspektywa NFZ.....	101
Tabela 71. Wyniki analizy progowej: perspektywa wspólna płatników.....	103
Tabela 72. Wyniki analizy progowej: perspektywa płatnika publicznego.....	104
Tabela 73. Rozpowszechnienie cystynozy w Polsce – szacowana liczba chorych na podstawie dostępnych opracowań.....	117
Tabela 74. Oszacowanie populacji chorych na cystynozę w Polsce (postać wczesno-dziecięca).....	119
Tabela 75. Oszacowanie populacji chorych na cystynozę w Polsce – podsumowanie	120
Tabela 76. Kalkulacja kosztu DDD według ceny hurtowej.....	125
Tabela 77. Prognoza sprzedaży DDD preparatu Cystagon® w podziale na poszczególne opakowania (na podstawie Tabela 86).....	125
Tabela 78. Zestawienie zużytych zasobów oraz poniesionych kosztów różniących w ramach leczenia cystynozy ...	127



Tabela 79. Koszty leczenia cysteaminy.....	127
Tabela 80. Koszty leczenia zaburzeń żołądkowo – jelitowych.....	128
Tabela 81. Zestawienie rocznych kosztów leczenia cystynozы.....	128
Tabela 82. Populacja chorych na cystynozę nefropatyczną w Polsce – scenariusz istniejący	130
Tabela 83. Populacja pacjentów włączonych do programu lekowego – scenariusz nowy	131
Tabela 84. Liczba pacjentów z potwierdzoną cystynozą nefropatyczną – scenariusz istniejący	132
Tabela 85. Liczba pacjentów włączonych do programu lekowego – scenariusz nowy	132
Tabela 86. Liczba sprzedanych opakowań preparatu Cystagon® w programie terapeutycznym w kolejnych latach analizy.....	133
Tabela 87. Całkowite wydatki budżetu NFZ w podziale na poszczególne kategorie kosztów w kolejnych latach analizy.....	133
Tabela 88. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	135
Tabela 89. Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości	137
Tabela 90. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości	138
Tabela 91. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz minimalny.....	141
Tabela 92. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz maksymalny.....	142
Tabela 93. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa pacjenta.....	143
Tabela 94. Roczne prawdopodobieństwa zgonu pacjentów dializowanych oszacowane na podstawie rozkładu Weibulla	149
Tabela 95. Odsetki pacjentów z niedoczynnością tarczycy.....	150
Tabela 96. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed oraz Embase (wyszukiwanie zakończone 16.07.2012 r.)	152
Tabela 97. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane oraz CRD (data wyszukiwania 16.07.2012 r.)	154
Tabela 98. Charakterystyka analizy ekonomicznej Soohoo 1997	157
Tabela 99 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed oraz CRD (wyszukiwanie zakończone 16.07.2012 r.).....	158
Tabela 100 Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry utility weight (data wyszukiwania 16.07.2012 r.)	159
Tabela 101 Charakterystyka publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów publikacji	160



19. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu Markowa wykorzystanego w analizie koszty-efektywność.....	20
Rysunek 2. Czas przeżycia przeszczepu nerki od dawcy martwego w grupie pacjentów z cystynozą (<i>Theodoropoulos 1993</i>).....	33
Rysunek 3. Odsetki pacjentów chorych na cystynozę bez rozpoczętej suplementacji L-tyroksyny*.....	43
Rysunek 4. Wyniki analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia.....	82
Rysunek 5. Wyniki analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia.	85
Rysunek 6. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – uzyskane wartości współczynnika ICER.....	89
Rysunek 7. Wyniki analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia, perspektywa NFZ.....	95
Rysunek 8. Wyniki analizy wrażliwości: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą po ukończeniu 2 roku życia, perspektywa NFZ.....	98
Rysunek 9. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – uzyskane wartości współczynnika ICER, perspektywa NFZ.....	102
Rysunek 10. Wydatki budżetu NFZ w podziale na poszczególne kategorie kosztów – scenariusz nowy	134
Rysunek 11. Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym i nowym	136
Rysunek 12. Wielkość kosztów inkrementalnych w kolejnych latach programu lekowego	136
Rysunek 13. Wyniki analizy wrażliwości (analiza wpływu na budżet)	142
Rysunek 14. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM).....	156