

Analiza ekonomiczna dla produktu
leczniczego Cystagon® (cysteamina
w postaci dwuwinianu
merkaptaminy) stosowanego
w leczeniu pacjentów
z wczesnodziecięcą postacią
cystynozy nefropatycznej

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, marzec 2019



SPIS TREŚCI

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	3
Indeks skrótów.....	4
Streszczenie	5
1. Analiza ekonomiczna	7
1.1. Metodyka	7
1.1.1. Cel analizy.....	7
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	7
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	9
1.1.4. Perspektywa	9
1.1.5. Horyzont czasowy.....	10
1.1.6. Dyskontowanie	10
1.1.7. Technika analityczna	10
1.2. Model decyzyjny.....	10
1.2.1. Opis modelu.....	10
1.2.2. Walidacja modelu.....	10
1.3. Parametry modelu.....	11
1.3.1. Koszt produktu leczniczego Cystagon® (wnioskowana technologia medyczna).....	11
1.3.2. Koszt produktu leczniczego Cystagon® w ramach RDTL	12
1.3.3. Koszt diagnostyki i monitorowania w nowym programie lekowym dla produktu Cystagon®.....	13
1.3.4. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Cystagon® w ramach RDTL	13
1.3.5. Compliance	13
1.4. Przegląd analiz ekonomicznych.....	13
1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu	14
1.6. Wyniki prostej analizy minimalizacji kosztów (CMA)	15
1.7. Uzasadnienie ceny.....	15
1.8. Dyskusja i wnioski.....	15
2. Załączniki	17
2.1. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych	17
2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	18
2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu	19
3. Piśmiennictwo	21
4. Spis tabel	22
5. Spis wykresów i diagramów.....	23

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana – grudzień 2018 roku

Imię i nazwisko	Zakres prac
Grzegorz Obrzut	<ul style="list-style-type: none"> • Koordynator prac • Metodyka analizy • Wyszukiwanie i analiza danych do modelu • Zbieranie danych kosztowych • Budowa modelu • Dostosowanie modelu do warunków polskich • Wykonanie obliczeń • Opracowanie dokumentu • Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych • Nadzór merytoryczny
Marcelina Barycka	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych
Izabela Pieniążek	<ul style="list-style-type: none"> • Koordynator prac

Data zakończenia analizy: 25 marzec 2019 roku.

Korekta i redakcja dokumentu: 28 marzec 2019 roku

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax: +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Recordati Polska sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes), typ badania (ang. Study)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystagon® (merkaptaminy chlorowodorek) w ramach nowego programu lekowego **Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** [10] umożliwiającego leczenie dorosłych i dzieci z cystynozą nefropatyczną.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Recordati Polska sp. z o.o.

Metodyka i założenia

W oparciu o wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej w 2010 roku (z późniejszą aktualizacją w 2012 roku) [13] leczenie przyczynowe pacjentów z cystynozą cysteaminą (tj. produktem Cystagon®) w porównaniu do terapii obejmującej wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe (BSC) jest bardziej kosztowne, ale jednocześnie daje lepszy efekt zdrowotny:

*„Dla populacji pacjentów, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia koszt zyskania dodatkowego roku życia przy wprowadzeniu leczenia preparatem Cystagon® z perspektywy wspólnej płatników wynosi **95 337 PLN**, natomiast zyskanie dodatkowego roku życia do wystąpienia krańcowej niewydolności nerek kosztuje **33 317 PLN**.*

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.” [13]*

Równocześnie bazując na opinii Prezesa AOTMiT oraz wynikach analizy klinicznej [4] (aktualizacja **nie wykazała nowych dowodów** świadczących o możliwej zmianie wnioskowania opartego na wcześniejszej wersji raportu [3]), wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej **nie ulega zmianie w stosunku do jej poprzedniej oceny**, gdzie uznano skuteczność merkaptaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej, stąd podstawowym zadaniem niniejszej analizy ekonomicznej jest ocena wpływu ponownego objęcia refundacją produktu Cystagon® w ramach programu lekowego **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** [10] w porównaniu z aktualnym sposobem finansowania (refundacja w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych; RDTL).

Na potrzeby analizy ekonomicznej skonstruowano prosty model ekonomiczny (arkusz kalkulacyjny Microsoft® Office Excel®: **HE_Cystagon.xlsm**) pozwalający oszacować potencjalne zmiany wydatków płatnika publicznego po objęciu refundacją produktu Cystagon. W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Microsoft® Office Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

Wyniki analizy

W poniższej tabeli zestawiono elementy kosztów stosowania produktu Cystagon® w zależności od sposobu finansowania. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu CMA.

Tabela 1. Wyniki prostej analizy minimalizacji kosztów (CMA) w zależności od sposobu finansowania produktu Cystagon®

Parametr	Program lekowy	RDTL	Koszt inkrementalny [PLN]
Analiza podstawowa			
Koszty całkowite [PLN]	38 365,13	42 519,41	-4 154,28
Koszt interwencji (produkt Cystagon®) [PLN]	34 309,13	34 407,41	-98,28
Koszt monitorowania [PLN]	4 056,00	8 112,00	-4 056,00
Analiza wrażliwości – minimalny koszt diagnostyki w ramach RDTL			
Koszty całkowite [PLN]	38 365,13	38 463,41	-98,28

Parametr	Program lekowy	RDTL	Koszt inkrementalny [PLN]
Koszt interwencji (produkt Cystagon®) [PLN]	34 309,13	34 407,41	-98,28
Koszt monitorowania [PLN]	4 056,00	4 056,00	0,00

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej dla porównania rozliczenia kosztów leczenia produktem Cystagon® w ramach programu lekowego **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** [10] vs rozliczenie terapii w ramach RDTL wskazują na **zauważalne oszczędności budżetu NFZ** w przypadku ponownego wprowadzenia refundacji produktu Cystagon® w ramach programu lekowego. Prognozowane oszczędności wynikają głównie ze znacznie niższego kosztu monitorowania w programie oraz z uwzględnienia limitów finansowania związanych z ustawowym określeniem podstawy limitu w grupie limitowej (patrz rozdział 1.3.1).

Wnioski końcowe

Produkt leczniczy Cystagon jest niezmiernie ważną dla pacjentów dotkniętą postępującą i nieuleczalną chorobą, jaką jest cystynoza nefropatyczną.

Ponowne wprowadzenie do polskiej praktyki klinicznej produktu Cystagon, jako leku sierociego, dzięki umożliwieniu dostępu do tej formy leczenia w ramach programu lekowego, stanowi szansę na poprawę stanu pacjentów oraz jakości ich życia. Wpisuje się w ogólnie przyjęte podejście polegające na priorytetowym traktowaniu metod terapeutycznych w chorobach rzadkich i podejmowaniu kluczowych pozytywnych decyzji refundacyjnych w tym zakresie.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystagon® (cysteamina w postaci dwuwinianu merkaptaminy) w ramach ponownego uruchomienia programu lekowego **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** [10] umożliwiającego leczenie osób dorosłych i dzieci z cystynozą nefropatyczną.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Recordati Polska sp. z o.o.

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

W oparciu o wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej w 2010 roku (z późniejszą aktualizacją w 2012 roku) [13] leczenie przyczynowe pacjentów z cystynozą cysteaminą (tj. produktem Cystagon®) w porównaniu do terapii obejmującej wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe (BSC) jest bardziej kosztowne, ale jednocześnie daje lepszy efekt zdrowotny:

*„Dla populacji pacjentów, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia koszt zyskania dodatkowego roku życia przy wprowadzeniu leczenia preparatem Cystagon® z perspektywy wspólnej płatników wynosi **95 337 PLN**, natomiast zyskanie dodatkowego roku życia do wystąpienia krańcowej niewydolności nerek kosztuje **33 317 PLN**.*

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.” [13]*

Równocześnie bazując na opinii Prezesa AOTMiT [9] oraz wynikach analizy klinicznej [4] (aktualizacja **nie wykazała nowych dowodów** świadczących o możliwej zmianie wniosku opartego na wcześniejszej wersji raportu [3]), wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej **nie ulega zmianie w stosunku do jej poprzedniej oceny**, gdzie uznano skuteczność merkaptaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej, stąd podstawowym zadaniem niniejszej analizy ekonomicznej jest ocena wpływu ponownego objęcia refundacją produktu Cystagon® w ramach programu lekowego **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** [10] w porównaniu z aktualnym sposobem finansowania (refundacja w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych; **RDTL**):

*„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz niezaspokojone potrzeby medyczne populacji docelowej, **uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych** produktu leczniczego Cystagon (merkaptamina) we wskazaniu: cystynoza nefropatyczna (ICD-10: E72.0).*

*Produkt leczniczy Cystagon, w 2014 roku, był przedmiotem oceny w Agencji we wskazaniu „**Leczenie pacjentów z wczesnodziecięcą postacią nefropatycznej cystynozy (ICD-10 E 72.0)**”. Zarówno Stanowiska Rady Przejrzystości (nr 63/2014 i 64/2014), jak i Rekomendacja Prezesa Agencji (nr 55/2014) **były pozytywne w odniesieniu do objęcia refundacją przedmiotowego produktu leczniczego.***

Należy wskazać, że zgodnie z informacjami pochodzącymi z Narodowego Funduszu Zdrowia, produkt leczniczy Cystagon **do 30 czerwca 2018 roku** był refundowany w ramach programu lekowego **B.61 „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E72.0)”**. Od dnia **1 lipca 2018 r.** zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, program **nie jest finansowany ze środków publicznych**.

W ramach predefiniowanych kryteriów wyszukiwania nie odnaleziono nowszych dowodów naukowych, niż te, które zostały uwzględnione w procesie oceny w 2014 roku. **Tym samym wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej nie ulega zmianie w stosunku do jej poprzedniej oceny**, gdzie uznano skuteczność merkaptaminy w leczeniu cystynozy nefropatycznej. Należy mieć przy tym na względzie pewne ograniczenia analizy, wśród których można wymienić: brak badań porównujących wnioskowaną technologię lekową z komparatorem, brak oceny profilu bezpieczeństwa terapii w odnalezionych badaniach, czy umiarkowaną wiarygodność dostępnych doniesień w świetle hierarchii dowodów naukowych (badania nierandomizowane, w większości retrospektywne). Jednakże biorąc pod uwagę ilość badań oraz dość liczne grupy pacjentów w kontekście rzadkości schorzenia można wnioskować o skuteczności stosowania merkaptaminy w ocenianym wskazaniu.

Odnalezione wytyczne kliniczne odnoszące się do cystynozy nefropatycznej, wskazują merkaptaminę, jako podstawowy lek stosowany w omawianej chorobie.

Eksperci kliniczni jednoznacznie wskazują na konieczność stosowania merkaptaminy w cystynozie nefropatycznej.

Zgodnie z danymi pochodzącymi z NFZ oraz informacjami podanymi przez ekspertów, populacja docelowa może wynieść **do 14 osób**. (...).

Jednocześnie warto wskazać, że tryb wnioskowania o dostępność do technologii lekowej oparty na ratunkowym dostępie do technologii lekowej, nie wydaje się być odpowiednim rozwiązaniem systemowym dla wnioskowanej technologii lekowej **i należy rozważyć ponowne objęcie finansowaniem merkaptaminy w ramach programu lekowego uwzględniającego populację docelową.**”

W oparciu o powyższy opis oraz rozważany problem decyzyjny ocenę opłacalności stosowania preparatu Cystagon® (cysteamina w postaci dwuwinianu merkaptaminy) stosowanego w leczeniu dorosłych i dzieci z cystynozą nefropatyczną wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*).

Na potrzeby analizy ekonomicznej skonstruowano prosty model ekonomiczny (arkusz kalkulacyjny Microsoft® Office Excel®: **HE_Cystagon.xlsm**) pozwalający oszacować potencjalne zmiany wydatków płatnika publicznego po objęciu refundacją produktu Cystagon. W kalkulatorze nie zastosowano zaokrążeń, natomiast w dokumencie Microsoft® Office Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

Populacja (P)

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [2] preparat Cystagon® wskazany jest w leczeniu w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej. Cysteamina ogranicza gromadzenie cystyny w niektórych komórkach (np. w krwinkach białych, komórkach mięśniowych i komórkach wątroby) u pacjentów z cystynozą nefropatyczną, a jeśli leczenie zostaje rozpoczęte wcześniej, opóźnia rozwój niewydolności nerek.

W ramach niniejszej analizy zgodnie z wnioskiem refundacyjnym oraz w oparciu o projekt programu lekowego **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** [10] populację docelową stanowią chorzy z cystynozą nefropatyczną spełniających łącznie dwa poniższe kryteria kwalifikacji do programu:

„1. Kryteria kwalifikacji:

- 1) stężenie hemicystyny (cystyny) w leukocytach krwi obwodowej > 2 nmol/mg białka komórkowego;

2) aktualnie lub w wywiadzie cechy tubulopatii (tj. zespół Fanconi-de Toni-Debre) potwierdzające rozpoznanie cystynozy nefropatycznej.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.”

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się w populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym z ChPL [2].

Interwencja (I)

Ocenią interwencję stanowi produkt leczniczy **Cystagon®** finansowany w ramach proponowanego programu lekowego **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** [10]. Produkt 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 [2].

Komparator (C)

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi produkt Cystagon® jest dostępny dla pacjentów z cystynozą nefropatyczną w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Efekty Zdrowotne (O)

Biorąc pod uwagę powyżej przedstawione uwarunkowania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w której porównywane są jedynie koszty rozpatrywanej interwencji w zależności od sposobu finansowania (nie porównuje się efektów zdrowotnych).

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy problemu decyzyjnego [5] oraz analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [4] przy wykorzystaniu skonstruowanego prostego modelu ekonomicznego.

1.1.4. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [11] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w dwóch wariantach:

- Z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ),
- Z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii (w ramach programu lekowego; patrz rozdział 1.3.1) analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji

czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, dlatego perspektywa wspólna płatników nie została uwzględniona (co jest zgodne z Wytycznymi HTA [1]).

1.1.5. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto horyzont czasowy odpowiadający długości 1 roku (tj. pojedynczego pełnego okresu rozliczeniowego NFZ związanego z leczeniem w programie lekowym). Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej w zależności od przyjętego sposobu finansowania (założenie to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [1]).

1.1.6. Dyskontowanie

Z uwagi na krótki horyzont czasowy analizy (poniżej 1 roku; patrz rozdział 1.1.5) w niniejszej analizie nie przeprowadzono dyskontowania kosztów [1].

1.1.7. Technika analityczna

Według *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [11] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

Z uwagi na rozważany problem decyzyjny (patrz rozdział 1.1.2) w celu oszacowania zużycia zasobów i kosztów w zależności od przyjętego sposobu finansowania terapii produktem Cystagon w populacji ocenianej wykorzystano:

- Analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych interwencji.

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

W celu oszacowania kosztów stosowania produktu Cystagon® w zależności od przyjętego sposobu finansowania (**Program lekowy vs RDTL**) w rozpatrywanej populacji chorych z cystynozą nefropatyczną w Polsce, posłużono się prostą kalkulacją przygotowaną w programie MS Excel 2013. W niniejszej analizie minimalizacji-kosztów rozpatrzono tylko koszty leku oraz diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego, jak i w ramach RDTL (pozostałe koszty nie stanowią kosztów różniący, stąd uwzględnienie bądź nie uwzględnienie tych kosztów nie wpływa na wnioskowanie; tzn. wynik analizy będący kosztem inkrementalnym będzie identyczny w przypadku uwzględnienia kosztów dodatkowych, jak i nie uwzględnienia tych kosztów).

1.2.2. Walidacja modelu

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

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 1.4.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie została przeprowadzona z uwagi na charakter rozważanego problemu decyzyjnego.

1.3. Parametry modelu

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszt produktu leczniczego Cystagon® (wnioskowana technologia medyczna) w zależności od sposobu finansowania
- Koszt diagnostyki i monitorowania w nowym programie lekowym **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** [10].
- Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach RDTL dla produktu Cystagon®

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu.

1.3.1. Koszt produktu leczniczego Cystagon® (wnioskowana technologia medyczna)

Zgodnie z informacją od wnioskodawcy proponowana cena zbytu netto produktu Cystagon® jest identyczna jak obowiązująca do czerwca 2018 roku: tj. **1 150,00 PLN** dla opakowania 150mg 100 kapsułek oraz **470,00 PLN** dla opakowania 50 mg 100 kapsułek.

Tabela 2. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie produktu leczniczego Cystadrops®

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej wyznaczenia kosztu	
Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Cystagon 50 mg 100 kaps., (5909990213665)	Cystagon 150 mg 100 kaps., 5909990213689
Dawkowanie	Zalecana dawka dobową cysteaminy u dzieci poniżej 12 lat wynosi 1,3 g/m ² powierzchni ciała. U pacjentów powyżej 12 lat i o masie ciała powyżej 50 kg zalecana dawka dobową leku wynosi 2 g. Preparat podaje się doustnie, cztery razy na dobę, w równych dawkach podzielonych co 6h. Dawka początkowa powinna stanowić 1/4 do 1/6 zalecanej dawki i być stopniowo zwiększana przez okres 4-6 tygodni, w celu uniknięcia nietolerancji preparatu. W przypadkach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dopuszcza się zwiększenie w/w dawki leku ale nie przekraczającej 1,95 g/m ² powierzchni ciała/dobę [10].	
Cena zbytu netto ²	470,00 PLN	1 150,00 PLN
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek VAT w wysokości 8%) [PLN]	507,60	1 242,00
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) [PLN]	532,98	1 304,10
Założenie dotyczące grupy limitowej	Utworzenie nowej grupy limitowej (brak alternatywnym opcji terapeutycznych). Podstawa limitu zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej oraz danymi historycznymi MZ na produkcie Cystagon 150 mg (100 kaps., 5909990213689) ¹	
Wysokość limitu finansowania	434,70	1 304,10
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ³	Bezpłatnie	Bezpłatnie
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy ⁴	0,00 PLN	0,00 PLN
Kwota refundacji NFZ ³	434,70 PLN	1 304,10 PLN

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej wyznaczenia kosztu
Instrument Dzielenia Ryzyka	Nie

¹ Zgodnie danymi historycznymi MZ oraz w porcie o zapisy ustawy refundacyjnej (art. 15 ust. 11) podstawą limitu w rozważanej grupie limitowej będzie produkt **Cystagon 150 mg** (100 kaps., 5909990213689),

² informacja uzyskana od Wnioskodawcy,

³ zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 pkt 1 Ustawy o refundacji [15]

⁴ zgodnie z zapisami art. 6 ust. 8 Ustawy o refundacji [15]

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie średniego rocznego kosztu terapii produktem Cystagon® bazując na danych NFZ za 2017 rok o liczbie osób leczonych oraz liczbie zużytych (zrefundowanych) opakowań leku [6,14].

Tabela 3. Średni roczny koszt terapii produktem leczniczego Cystagon® na pacjenta w ramach programu lekowego

Opakowanie (EAN)	Obwieszczenia MZ [8]			Dane NFZ za 2017 rok [14,6]		Średni roczny koszt terapii produktem Cystagon / pacjenta [PLN]**
	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Liczba zużytych opakowań / pacjenta [^]	Koszt roczny zużytych opakowań / pacjenta [PLN]*	
Cystagon 50 mg 100 kaps., (5909990213665)	532,98	532,98	434,70	1,00	434,70	34 309,13
Cystagon 150 mg 100 kaps., 5909990213689	1 304,10	1 304,10	1 304,10	25,98	33 874,43	

[^] W oparciu o dane NFZ w roku 2017 leczonych produktem Cystagon® w ramach programu lekowego było 6 osób [14], stąd liczbę zużytych opakowań na pacjenta obliczono, jako iloraz liczby zrefundowanych opakowań leku przez liczbę pacjentów w programie (6 osób) – patrz Tabela 4

* Obliczono, jako iloczyn wysokości limitu finansowania [8] (czwarta kolumna) oraz liczby zrefundowanych opakowań na pacjenta (piąta kolumna)

** Obliczono, jako suma kosztów rocznych zużytych opakowań na pacjenta (suma wierszy w kolumna 6)

1.3.2. Koszt produktu leczniczego Cystagon® w ramach RDTL

Zgodnie z informacją wnioskodawcy pacjenci dotychczas leczeni produktem Cystagon w ramach programu lekowego (do czerwca 2018 roku) otrzymują wspomniany lek w ramach RDTL (aktualnie **dla 5 osób** złożono wnioski na RDTL) z ceną hurtową odpowiadającą obowiązującym do czerwca 2018 roku cenom hurtowym z obwieszczenia MZ [8] (patrz Tabela 4).

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie średniego rocznego kosztu terapii produktem Cystagon bazując na danych NFZ za 2017 rok o liczbie osób leczonych oraz liczbie zużytych (zrefundowanych) opakowań leku [6,14].

Tabela 4. Średni roczny koszt terapii produktem leczniczego Cystagon® na pacjenta w ramach RDTL

Opakowanie (EAN)	Cena hurtowa – Obwieszczenia MZ [8]	Dane NFZ za 2017 rok [14,6]		Koszt roczny zużytych opakowań / pacjenta [PLN]*	Średni roczny koszt terapii produktem Cystagon / pacjenta [PLN]**
		Liczba zrefundowanych opakowań	Liczba zużytych opakowań / pacjenta [^]		
Cystagon 50 mg 100 kaps., (5909990213665)	532,98	6,0	1,00	532,98	34 407,41
Cystagon 150 mg 100 kaps., 5909990213689	1 304,10	155,9	25,98	33 874,43	

[^] W oparciu o dane NFZ w roku 2017 leczonych produktem Cystagon w ramach programu lekowego było 6 osób [14], stąd liczbę zużytych opakowań na pacjenta obliczono, jako iloraz liczby zrefundowanych opakowań leku (trzecia kolumna) przez liczbę pacjentów w programie (6 osób)

* Obliczono, jako iloczyn ceny hurtowej [8] (druga kolumna) oraz liczby zrefundowanych opakowań na pacjenta (czwarta kolumna)

** Obliczono, jako suma kosztów rocznych zużytych opakowań na pacjenta (suma wierszy w kolumna 5)

1.3.3. Koszt diagnostyki i monitorowania w nowym programie lekowym dla produktu Cystagon®

Ryczałt roczny za diagnostykę w istniejącym do czerwca 2018 roku programie lekowym dla produktu Cystagon **B.61 Leczenia wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** wynosił 4 056 punktów [18], co przy uwzględnieniu średniego kosztu punktu na poziomie 1,00 PLN przekładało się na **4 056,00 PLN**, stąd w ramach niniejszej analizy zdecydowano się na podejście konserwatywne uwzględniające koszt diagnostyki na poziomie **4 056,00 PLN** tożsamym z ryczałtem dla programu **B.61 Leczenia wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** (tj. 4 056 punktów [18]).

1.3.4. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Cystagon® w ramach RDTL

Zgodnie z informacją od wnioskodawcy pacjenci dotychczas leczeni cysteamina doustną w programie lekowym otrzymują produkt Cystagon w ramach RDTL (aktualnie 5 złożonych wniosków). W celu **każdorazowego przedłużenia leczenia** w ramach RDTL **na kolejne 3 miesiące** niezbędne jest potwierdzenie skuteczności leczenia, co w konsekwencji oznacza konieczność wykonania **większości badań opisanych** w zlikwidowanym programie lekowym **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E72.0)**, stąd prawdopodobny koszt roczny diagnostyki w ramach RDTL **może być znacznie wyższy**, niż w przewidzianym projekcie programu dla Cystagon® [10] (patrz rozdział 1.3.3).

W oparciu o powyższe informacje w ramach niniejszej analizy zdecydowano się na podejście konserwatywne (tj. ograniczające potencjalne oszczędności płatnika publicznego) i założenie rocznego kosztu monitorowania terapii produktem Cystagon w ramach RDTL na poziomie **8 112,00 PLN** (tj. tylko częściowe wykonywanie badań z programu **B.61 Leczenia wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** [18], co 3 miesiące w celu przedłużenia RDTL).

W ramach analizy wrażliwości rozważono podejście skrajnie konserwatywne i uwzględnienie kosztu monitorowania w ramach RDTL tożsamego z kosztem badań w programie lekowym (tj. **4 056,00 PLN / rok** – patrz rozdział 1.3.3).

1.3.5. Compliance

Z uwagi na przeprowadzenie prostej analizy minimalizacji kosztów (CMA) opartej na kosztach leku Cystagon® w zależności od przyjętego sposobu finansowania (**Program lekowy vs RDTL**) oraz ze względu na dotychczasowe doświadczenia w stosowaniu leku w Polsce (wysoki *compliance*) założono pełne stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (tj. *compliance* na poziomie 100%). Uwzględnienie mniejszego poziomu *compliance* nie wpływa bezpośrednio na wnioski płynące z analizy CMA (tzn. koszty łączne rozważanej terapii oraz koszty inkrementalne zostaną przeskalowane poprzez przyjęty poziom *compliance*).

1.4. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania cysteaminy w postaci doustnej.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową cysteaminy, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *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.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

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

Wyszukiwanie zakończono dnia 25.03.2019 r.

Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1], przeszukano również strony internetowe ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research), PTFE (Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne) oraz SMDM (Society for Medical Decision Making). Po wykluczeniu duplikatów, w trakcie dodatkowej selekcji zidentyfikowano 1 prace spełniającą zdefiniowane kryteria włączenia.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje 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, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 2.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.1.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 2 analizy dotyczące leczenia cysteaminą w postaci doustnej w tym pacę Walczak 2013 [17] w której streszczono wyniki wcześniejszego raportu ekonomicznego [13] wskazującego dla populacji pacjentów, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą przed ukończeniem 2 roku życia koszt zyskania dodatkowego roku życia przy wprowadzeniu leczenia preparatem Cystagon® z perspektywy wspólnej płatników wynosi 95 337 PLN.

1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie).

Tabela 5. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Parametry kosztowe			
Koszt wnioskowanego produktu Cystagon®	1 150,00 PLN dla opakowania 150mg 100 kapsułek oraz 470,00 PLN dla opakowania 50 mg 100 kapsułek.	Nie dotyczy	Wnioskowana cena zbytu netto – patrz rozdział 1.3.1
Koszt produktu Cystagon® w ramach RDTL	1 304,10 PLN dla opakowania 150mg 100 kapsułek oraz 532,98 PLN dla opakowania 50 mg 100 kapsułek.	Nie dotyczy	Aktualne ceny hurtowe brutto poszczególnych opakowań – patrz rozdział 1.3.2
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym oraz w ramach RDTL	4 056,00 PLN w programie lekowym oraz 8 112,00 PLN w ramach RDTL	8 112,00 PLN w ramach RDTL (patrz rozdział 1.3.4)	Koszt ustalony zgodnie z wcześniejszymi wycenami ryczałtu rocznego oraz projektem programu lekowego

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Stopa dyskontowa	Koszty 5% (Uwaga: w analizie przyjęto horyzont czasowy równy 1 rok, stąd nie zastosowano dyskontowania kosztów)	Nie dotyczy	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [11] oraz z Wytycznymi HTA [1].
Horyzont czasowy	1 rok	Nie dotyczy	Prosta analiza wrażliwości (uwzględnienie dłuższego horyzontu czasowego nie wpływa na wnioskowanie)

1.6. Wyniki prostej analizy minimalizacji kosztów (CMA)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki prostej analizy minimalizacji kosztów wraz z zestawieniem elementów kosztowych stosowania produktu Cystagon® w zależności od sposobu finansowania. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu CMA.

Tabela 6. Wyniki prostej analizy minimalizacji kosztów (CMA) w zależności od sposobu finansowania produktu Cystagon®

Parametr	Program lekowy	RDTL	Koszt inkrementalny [PLN]
Analiza podstawowa			
Koszty całkowite [PLN]	38 365,13	42 519,41	-4 154,28
Koszt interwencji (produkt Cystagon®) [PLN]	34 309,13	34 407,41	-98,28
Koszt monitorowania [PLN]	4 056,00	8 112,00	-4 056,00
Analiza wrażliwości – minimalny koszt diagnostyki w ramach RDTL			
Koszty całkowite [PLN]	38 365,13	38 463,41	-98,28
Koszt interwencji (produkt Cystagon®) [PLN]	34 309,13	34 407,41	-98,28
Koszt monitorowania [PLN]	4 056,00	4 056,00	0,00

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej dla porównania rozliczenia kosztów leczenia produktem Cystagon® w ramach programu lekowego *Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)* [10] vs rozliczenie terapii w ramach RDTL wskazują na **zauważalne oszczędności budżetu NFZ** w przypadku ponownego wprowadzenia refundacji produktu Cystagon® w ramach programu lekowego. Prognozowane oszczędności wynikają głównie ze znacznie niższego kosztu monitorowania w programie oraz z uwzględnienia limitów finansowania związanych z ustawowym określeniem podstawy limitu w grupie limitowej (patrz rozdział 1.3.1).

1.7. Uzasadnienie ceny

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] uzasadnienie ceny dla produktu stosowanego w chorobie ultrazadkiej powinno obejmować elementy specyficzne dla danego problemu decyzyjnego.

Z uwagi na długoletnia refundacje produktu Cystagon® w ramach programu lekowego oraz aktualny sposób finansowania w RDTL odstąpiono od przedstawiania uzasadniania ceny.

1.8. Dyskusja i wnioski

Walidacja oszacowań

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną oszacowań poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Wnioski końcowe

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej dla porównania rozliczenia kosztów leczenia produktem Cystagon® w ramach programu lekowego **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** [10] vs rozliczenie terapii w ramach RDTL wskazują na **zauważalne oszczędności budżetu NFZ** w przypadku ponownego wprowadzenia refundacji produktu Cystagon® w ramach programu lekowego.

Produkt leczniczy Cystagon jest niezmiernie ważną dla pacjentów dotkniętych postępującą i nieuleczalną chorobą, jaką jest cystynoza nefropatyczną.

Ponowne wprowadzenie do polskiej praktyki klinicznej produktu Cystagon, jako leku sierocego, dzięki umożliwieniu dostępu do tej formy leczenia w ramach programu lekowego, stanowi szansę na poprawę stanu pacjentów oraz jakości ich życia. Wpisuje się w ogólnie przyjęte podejście polegające na priorytetowym traktowaniu metod terapeutycznych w chorobach rzadkich i podejmowaniu kluczowych pozytywnych decyzji refundacyjnych w tym zakresie.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1.Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu Cystagon® w leczeniu cystynozy nefropatycznej.

Tabela 7. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 25.03.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	„Cystagon” OR „beta-Mercaptoethylamine” OR „beta Mercaptoethylamine” OR „Mercaptoethylamine” OR „Mercamine” OR „Mercaptamine” OR „2-Aminoethanethiol” OR „2 Aminoethanethiol” OR „Cysteamine” OR „Cystagon” OR „Cysteamine Bitartrate” OR „Bitartrate, Cysteamine” OR „Cysteamine Tartrate (1:1)” OR „Cysteamine Tartrate” OR „Tartrate, Cysteamine” OR „Cysteamine Dihydrochloride” OR „Dihydrochloride, Cysteamine” OR „Cysteamine Hydrochloride” OR „Hydrochloride, Cysteamine” OR „Cysteamine Maleate (1:1)” OR „Cysteamine Tosylate” OR „Tosylate, Cysteamine” OR „Cysteamine, 35S-Labeled” OR „35S-Labeled Cysteamine” OR „Cysteamine, 35S Labeled” OR „Becaptan” OR „Cysteamine Hydrobromide” OR „Hydrobromide, Cysteamine”	4 612
2.	„Cystinoses” OR „Nephropathic Cystinosis” OR „Cystinosis, Nephropathic” OR „Cystinoses, Nephropathic” OR „Nephropathic Cystinoses” OR „Lysosomal Cystine Transport Protein, Defect Of” OR „Cystine Storage Disease” OR „Cystine Storage Diseases” OR „Storage Disease, Cystine” OR „Storage Diseases, Cystine” OR „Cystinosin, Defect of” OR „Defect of Cystinosin” OR „Cystine Disease” OR „Cystine Diseases” OR „Cystine Diathesis” OR „Cystine Diatheses” OR „Diatheses, Cystine” OR „Diathesis, Cystine” OR „Cystinosis, Benign Nonnephropathic” OR „Cystinosis, Adult Nonnephropathic” OR „Cystinosis, adult, nonnephropathic” OR „Ocular nonnephropathic cystinosis” OR „Cystinosis, benign, nonnephropathic” OR „Cystinosis, Intermediate”	2 298
3.	economic OR economics OR economic OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR “cost effectiveness” OR “cost utility” OR “cost minimization” OR “cost consequences” OR “cost benefit” OR “cost analysis” OR “costs analysis” OR “decision tree” OR “Markov model” OR microsimulation OR “Monte Carlo simulation” OR “discrete event simulation”	919 478
4.	1 AND 2 AND 3	6

Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 25.03.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(Cystagon) OR (beta Mercaptoethylamine) OR (beta Mercaptoethylamine) OR (Mercaptoethylamine) OR (Mercamine) OR (Mercaptamine) OR (2 Aminoethanethiol) OR (2 Aminoethanethiol) OR (Cysteamine) OR (Cystagon) OR (Cysteamine Bitartrate) OR (Bitartrate, Cysteamine) OR (Cysteamine Tartrate 1 1) OR (Cysteamine Tartrate) OR (Tartrate, Cysteamine) OR (Cysteamine Dihydrochloride) OR (Dihydrochloride, Cysteamine) OR (Cysteamine Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Cysteamine) OR (Cysteamine Maleate 1 1) OR (Cysteamine Tosylate) OR (Tosylate, Cysteamine) OR (Cysteamine, 35S-Labeled) OR (35S Labeled Cysteamine) OR (Cysteamine, 35S Labeled) OR (Becaptan) OR (Cysteamine Hydrobromide) OR (Hydrobromide, Cysteamine)	30
2.	(Cystinoses) OR (Nephropathic Cystinosis) OR (Cystinosis, Nephropathic) OR (Cystinoses, Nephropathic) OR (Nephropathic Cystinoses) OR (Lysosomal Cystine Transport Protein, Defect Of) OR (Cystine Storage Disease) OR (Cystine Storage Diseases) OR (Storage Disease, Cystine) OR (Storage Diseases, Cystine) OR (Cystinosin, Defect of) OR (Defect of Cystinosin) OR (Cystine Disease) OR (Cystine Diseases) OR (Cystine Diathesis) OR (Cystine Diatheses) OR (Diatheses, Cystine) OR (Diathesis, Cystine) OR (Cystinosis, Benign Nonnephropathic) OR (Cystinosis, Adult Nonnephropathic) OR (Cystinosis, adult, nonnephropathic) OR (Ocular nonnephropathic cystinosis) OR (Cystinosis, benign, nonnephropathic) OR (Cystinosis, Intermediate)	76
3.	economic OR economics OR economic OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR (cost effectiveness) OR (cost utility) OR (cost minimization) OR (cost consequences) OR (cost benefit) OR (cost analysis) OR	45 403

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	(costs analysis) OR (decision tree) OR (Markov model) OR microsimulation OR (Monte Carlo simulation) OR (discrete event simulation)	
4.	1 AND 2 AND 3	0

Tabela 9. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 26.11.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Cystinosis OR Nephropathic Cystinosis OR Cystinosis, Nephropathic OR Cystinosis, Nephropathic OR Nephropathic Cystinosis OR Lysosomal Cystine Transport Protein, Defect Of OR Cystine Storage Disease OR Cystine Storage Diseases OR Storage Disease, Cystine OR Storage Diseases, Cystine OR Cystinosin, Defect of OR Defect of Cystinosin OR Cystine Disease OR Cystine Diseases OR Cystine Diathesis OR Cystine Diatheses OR Diatheses, Cystine OR Diathesis, Cystine OR Cystinosis, Benign Nonnephropathic OR Cystinosis, Adult Nonnephropathic OR Cystinosis, adult, nonnephropathic OR Ocular nonnephropathic cystinosis OR Cystinosis, benign, nonnephropathic OR Cystinosis, Intermediate	0
2.	(Cystagon) OR (beta Mercaptoethylamine) OR (beta Mercaptoethylamine) OR (Mercaptoethylamine) OR (Mercamine) OR (Mercaptamine) OR (2 Aminoethanethiol) OR (2 Aminoethanethiol) OR (Cysteamine) OR (Cystagon) OR (Cysteamine Bitartrate) OR (Bitartrate, Cysteamine) OR (Cysteamine Tartrate 1 1) OR (Cysteamine Tartrate) OR (Tartrate, Cysteamine) OR (Cysteamine Dihydrochloride) OR (Dihydrochloride, Cysteamine) OR (Cysteamine Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Cysteamine) OR (Cysteamine Maleate 1 1) OR (Cysteamine Tosylate) OR (Tosylate, Cysteamine) OR (Cysteamine, 35S-Labeled) OR (35S Labeled Cysteamine) OR (Cysteamine, 35S Labeled) OR (Becaptan) OR (Cysteamine Hydrobromide) OR (Hydrobromide, Cysteamine)	0
3.	1 AND 2	0

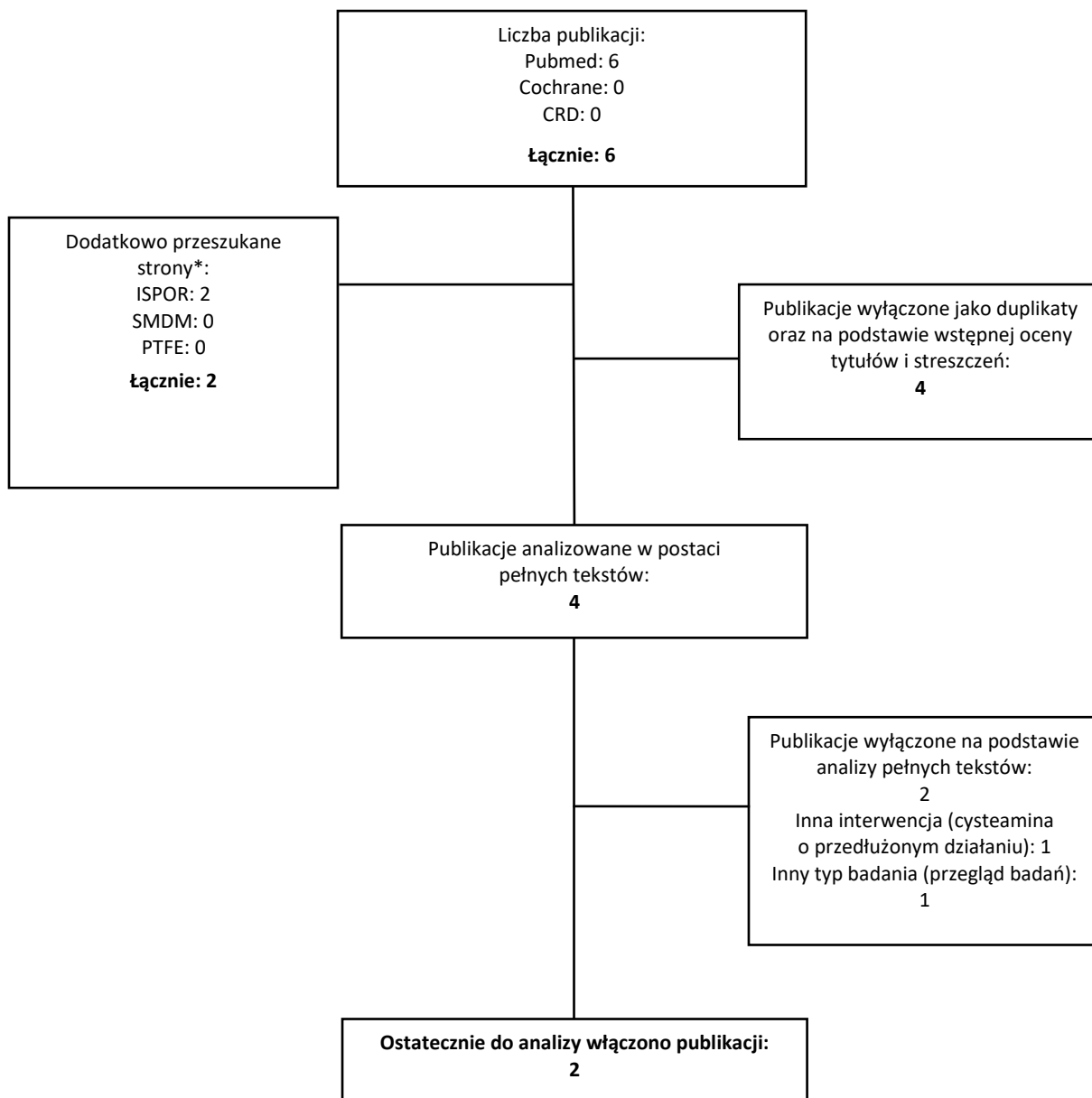
Tabela 15. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie ISPOR, SMDM i PTFE (wyszukiwanie zakończone 26.11.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
ISPOR	Cystinosis OR Cystinosises OR Cystagon OR Cysteamine	2
SMDM	Cystinosis OR Cystinosises OR Cystagon OR Cysteamine	0
PTFE	Cystinosis OR Cystinosises OR Cystagon OR Cysteamine OR Cystamina	0

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



* Stronę PTFE przeszukano wpisując zarówno polską jak i angielską nazwę leku i substancji czynnej

2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 10. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
<i>Publikacja Soohoo 1997 [12]</i>	
Interwencje	Cysteamina vs. brak leczenia
Populacja	Chorzy na cystynozę
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów (CEA)
Horyzont	Dożywotni
Dyskontowanie	5%
Kraj	USA
Waluta	\$ USD

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Perspektywa	ubezpieczyciel publiczny (Medicare)
Składowe kosztów	Koszty leków, rutynowych badań krwi oraz wizyt kontrolnych
Wyniki i wnioski	234 000 \$ - całkowity koszt w grupie leczonej cysteaminą 238 000 \$ - całkowity koszt w grupie nieleczonej
Publikacja Walczak 2013 [17]	
Interwencje	Cysteamina vs. leczenie zachowawcze i objawowe
Populacja	Chorzy na cystynozę, P1 – pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 r.ż., P2- pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 r.ż.
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów (CEA)
Horyzont	Od rozpoczęcia leczenia do 50 roku życia
Kraj	Polska
Waluta	PLN
Perspektywa	Płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ + pacjent)
Składowe kosztów	Brak informacji
Wyniki i wnioski	Perspektywa wspólna: P1: 95 337 PLN/LYG, P2: 192 272 PLN/LYG Perspektywa wspólna, zyskane lata życia do wystąpienia ESRD: P1: 33 317 PLN/LYG, P2: 64 163 PLN/LYG Wyniki z perspektywy NFZ nie różnią się znacząco od wyników uzyskanych z perspektywy wspólnej

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016
2. Charakterystyka produktu leczniczego Cystagon®
3. Instytut Arcana, Aktualizacja jakościowego przeglądu badań z użyciem cysteaminy w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesno-dziecięcą, Instytut Arcana 2012 rok
4. Kaczanowska M. et al., Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Cystagon w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą Instytut Arcana 2019
5. Kaczanowska M. et al., Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Cystagon w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą Instytut Arcana 2019
6. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat DGL, o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN (styczeń-grudzień 2017 roku). <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7124.html> [data dostępu: 18-12-2018 roku]
7. Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016, <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html>; [data dostępu: 18-12-2018]
8. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018
9. Opinia nr 47/2018 z dnia 9 listopada 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cystagon (merkaptamina) we wskazaniu: cystynoza nefropatyczna (ICD-10: E72.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
10. Projekt programu lekowego „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)” – zgodny z wcześniej obowiązującym (do 31 maja 2018 roku)
11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
12. Soohoo N. et al, A Cost-Effectiveness Analysis of the Orphan Drug Cysteamine in the Treatment of Infantile Cystinosis; *Med Decis Making* 1997;17:193-198
13. Stelmachowski J. Obrzut G. et al., Analiza ekonomiczna cysteaminy (preparat Cystagon®) w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesno-dziecięcą
14. Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r.
15. 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 z późn. zm.).
16. Ustawa z dnia 25 maja 2017 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw; *Dziennik Ustaw* 2017; pozycja 1200
17. Walczak J., Stelmachowski J., Obrzut G. et al., Cost-Effectiveness Analysis of Cysteamine in the Treatment of Patients with Cystinosis – a Rare Disease; *Value In Health* 16 (2013) A383
18. Zarządzenie nr 14/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2017r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wyniki prostej analizy minimalizacji kosztów (CMA) w zależności od sposobu finansowania produktu Cystagon® ..	5
Tabela 2. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie produktu leczniczego Cystadrops®	11
Tabela 3. Średni roczny koszt terapii produktem leczniczego Cystagon® na pacjenta w ramach programu lekowego	12
Tabela 4. Średni roczny koszt terapii produktem leczniczego Cystagon® na pacjenta w ramach RDTL	12
Tabela 5. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu	14
Tabela 6. Wyniki prostej analizy minimalizacji kosztów (CMA) w zależności od sposobu finansowania produktu Cystagon®	15
Tabela 7. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 25.03.2019 r.)	17
Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 25.03.2019 r.)	17
Tabela 9. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 26.11.2018 r.)	18
Tabela 10. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu	19

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	19
--	----