

INAR

A CERTARA COMPANY

Analiza wpływu na system ochrony
zdrowia dla produktu leczniczego
Cystagon® (cysteamina w postaci
dwuwinianu merkaptaminy)
stosowanego w leczeniu
pacjentów z wczesnodziecięcą
postacią cystynozy nefropatycznej

Institut 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 WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	7
1.1. CEL ANALIZY	7
1.2. METODYKA I ZAŁOŻENIA.....	7
1.2.1. <i>Populacja</i>	7
1.2.2. <i>Perspektywa</i>	8
1.2.3. <i>Horyzont czasowy</i>	8
1.2.4. <i>Porównywane scenariusze</i>	8
1.2.5. <i>Dyskontowanie</i>	8
1.2.6. <i>Współczynnik compliance</i>	8
1.3. OSZACOWANIE POPULACJI	9
1.3.1. <i>Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana</i>	9
1.3.2. <i>Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Cystagon®</i>	11
1.3.3. <i>Populacja, w której produkt Cystagon® jest obecnie stosowany</i>	11
1.3.4. <i>Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie</i>	11
1.4. UDZIAŁY W RYNKU	12
1.5. KOSZTY.....	12
1.5.1. <i>Koszt produktu leczniczego Cystagon® (wnioskowana technologia medyczna)</i>	12
1.5.2. <i>Koszt produktu leczniczego Cystagon® w ramach RDTL</i>	13
1.5.3. <i>Koszt diagnostyki i monitorowania w nowym programie lekowym dla produktu Cystagon®</i>	14
1.5.4. <i>Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Cystagon® w ramach RDTL</i>	14
1.6. ZUŻYCIE ZASOBÓW.....	15
1.7. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	15
1.7.1. <i>Analiza podstawowa</i>	15
1.7.2. <i>Analiza scenariuszy skrajnych</i>	15
1.8. OGRANICZENIA I DYSKUSJA	16
1.9. WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	17
1.9.1. <i>Aspekty społeczne i etyczne</i>	17
1.10. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE	18
1.11. WNIOSKI KOŃCOWE	19
2. PIŚMIENICTWO.....	20
3. SPIS TABEL	22

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"> • 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/użyteczności stanów zdrowia • Kontrola poprawności danych i obliczeń • Nadzór merytoryczny
Izabela Pieniążek	Koordynator prac
Jacek Walczak	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

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
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
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
UE	Unia Europejska
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystagon® (cysteamina w postaci dwuwodnianu merkaptaminy) w ramach nowego programu lekowego **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** [21].

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

Metodyka i założenia

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, 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 [22] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [1] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTMiT).

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Cystagon® w ramach nowego programu lekowego **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** [21]. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft® Office Excel 2013 (*HE_Cystagon.xlsx*), dołączonym do niniejszego dokumentu. W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Microsoft® Office Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- Scenariusza „istniejącego”, w którym produkt Cystagon® jest refundowany w ramach **Ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL)** do czasu wydania decyzji Ministra Zdrowia o odmowie refundacji produktu Cystagon
- Scenariusza „nowego”, zakładającego uzyskanie przez produkt Cystagon® refundacji w ramach proponowanego programu lekowego „**Leczenie cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)**” [21] w rozważanej populacji docelowej chorych z cystynozą nefropatyczną.

W analizie oszacowano bezwzględną zmianę kosztów płatnika wynikającą z wprowadzenia preparatu Cystagon® na listę leków refundowanych. Ponieważ pacjent nie ponosi żadnych wydatków związanych z otrzymywaniem leków w ramach programu lekowego i RDTL, perspektywa wspólna nie została uwzględniona. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego.

Populację docelową dla produktu Cystagon®, stanowią chorzy z cystynozą nefropatyczną. Wnioskowana populacja docelowa zawiera się w populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym z ChPL [4].

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystagon® w ramach nowego programu lekowego **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** [21] roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) na uwzględnione w analizie leki zmniejszyłyby się o **33 234 PLN** w skali roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego (tj. finansowanie produktu Cystagon® w ramach RDTL).

Szacowane zmiany wydatków wynikających z wprowadzenia refundacji preparatu Cystagon® przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli ułatwiającej porównanie wyników analizy podstawowej w poszczególnych scenariuszach.

Tabela 1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach

Rok	Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
I rok	-33 234	-590	-58 160
II rok	-33 234	-590	-58 160

Wnioski końcowe

Terapia produktem Cystagon® w sposób istotny zmniejsza nasilenie objawów chorobowych, w szczególności ogranicza konieczność leczenia nerkozastępczego, co skutkuje znaczącą poprawą jakości życia pacjentów.

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystagon® (cysteamina w postaci dwuwinienu merkaptaminy) w ramach nowego programu lekowego **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** [21].

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

1.2. Metodyka i założenia

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, 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 [22] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [1] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTMiT).

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Cystagon® w ramach nowego programu lekowego **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** [21]. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft® Office Excel 2013 (**HE_Cystagon_.xlsx**), dołączonym do niniejszego dokumentu. W kalkulatorze nie zastosowano zaokrążeń, natomiast w dokumencie Microsoft® Office Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

1.2.1. Populacja

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [4] preparat Cystagon® wskazany jest 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 wcześnie, 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)** [21] populacje 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 [4].

Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 1.3.

1.2.2. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Cystagon® przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). W ramach programu lekowego pacjent otrzymuje leki nieodpłatnie, stąd perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent), obejmująca także koszty z perspektywy pacjenta, nie została uwzględniona.

1.2.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji we wnioskowanym wskazaniu produktu leczniczego Cystagon® przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2020-2021).

1.2.4. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- Scenariusza „istniejącego”, w którym produkt Cystagon® jest refundowany w ramach **Ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) [20]** do czasu wydania decyzji Ministra Zdrowia o odmowie refundacji produktu Cystagon;
- Scenariusza „nowego”, zakładającego uzyskanie przez produkt Cystagon® refundacji w ramach proponowanego programu lekowego w rozważanej populacji docelowej chorych z postacią cystynozy nefropatycznej, u których zidentyfikowano kryształki cystyny w rogówce **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** [21].

W analizie oszacowano bezwzględną zmianę kosztów płatnika wynikającą z wprowadzenia preparatu Cystagon® na listę leków refundowanych. Ponieważ pacjent nie ponosi żadnych wydatków związanych z otrzymywaniem leków w ramach programu lekowego i RDTL, perspektywa wspólna nie została uwzględniona. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego.

1.2.5. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [1].

1.2.6. Współczynnik compliance

Z uwagi na przeprowadzenie prostej analizy BIA 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 BIA (tzn. koszty łączne rozważanej terapii oraz koszty inkrementalne zostaną przeskalowane poprzez przyjęty poziom *compliance*).

1.3. Oszacowanie populacji

1.3.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cystagon® wskazany jest 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.

Cystynozą jest rzadką chorobą dziedziczną powodującą gromadzenie się cystyny w komórkach ciała, w szczególności w nerkach i oczach, prowadząc do ich uszkodzenia [7].

Chorobowość i zapadalność znacząco różnią się pomiędzy poszczególnymi krajami. Jednak tylko w kilku krajach są raportowane dane dotyczące rozpowszechnienia cystynozy wśród nowych urodzeń. We Francji ogólny wskaźnik zapadalności wynosi 1 : 167 000 żywych urodzeń, podobną zapadalność stwierdzono w Niemczech (1:179 000). Nieco wyższy wskaźnik zapadalności odnotowano w Danii (1: 115 000) i Szwecji (1: 260 000), natomiast niższy w Australii (1:192 000). Wysoką zapadalność zaobserwowano w Bretanii we Francji (1: 26 000 żywych urodzeń) oraz w Saguenay–Lac-Saint-Jean w prowincji Quebec w Kanadzie (1:65 000). Natomiast najwyższą częstość występowania cystynozy wśród nowych urodzeń zanotowano wśród Pakistańczyków mieszkających w West Midlands w Wielkiej Brytanii (1:3 600) [10].

Chorobowość dla cystynozy we Francji w 1998 r. została oszacowana na 1,6 na 1 mln populacji [5], natomiast w publikacji Manz 1985 [13] oszacowano chorobowość w Republice Federalnej Niemiec na 1 przypadek na 1,6 mln populacji kraju (bez uwzględnienia populacji Niemieckiej Republiki Demokratycznej). W publikacji Nesterova 2012 [18] autorzy podają, że rozpowszechnienie cystynozy w przybliżeniu wynosi 1:100 000 – 1:200 000. Z tego około 95% chorych ma postać nefropatyczną. Najnowszy raport POLtube (Rejestru Uwarunkowanych Genetycznie Tubulopatii) z maja 2016 r. podaje, że częstość występowania cystynozy w Polsce wynosi 1,7: 1 mln osób, czyli ok. 64 chorych [11].

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów chorych na cystynozę w poszczególnych krajach zidentyfikowanych na podstawie rejestrów i publikacji.

Tabela 2. Liczba pacjentów z cystynozą w poszczególnych krajach

Kraj	Całkowita populacja (2015 r.)	Liczba pacjentów z cystynozą	Źródło
Hiszpania	46 418 269	56*	Ariceta 2015 [3]
Włochy	60 802 085	42*	Mason 2003 [14]
Brazylia	207 847 528	102*	Vaisbich 2010 [31]
USA	321 418 820	500**	Doyle 2015 [9]
Kanada	35 851 774	100**	Nasdaq [17]

* dane rzeczywiste

** oszacowana populacja

Zgodnie z opinią eksperta przedstawioną w Analizie dla produktu leczniczego Cystagon [2], szacowanie prawdopodobnej liczby chorych na cystynozę w Polsce w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z Europy Zachodniej wydaje się prowadzić do zawyżenia wyników. W wyniku historycznych uwarunkowań populacyjnych, takich jak migracje oraz zmiany terytorialne spowodowane przez drugą wojnę światową, doszło do znacznego spadku prawdopodobieństwa wystąpienia lizosomalnych chorób spichrzeniowych (w tym m.in. cystynozy) [23]. Ponadto na świecie występują znaczące różnice w rozpowszechnieniu mutacji genu CTNS i według opinii eksperta w Polsce występuje niższe rozpowszechnienie [2].

Zaprezentowane w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Cystagon, dane NFZ pokazują, że w latach 2009 – 2013 ze świadczeń opieki zdrowotnej w Polsce korzystało od 59 do 30 osób (przy czym 30 pacjentów odnotowano przez 3 kwartały 2013 roku) z rozpoznaniem wg kodu **ICD-10: E72.0**. Z kolei wg opinii konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii dziecięcej – pani prof. Danuty Zwolińskiej wynika, że na wczesnodziecięcą postać cystynozy nefropatycznej choruje ok. 40 – 50 osób [32].

Poniżej przedstawiono dane uzyskane od NFZ na temat liczby pacjentów, u których postawiono rozpoznanie wg kodu **ICD-10: E72.0 „Zaburzenia transportu aminokwasów”** w latach 2012 -2016. Wśród tej liczby pacjentów znajdują się też chorzy na cystynozę, jednak nie jest możliwe dokładne wskazanie liczby osób z rozpoznaniem wg kodu **ICD-10: E72.01 „Cystynozą”,** ponieważ nie jest ono sprawozdawane odrębnie do systemu sprawozdawczo – rozliczeniowego [8].

Tabela 3. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg kodu ICD-10: E72.0 – dane NFZ

Rok	Liczba pacjentów wg identyfikatora
Dane NFZ w oparciu o Analizę Weryfikacyjną dla produktu Cystagon® [32]	
2009	59
2010	47
2011	54
2012	40
2013 (dane obejmują 3 kwartały)	30
Dane otrzymane od NFZ [8]	
2012	78
2013	79
2014	58
2015	55
2016	43

Liczbę pacjentów leczonych w ramach istniejącego do czerwca 2018 roku programu lekowego **B.61 „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)”** zidentyfikowano na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ oraz danych uzyskanych od NFZ:

- 2015 rok leki w programie otrzymywało **3 pacjentów** [28,8],
- 2016 rok – **4 pacjentów** [27,8]
- 2017 rok – **6 pacjentów** [25]
- 2018 (styczeń-czerwiec) – **6 pacjentów** [26].

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi w opracowaniu AOTMiT nr: OT.422.43.2018 [6] aktualnie w Polsce zdiagnozowanych chorych z cystynozą nefropatyczną jest **14 osób** (POLtube):

- 12 z postacią wczesnodziecięcą (3 dzieci w wieku 8, 11 i 12 lat – wszystkie z prawidłową funkcją nerek oraz 9 dorosłych – wszyscy po przeszczepie nerki);
- 2 z postacią młodzieńczą (1 dziecko i 1 dorosły).

1.3.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Cystagon®

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)** [21] populację docelową stanowią chorzy z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej.

Zgodnie z danymi z Uchwał Rady NFZ [27,24], otrzymanych od NFZ [8] do czerwca 2018 roku objętych terapią produktem Cystagon® w ramach programu lekowego **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E72.0)** było **6 osób**. Dodatkowo według konsultanta krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej Pani prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej **tylko 8 osób** kwalifikuje się do terapii cysteaminą doustną (tj. 6 pacjentów wcześniej leczonych w programie lekowym plus dodatkowo 2 osoby) [6].

W oparciu o powyższe dane oraz fakt, iż kryteria kwalifikacji do nowego programu lekowego są tożsame z wcześniejszymi w ramach analizy podstawowej przyjęto liczebność populacji docelowej na poziomie **8 osób w skali roku** (tzn. tylko pacjenci stosujący Cystagon® w ramach wcześniejszego programu lekowego plus dodatkowo 2 osoby wskazane przez prof. Sykut-Cegielską kwalifikujące się do terapii produktem Cystagon® [6]). W ramach scenariuszy skrajnych rozpatrzono odpowiednio maksymalną liczebność populacji docelowej na poziomie **14 osób** (tj. wszyscy aktualnie zdiagnozowani pacjenci z cystynozą nefropatyczną [6]) oraz minimalną na poziomie **6 osób** (tj. tylko wcześniej leczone osoby w programie lekowym dla leku Cystagon zdecydują się na leczenie w nowym programie lekowym).

Tabela 4. Oszacowanie liczebności populacji docelowej pacjentów, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana

Wariant analizy	I rok refundacji	II rok refundacji
Analiza podstawowa	8	8
Scenariusz minimalny	6	6
Scenariusz maksymalny	14	14

1.3.3. Populacja, w której produkt Cystagon® jest obecnie stosowany

Zgodnie z informacją od wnioskodawcy aktualnie 5 pacjentów leczonych jest produktem Cystagon® w ramach *Ratunkowego dostępu do technologii lekových* (RDTL) [20]. Równocześnie brak pacjentów stosujących lek na rynku prywatnym (tj. samodzielnie i/lub poprzez fundacje finansujących leczenie).

1.3.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;
- docelowej, wskazanej we wniosku;
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Tabela 5. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Wariant	Rok 2017 - stan aktualny	I rok refundacji	II rok refundacji
Obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	14	14	14
Docelowa, wskazana we wniosku refundacyjnym	14	14	14
W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	5	–	–

1.4. Udziały w rynku

Aktualnie w Polsce z uwagi na wydanie pozytywnej opinii AOTMiT [20] możliwe jest finansowanie terapii produktem Cystagon w ramach RDTL, stąd w ramach scenariusza istniejącego założono, że wszyscy chorzy (100%) z populacji docelowej otrzymają terapię produktem Cystagon w ramach RDTL.

W scenariuszu „nowym”, zakładającym wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Cystagon® przyjęto, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego zostaną objęci leczeniem już w pierwszym roku horyzontu czasowego analizy. Poniższa tabela przedstawia uwzględnione udziały w rynku produktu leczniczego Cystagon® w scenariuszu „istniejącym” i „nowym”.

Tabela 6. Udziały w rynku produktu leczniczego Cystagon®

Rok	Cystagon® w ramach programu lekowego	Cystagon w ramach RDTL*
Scenariusz „istniejący”		
2020	0%	100%
2021	0%	100%
Scenariusz „nowy”		
2020	100%	0%
2021	100%	0%

1.5. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W modelu BIA 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)** [21].
- Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach RDTL dla produktu Cystagon®

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu.

1.5.1. 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 7. 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 cysteaminę 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.	

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej wyznaczenia kosztu	
	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 [21].	
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 świadczeniobiorcy⁴	0,00 PLN	0,00 PLN
Kwota refundacji NFZ³	434,70 PLN	1 304,10 PLN
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

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

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 [15,25].

Tabela 8. Średni roczny koszt terapii produktem leczniczego Cystagon® na pacjenta w ramach programu lekowego

Opakowanie (EAN)	Obwieszczenia MZ [19]			Dane NFZ za 2017 rok [25,15]	Koszt roczny zużytych opakowań / pacjenta [PLN]*	Średni roczny koszt terapii produktem Cystagon / pacjenta [PLN]**
	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Liczba zużytych opakowań / pacjenta [^]		
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 [25], stąd liczbę zużytych opakowań na pacjenta obliczono, jako iloraz liczby zrefundowanych opakowań leku przez liczbę pacjentów w programie (6 osób) – patrz Tabela 9

* Obliczono, jako iloczyn wysokości limitu finansowania [19] (czwarta kolumna) oraz liczby zrefundowanych opakowań na pacjenta (piąta kolumna)

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

1.5.2. 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 [19].

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 [15,25].

Tabela 9. Średni roczny koszt terapii produktem leczniczego Cystagon® na pacjenta w ramach RDTL

Opakowanie (EAN)	Cena hurtowa – Obwieszczenia MZ [19]	Dane NFZ za 2017 rok [25]		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 [25], 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 [19] (druga kolumna) oraz liczby zrefundowanych opakowań na pacjenta (czwarta kolumna)

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

1.5.3. 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 [34], 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** tożsamy z ryczałtem dla programu **B.61 Leczenia wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** (tj. 4 056 punktów [34]).

1.5.4. 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® [34] (patrz rozdział 1.5.3).

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)** [34], 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 1.5.3).

1.6. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby wykorzystanych opakowań produktu leczniczego Cystagon®.

Tabela 10. Zużycie zasobów: liczba wykorzystanych opakowań produktu Cystagon®

Rok	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica pomiędzy scenariuszami	
	Cystagon, kaps. twarde, 50 mg	Cystagon, kaps. twarde, 150 mg	Cystagon, kaps. twarde, 50 mg	Cystagon, kaps. twarde, 150 mg	Cystagon, kaps. twarde, 50 mg	Cystagon, kaps. twarde, 150 mg
Wariant podstawowy analizy						
2020	8,0	207,8	8,0	207,8	0,0	0,0
2021	8,0	207,8	8,0	207,8	0,0	0,0
Wariant minimalny						
2020	6,0	155,9	6,0	155,9	0,0	0,0
2021	6,0	155,9	6,0	155,9	0,0	0,0
Wariant maksymalny						
2020	14,0	363,7	14,0	363,7	0,0	0,0
2021	14,0	363,7	14,0	363,7	0,0	0,0

1.7. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

1.7.1. Analiza podstawowa

W Tabeli 11 przedstawiono oszacowane koszty z perspektywy płatnika publicznego wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystagon® w leczeniu cystynozą nefropatycznej [21].

Tabela 11. Wpływ refundacji preparatu Cystagon® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej

Rok	Liczba pacjentów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
		łącznie koszty [PLN]	W tym koszt refundacji produktu Cystagon® [PLN]	łącznie koszty [PLN]	W tym koszt refundacji produktu Cystagon® [PLN]	
Wyniki bez uwzględnienia RSS						
2020	8	340 155	275 259	306 921	274 473	-33 234
2021	8	340 155	275 259	306 921	274 473	-33 234

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystagon® w ramach nowego programu lekowego **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** [21] roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) na uwzględnione w analizie leki zmniejszyłyby się o **33 234 PLN** w skali roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego (tj. finansowanie produktu Cystagon® w ramach RDTL).

Aktualnie (stan na grudzień 2018 roku) wydano **5 zgód** na refundację produktu Cystagon w ramach RDTL, co przekłada się na wydatek rzędu około 172 tys. PLN w skali roku (leczenie tylko 5 osób przez cały rok). W przypadku włączenia kolejnych pacjentów do leczenia w ramach RDTL koszt może się zwiększyć.

1.7.2. Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowych zmiennych w modelu na wyniki analizy:

- **Scenariusz minimalny** – przyjęto minimalną liczebność populacji docelowej (**6 osób** w skali roku), opisaną w rozdziale 1.3.2 oraz minimalny koszt diagnostyki w ramach RDTL tożsamy z istniejącym

do czerwca 2018 roku ryczałtem rocznym w programie lekowym dla produktu Cystagon® (patrz rozdział 1.5.4)

- **Scenariusz maksymalny** - przyjęto maksymalną liczebność populacji docelowej (**14 osób** w skali roku) wyznaczoną w oparciu o dane NFZ oraz odpowiedzi ekspertów klinicznych – patrz rozdział 1.3.2.

Tabela 12. Założenia przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych

Wariant analizy	I rok refundacji	II rok refundacji
Analiza podstawowa	8	8
Scenariusz minimalny	6	6
Scenariusz maksymalny	14	14

Tabela 13 przedstawia wyniki analizy scenariuszy skrajnych z perspektywy płatnika publicznego w poszczególnych wariantach.

Tabela 13. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Rok	Liczba pacjentów	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
		Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Cystagon® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Cystagon® [PLN]	
Analiza podstawowa						
2020	8	340 155	275 259	306 921	274 473	-33 234
2021	8	340 155	275 259	306 921	274 473	-33 234
Scenariusz minimalny						
2020	6	230 780	206 444	230 191	205 855	-590
2021	6	230 780	206 444	230 191	205 855	-590
Scenariusz maksymalny						
2020	14	595 272	481 704	537 112	480 328	-58 160
2021	14	595 272	481 704	537 112	480 328	-58 160

Dla założeń przyjętych w scenariuszach skrajnych w wyniku wprowadzenia refundacji preparatu Cystagon® całkowite inkrementalne oszczędności płatnika w porównaniu do oszczędności inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej ulegną zmniejszeniu w scenariuszu minimalnym oraz nieznacznemu zwiększeniu w scenariuszu maksymalnym.

1.8. Ograniczenia i dyskusja

W analizie wpływu na budżet, wydatki płatnika publicznego w analizie podstawowej oszacowano dla populacji pacjentów spełniających **kryteria kwalifikacji** do proponowanego programu lekowego **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** [21], które są tożsame z kryteriami dla istniejącego do czerwca 2018 roku [19] programu lekowego **B.61**.

Liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie **8 osób w skali roku** w oparciu o dane NFZ o chorych leczonych w programie lekowym dla produktu Cystagon (6 osób w okresie styczeń 2017 – czerwiec 2018 roku) plus dodatkowo 2 osoby wskazane przez prof. Sykut-Cegielską kwalifikujące się do terapii cysteamina doustną [46].

Przyjęcie takiego założenia dotyczącego oszacowania populacji wydaje się rozwiązaniem optymalnym, gdyż trudno w sposób wiarygodny określić ile spośród pozostałych osób dotychczas nieleczonych w programie dla produktu Cystagon, zdecydowałoby się na włączenie do nowego programu. Równocześnie w ramach analizy wrażliwości rozpatrzono warianty skrajne uwzględniające odpowiednio minimalną oraz maksymalną liczebność populacji docelowej:

- **6 osób** tj. tylko wcześniej leczone osoby w programie lekowym dla leku Cystagon zdecydują się na leczenie w nowym programie lekowym;
- **14 osób** tj. wszyscy aktualnie zdiagnozowani pacjenci z cystynozą nefropatyczną [6].

1.9. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Cystagon® w ramach nowej grupy limitowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Wprowadzenie rozważanej technologii nie będzie wymagało przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i nie wpłynie na związane z tym koszty. Jakość wyników uzyskiwanych przy zastosowaniu leczenia z wykorzystaniem preparatu Cystagon® nie będzie zależać od doświadczenia wykonawców oraz ośrodka go stosującego.

1.9.1. Aspekty społeczne i etyczne

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)** [21] populację docelową stanowią chorzy z wczesnodziecięcą postacią cystynozą nefropatyczną.

Cystynozą jest chorobą rzadką, uwarunkowaną genetycznie, o przebiegu ciężkim i przewlekłym, w większości dotyczących dzieci. Należy ona do grupy zaburzeń znanych, jako wrodzone błędy metabolizmu. W cystynozie występuje nieprawidłowy metabolizm cystyny, gdzie system transportujący cystynę poza lizosomy jest zaburzony, co prowadzi do gromadzenia się cystyny w komórkach [33]. Kryształki cystyny mogą się gromadzić i uszkadzać czynności różnych tkanek i narządów, takich jak m.in. nerki, mózg, oczy.

Tabela 14. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	Pozytywny poprzez znaczące zwiększenie mobilności i samodzielności chorych
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane lub dyskryminowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Finansowanie zapewni równy dostęp do świadczeń populacji spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób / korzyść mała, ale powszechna	Korzyść duża dla wąskiej grupy osób
Technologia, jako odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia albo dostęp do leczenia jest ograniczony	Tak, obecnie brak jest innych technologii lekowej dla pacjentów z cystynozą
Powodowanie problemów społecznych	Nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie możliwości terapii refundowanym produktem leczniczym Cystagon® zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej
Groźba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	Brak
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	Pozytywny wpływ: poprawa jakości życia poprzez ograniczenie komplikacji nerkowych u pacjentów z cystynozą
Wywoływanie ponadprzeciętnego lęku	Nie wywołuje lęku

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Powodowanie dylematów moralnych	Proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	Refundacja nie stwarza potrzeby dokonania zmian w prawie/przepisach, z wyjątkiem niewielkiej modyfikacji aktualnego programu lekowego
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Refundacja nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka
Konieczność szczególnego informowania pacjenta/opiekuna	Stosowanie technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta bądź opiekuna – analogicznie jak w ramach wcześniejszego programu lekowego <i>B.61 Leczenia wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)</i>
Potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych	Nie dotyczy
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie	Nie dotyczy

1.10. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Cystagon® przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla dwuletniego horzontu czasowego (lata 2020-2021).

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze sytuacyjne: „istniejący” tj. refundacja produktu Cystagon® w ramach RDTL i „nowy” po wprowadzeniu refundacji preparatu Cystagon® w ramach programu lekowego.

Wyniki analizy BIA – wariant podstawowy

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystagon® w ramach nowego programu lekowego *Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)* [21] roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) na uwzględnione w analizie leki **zmniejszyłyby się o 33 234 PLN** w skali roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego (tj. finansowanie produktu Cystagon® w ramach RDTL).

Szacowane zmiany wydatków wynikających z wprowadzenia refundacji preparatu Cystagon® przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli (Tabela 15), ułatwiającej porównanie wyników analizy podstawowej w poszczególnych scenariuszach.

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach

Rok	Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
I rok	-33 234	-590	-58 160
II rok	-33 234	-590	-58 160

1.11. Wnioski końcowe

Terapia produktem Cystagon® w sposób istotny zmniejsza nasilenie objawów chorobowych, w szczególności ogranicza konieczność leczenia nerkozastępczego, co skutkuje znaczącą poprawą jakości życia pacjentów.

2. 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. Analiza ekonomiczna cysteaminy (preparat Cystagon®) w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesno-dziecięcą. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/349/AW/349_AW_4351_10_Cystagon_cystynozna_nefropatyczna_AE_i_BIA_20140217.pdf [data dostępu: 24.03.2017]
3. Ariceta G, Lara E, Camacho JA, et al. Cysteamine (Cystagon®) adherence in patients with cystinosis in Spain: successful in children and a challenge in adolescents and adults. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015;30:475-480.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Cystagon® http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003769/WC500221981.pdf
5. 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*
6. Cystagon (merkaptamina) we wskazaniu: cystynozą nefropatyczną (ICD-10: E72.0), AOTMiT Nr: 07.422.43.2018
7. Cystagon: EPAR – Summary for the public, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000125/WC500037758.pdf [data dostępu: 24.01.2017]
8. Dane otrzymane od Narodowego Funduszu Zdrowia, Centrala w Warszawie, Departament Gospodarki Lekami. 08 marca 2017 r.
9. Doyle M, Werner-Lin A. That eagle covering me: transitioning and connected autonomy for emerging adults with cystinosis. *Pediatric Nephrology* 2015;30:281-291.
10. Elmonem M. A. et al. Cystinosis: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2016, 11: 47
11. Genetycznie uwarunkowane tubulopatie w Polsce – dane z rejestru POLtube. Konferencja PTNefDz Toruń 12-14 maja 2016. <http://ptnfd.org/wp-content/uploads/2014/09/POLtube-raport-maj-2016.pdf> [data dostępu: 25.01.2017]
12. Główny Urząd Statystyczny, Prognoza ludności na lata 2014-2050. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html> [data dostępu: 26.01.2017]
13. 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.
14. Mason S, Pepe G, Dall'Amico R, et al. Mutational spectrum of the CTNS gene in Italy. *European journal of human genetics* 2003;11:503-508.
15. 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]
16. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [data dostępu: 23.03.2017 r.]
17. Nasdaq Globenewswire. Raptor's PROCYSBI® New Drug Submission Accepted by Health Canada with Priority Review <https://globenewswire.com/news-release/2016/03/21/821869/0/en/Raptor-s-PROCYSBI-New-Drug-Submission-Accepted-by-Health-Canada-with-Priority-Review.html> [data dostępu: 23.03.2017]
18. Nesterova G., Gahl W. A., Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 2013, 28 (1): 51-59
19. 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
20. 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: cystynozą nefropatyczną (ICD-10: E72.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
21. Projekt programu lekowego „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)” – zgodny z wcześniej obowiązującym (do 31 maja 2018 roku)
22. 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.
23. 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.

24. Uchwała Nr 18/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 r.
25. 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.
26. Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r.
27. Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r.
28. Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r.
29. 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.).
30. 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
31. Vaisbich M.H., Koch V.H., Report of Brazilian Multicenter Study on Nephropathic Cystinosis. Nephron Clin Pract 2010; 114: c12 - c18
32. Wniosek o objęcie refundacją leku Cystagon (dwuwinian cysteaminy) we wskazaniu: leczenie cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-DS.-4351-10/2013
33. Zachwieja J. Cystynoza – choroba sieroca. Współczesne poglądy na patogenezę i możliwości leczenia. Przegląd Lekarski 2006, 63, Suplement 3, 29-31
34. Zarządzenie nr 114/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia z dnia 20 listopada 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (z późn. zm.)
35. Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późn. zm.)

3. SPIS TABEL

Tabela 1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach	5
Tabela 2. Liczba pacjentów z cystynozą w poszczególnych krajach.....	9
Tabela 3. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg kodu ICD-10: E72.0 – dane NFZ.....	10
Tabela 4. Oszacowanie liczebności populacji docelowej pacjentów, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana.....	11
Tabela 5. Zestawienie oszacowań liczebności populacji.....	11
Tabela 6. Udziały w rynku produktu leczniczego Cystagon®	12
Tabela 7. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie produktu leczniczego Cystadrops®	12
Tabela 8. Średni roczny koszt terapii produktem leczniczego Cystagon® na pacjenta w ramach programu lekowego	13
Tabela 9. Średni roczny koszt terapii produktem leczniczego Cystagon® na pacjenta w ramach RDTL	14
Tabela 10. Zużycie zasobów: liczba wykorzystanych opakowań produktu Cystagon®	15
Tabela 11. Wpływ refundacji preparatu Cystagon® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej	15
Tabela 12. Założenia przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych	16
Tabela 13. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych	16
Tabela 14. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych	17
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach	18