

Uzupełnienie analityków Instytutu  
Arcana do raportu HTA dla  
produktu leczniczego Cystagon  
(cysteamina) w odpowiedzi na  
uwagi AOTMiT zawarte w piśmie  
OT.4331.50.2020.AKJ.3

Instytut Arcana a Certara Company  
ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków  
Tel/Fax. +48 12 26 36 038  
www.inar.pl

Kraków, styczeń 2021 r.

## Uwagi zawarte w piśmie OT.4331.50.2020.AKJ.3 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

### Ad. I.1

#### **UWAGA AOTMiT:**

*„Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Analizy przedłożone wraz z wnioskiem były aktualne na dzień złożenia wniosku. Niemniej informacje o kosztach związanych z prowadzeniem programu zostały zaczerpnięte z Zarządzenia NFZ z 2017 r. Biorąc pod uwagę zmiany w zakresie wartości punktowej poszczególnych świadczeń realizowanych w ramach programów lekowych na przestrzeni lat, zasadnym jest przedstawienie oszacowań uwzględniających zmianę kosztu rocznego ryczałtu w programie, chociażby w ramach analizy wrażliwości (§ 5 ust. 9 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).”*

#### **ODPOWIEDŹ INAR:**

W modelu ekonomicznym jak i BIA istnieje możliwość dowolnej modyfikacji przyjętych wartości wejściowych, w szczególności kosztu rocznego ryczałtu w proponowanym programie lekowym. Przeprowadzona na potrzeby niniejszego uzupełnienia analiza wrażliwości badająca zmianę wyceny ryczałtu rocznego wykazała brak wpływu na wnioskowanie tj. nadal występują zauważalne oszczędności płatnika publicznego.

### Ad. I.2

#### **UWAGA AOTMiT:**

*„Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wnioskodawca nie przedstawił Analizy problemu decyzyjnego, z której jasno wynikałoby, jakie technologie medyczne zostały wybrane jako komparatory dla wnioskowanej technologii. W Analizie klinicznej wskazano natomiast, iż zgodnie z opinią eksperta medycznego cysteamina jest jedyną substancją stosowaną w leczeniu pacjentów z cystynozą nefropatyczną i nie istnieje żadna alternatywna terapia, która mogłaby stanowić opcjonalny sposób postępowania z chorymi i umożliwiłaby porównanie efektów zdrowotnych w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa leku. Natomiast w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet wnioskodawcy jako komparator dla analizowanej technologii dostępnej w ramach programu lekowego przyjęto Cystagon stosowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).*

*Należy podkreślić, iż ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest indywidualnym postępowaniem dotyczącym sfinansowania leku ze środków publicznych dla konkretnego pacjenta, refundacja zaś jest rozwiązaniem systemowym dla określonej populacji. Jednocześnie z analiz wnioskodawcy wynika, iż w ramach RDTL Cystagon otrzymuje 5 pacjentów, natomiast do programu ma kwalifikować się 8 chorych. Z powyższego wynika, iż część populacji w chwili obecnej nie jest leczona, tym samym zasadnym jest uwzględnienie jako komparatora we wszystkich przekazanych analizach najlepszego leczenia wspomagającego.”*

#### **ODPOWIEDŹ INAR:**

W analizie wpływu na budżet płatnika publicznego (marzec 2019) przedstawiono stan faktyczny w zakresie liczby włączonych do leczenia produktem Cystagon w ramach RDTL: **tj. 5 pacjentów (marzec 2019).**

Aktualnie (**styczeń 2021**) spośród wszystkich dotychczas zdiagnozowanych **12 pacjentów** z cystynozą nefropatyczną w Polsce: **leczonych jest dokładnie 10 osób**, jedna osoba zmarła, natomiast **kolejna pacjentka odmawia leczenia aktywnego** zarówno rozważanym produktem, jak i lekami immunosupresyjnymi (wykonano przeszczep nerki u wskazanej pacjentki).

W oparciu o powyższe informacje **zaprezentowane podejście w raporcie HTA jest właściwe**: tj. wszyscy pacjenci z populacji docelowej spełniający kryteria kwalifikacji do programu i **zgłaszający chęć otrzymania aktywnego leczenia** produktem Cystagon w ramach RDTL uzyskali taką możliwość.

Podsumowując sugestia AOTMiT dotycząca konieczności rozważenia dodatkowego komparatora (najlepszego leczenia wspomagającego) wydaje się być niezasadna w świetle zaprezentowanych powyżej informacji.

Ponadto w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego złożonej przez Wnioskodawcę wykazano, że dla cysteaminy, jako formy leczenia przyczynowego pacjentów z cystynozą nefropatyczną nie istnieje aktywna terapia z użyciem innego leku, która stanowiłaby opcjonalny sposób postępowania i pozwoliłaby na porównanie efektów zdrowotnych w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa. Dodatkowo, powołując się na doniesienia naukowe, **w chwili obecnej leczenie cysteamina pozostaje jedyną dostępną opcją terapii.**

Należy podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych, do których należy cysteamina jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków, które mogłyby stanowić alternatywę dla ocenianej interwencji oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych o wysokiej wiarygodności, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków sierocych podlegają nie tylko ocenom ekonomicznym, ale również ocenom etycznym.

W oparciu o przeanalizowane informacje na temat specyfiki choroby, standardy leczenia cystynozy, jak również opinię eksperta, istniejąca praktyka w leczeniu cystynozy nefropatycznej opiera się na postępowaniu zachowawczym oraz objawowym wraz z leczeniem aktywnym cysteamina doustną.

## **Ad. II.1 Analiza kliniczna**

### **UWAGA AOTMiT:**

*AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).*

*AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W dokumentacji dołączonej do wniosku nie przedstawiano Analizy problemu decyzyjnego. Jednocześnie, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT raport oceny technologii medycznej powinien oprócz analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i wpływu na budżet uwzględniać także analizę problemu decyzyjnego zawierającą m.in. opis problemu zdrowotnego, opis ocenianej interwencji i komparatorów oraz opis aktualnej praktyki medycznej oparty o przegląd wytycznych klinicznych. Elementem analizy powinna być również informacja na temat wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu Cystagon.*

### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Należy podkreślić, iż opis problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji został przedstawiony w Analizie Problemu Decyzyjnego dołączonej przez Wnioskodawcę do *dossier* refundacyjnego. Również informacje dotyczące opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania dotyczące zostały uwzględnione

w Analizie Problemu Decyzyjnego. W ramach przedłożonej Analizy Problemu Decyzyjnego przeanalizowano wszystkie niezbędne obszary (m.in. opis problemu zdrowotnego, wybór populacji docelowej, zalecenia i wytyczne postępowania, wybór komparatora, rekomendacje refundacyjne dla leku Cystagon).

Wymagany dokument (Analiza Problemu Decyzyjnego) zostanie ponownie dołączony przez Wnioskodawcę do uzupełnienia analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Cystagon (cysteamina) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT.

### **Ad. II.3 Analiza kliniczna**

#### **UWAGA AOTMiT:**

*Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien spełniać kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W kryteriach włączenia do przeglądu w interwencji wskazano, iż wyszukiwano badań dotyczących stosowania cysteaminy w trzech postaciach chemicznych: dwuwinianu merkaptaminy, chlorowodoru cysteaminy i fosfocysteaminy podawanych doustnie w czterech dobowych dawkach. Tym samym należy podkreślić, iż interwencja zdefiniowana w kryteriach selekcji nie jest w pełni zgodna z charakterystyką wnioskowanego produktu – substancję czynną produktu Cystagon stanowi dwuwinian merkaptaminy. Wnioskodawca wskazał wprawdzie w początkowym rozdziale, iż substancje te są biorównoważne, nie przedstawiono jednak żadnych dowodów potwierdzających tę tezę.*

#### **ODPOWIEDŹ INAR:**

W ramach Analizy Problemu Decyzyjnego złożonej przez Wnioskodawcę wykazano, że dwuwinian merkaptaminy jest biorównoważny w stosunku do chlorowodoru cysteaminy oraz fosfocysteaminy. W powyższym dokumencie (APD) zidentyfikowane zostało badanie *Tenneze 1999* [8], w którym porównywano trzy substancje chemiczne (dwuwinian merkaptaminy, chlorowodorek cysteaminy oraz fosfocysteaminę) w celu wykazania biorównoważności tych leków. Do badania włączono 18 zdrowych mężczyzn, którym w/w substancje podawano w pojedynczej dawce. Wyniki analizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic w biodostępności omawianych substancji chemicznych w obszarze znajdującym się pod krzywą AUC. W związku z tym możemy wnioskować, że dwuwinian cysteaminy jest biorównoważny w stosunku do chlorowodoru cysteaminy oraz fosfocysteaminy.

### **Ad. II.2 Analiza kliniczna**

#### **UWAGA AOTMiT:**

*Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania (§4 ust. 3 pkt 5 lit. b Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W tabelarycznej charakterystyce wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej nie przedstawiono kryteriów selekcji pacjentów do badania, a jedynie charakterystykę włączonych pacjentów.*

#### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Poniżej zaprezentowano uzupełnienie w zakresie zestawienia kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badań włączonych do analizy głównej (*Clark 1999, Gahl 1987, Markello 1993, Theodoropoulos 1993, Kimonis 1995, van't Hoff 1995, Gahl 2007, Vaisbich 2010, Greco 2010, Brodin-Sartorius 2011*).

**Tabela 1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań (Clark 1999, Gahl 1987, Markello 1993, Theodoropoulos 1993, Kimonis 1995, van't Hoff 1995, Gahl 2007, Vaisbich 2010, Greco 2010, Brodin-Sartorius 2011)**

Badanie	Kryteria selekcji
<b>Clark 1999</b>	Dzieci z cystynozą nefropatyczną (brak szczegółowych danych, badanie dostępne w postaci abstraktu).
<b>Gahl 1987</b>	<p>Do badania włączono dzieci, u których cystynozą została wcześniej lub nowo zdiagnozowana wśród dzieci leczonych w trzech ośrodkach koordynujących, gdzie mierzono cystynę w leukocytach. Średni poziom cystyny w leukocytach oznaczony u wszystkich pacjentów wyniósł 9,3 nmol połowicznej cystyny /mg białka (norma &lt; 0,2).</p> <p>Z badania wykluczono pacjentów, u których poziom kreatyniny w surowicy w momencie kwalifikacji do eksperymentu był wyższy niż 4 mg/dl oraz tych, którzy podczas trwania eksperymentu zostali poddani tylko jednemu badaniu kontrolnemu. Pacjentów, którzy wymagali hemodializy lub transplantacji, nie tolerowali cysteaminy albo naruszali protokół wycofano badania.</p>
<b>Markello 1993</b>	<p>Do próby <i>Markello 1993</i> włączono 76 dzieci z cystynozą nefropatyczną, u których oceniono 24-godzinny klirens kreatyniny co najmniej dwukrotnie w latach od 1960 do 1992 w Narodowym Instytucie Zdrowia (NIH, ang. <i>National Institutes of Health</i>).</p> <p>Dzieci, u których pomiaru stężenia kreatyniny nie wykonano przynajmniej dwa razy, wykluczono z badania. Pacjentów zdiagnozowano na podstawie poziomu cystyny w komórkach pobranych metodą biopsji tkanek, występowania kryształków cystyny w rogówce oka (przy użyciu lampy szczelinowej) lub poziomu cystyny w leukocytach. W przypadku, gdy pacjent był nieletni członkowie rodziny wyrażali pisemną zgodę na ich udział w badaniu. Wizyty w ośrodku, w którym dzieci były leczone, odbywały się co 4-6 miesięcy.</p>
<b>Theodoropoulos 1993</b>	Do badania <i>Theodoropoulos 1993</i> zakwalifikowano dorosłych pacjentów z cystynozą nefropatyczną, po przeszczepie nerki. Pacjenci włączani do badania byli diagnozowani na podstawie poziomu cystyny w leukocytach, występowania kryształków cystyny w rogówce lub biopsji. Wszyscy chorzy zostali skierowani z Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH, ang. <i>National Institutes of Health</i> ). Pacjenci musieli wyrazić świadomą zgodę na udział w badaniu.
<b>Kimonis 1995</b>	<p>Do badania <i>Kimonis 1995</i> włączono 101 pacjentów z cystynozą w wieku od 7 miesięcy do 36 lat. Dane na temat pacjentów zostały zebrane z protokołów NICHHD (<i>National Institute of Child Health and Human Development's</i>), które obejmowały okres między 1978 a 1994 rokiem. Diagnoza została postawiona na podstawie typowych objawów klinicznych oraz na podstawie podwyższonego poziomu cystyny w leukocytach (3-23 połowicznej cystyny /mg białka (norma &lt; 0,2)).</p> <p>Pacjentów przydzielono do trzech grup: grupa A-pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą przed 2 r.ż. Z poziomem cystyny w leukocytach &lt;2 nmol połowicznej cystyny/mg białka (N=28); grupa B - pacjenci rozpoczynający leczenie pomiędzy 2 a 5 r.ż. lub zaczynający terapię cysteaminą wcześniej, przy niewystarczającym stosowaniu się do zaleceń leczenia (brak <i>compliance</i>) z poziomem cysteaminy &gt;2 nmol połowicznej cystyny /mg białka (N=26), grupa C - pacjenci rozpoczynający leczenie cysteaminą po 5 r.ż (N=47).</p>
<b>van't Hoff 1995</b>	<p>Do badania <i>van't Hoff 1995</i> włączono 59 pacjentów z cystynozą nefropatyczną, którzy otrzymywali cysteaminę/fosfocysteaminę w Wielkiej Brytanii oraz Irlandii w latach 1978-1990.</p> <p>Chorzy zostali przydzieleni do dwóch grup: pacjenci bez przeszczepu nerki (grupa A) oraz pacjenci po przeszczepie nerki (grupa B).</p>
<b>Gahl 2007</b>	Do badania <i>Gahl 2007</i> włączano pacjentów z klasyczną cystynozą nefropatyczną w wieku co najmniej 18 lat, którzy zostali przyjęci do <i>NIH Clinical Center</i> w okresie pomiędzy 1985 r. (styczeń) a 2006 r. (maj).

Badanie	Kryteria selekcji
	<p>Z badania wykluczono pacjentów, którzy zgłosili się wyłącznie do oceny okulistycznej oraz pacjentów z pośrednią lub ocną cystynozą.</p> <p>Ze względu na czas trwania leczenia cysteaminą chorych przydzielono do dwóch grup: pacjenci leczeni <math>\geq 8</math> lat oraz pacjenci leczeni <math>&lt; 8</math> lat. Choroba była diagnozowana na podstawie występowania kryształków cystyny w rogówce oraz stężenia cystyny w leukocytach większego niż 3 nmol połowicznej cystyny /mg białka. Zmniejszenie cystyny było wyrażone poziomem cystyny w leukocytach poniżej 2,5 nmol połowicznej cystyny /mg białka po 5 do 6 godzin po otrzymaniu doustnie cysteaminy.</p>
<b>Vaisbich 2010</b>	<p>Rekrutacja pacjentów do badania odbywała się na podstawie wyrażenia świadomej zgody oraz była wspierana przez Brazylijskie Towarzystwo Nefrologii poprzez utworzenie strony elektronicznej i poprzez udział w spotkaniach medycznych i publikacjach w czasopismach medycznych. Do badania <i>Vaisbich 2010</i> włączono 102 pacjentów, u których po roku 1999 zdiagnozowano cystynozę nefropatyczną. Pacjentów przydzielono do trzech grup: grupa I – wszyscy pacjenci (n=102), grupa II – pacjenci, którzy rozpoczęli terapię cysteaminą w wieku poniżej 2 roku życia (n=20), grupa III – grupa historyczna; pacjenci, którzy nie byli leczeni cysteaminą przed rokiem 1998 (n=18) (wszyscy pacjenci z tej grupy zostali włączeni do grupy I).</p>
<b>Greco 2010</b>	<p>Do badania <i>Greco 2010</i> włączono 23 pacjentów z cystynozą nefropatyczną, którzy byli leczeni w ośrodku przez co najmniej 5 lat. Diagnoza była oparta na podstawie podwyższonego poziomu cystyny wewnątrzleukocytowej i testów genetycznych (z wyjątkiem jednego pacjenta).</p>
<b>Brodin-Sartorius 2011</b>	<p>Do badania <i>Brodin-Sartorius 2011</i> włączano dorosłych pacjentów, w wieku co najmniej 15 lat, z cystynozą nefropatyczną zdiagnozowaną pomiędzy 1961 a 1995 rokiem we Francji.</p>

#### **Ad. II.4 Analiza kliniczna**

##### **UWAGA AOTMiT:**

*Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§4 ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W tabelarycznej charakterystyce badań nie zamieszczono informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania. Informacja ta została wskazana jedynie w przypadku badań, w których utrata pacjentów z badania była analizowana jako punkt końcowy.*

##### **ODPOWIEDŹ INAR:**

W poniższej tabeli zaprezentowano dane na temat utraty pacjentów z badań włączonych do analizy głównej (Clark 1999, Gahl 1987, Markello 1993, Theodoropoulos 1993, Kimonis 1995, van't Hoff 1995, Gahl 2007, Vaisbich 2010, Greco 2010, Brodin-Sartorius 2011).

**Tabela 2. Utrata pacjentów z badania (Clark 1999, Gahl 1987, Markello 1993, Theodoropoulos 1993, Kimonis 1995, van't Hoff 1995, Gahl 2007, Vaisbich 2010, Greco 2010, Brodin-Sartorius 2011)**

Badanie	Utrata pacjentów z badania
<b>Clark 1999</b>	Brak danych (badanie dostępne w postaci abstraktu)
<b>Gahl 1987</b>	Po średnio 19 miesiącach terapii z badania wycofało się 13 z 93 (14%) pacjentów leczonych cysteaminą. Głównym powodem rezygnacji był brak <i>compliance</i> spowodowany nietolerancją leku. 11 pacjentów (12%) z tej grupy zrezygnowało z udziału w badaniu po średnio 22

Badanie	Utrata pacjentów z badania
	miesiącach z powodu uszkodzenia nerek. W grupie kontrolnej po średnio 18 miesiącach terapii z powodu braku <i>compliance</i> wycofało się 2 z 55 (4%) pacjentów, a kolejnych 9 (16%) utracono po upływie średnio 17 miesięcy z powodu ich śmierci lub zaistniałej konieczności hemodializowania.
<b>Markello 1993</b>	Brak danych
<b>Theodoropoulos 1993</b>	18 pacjentów, nieuwzględnionych w charakterystyce wyjściowej pacjentów (pacjenci z numerem od 1 do 25) podjęto terapię cysteaminą, lecz każdy z nich brał lek rzadziej niż cztery razy na dzień lub krócej niż 1 rok. Niestosowanie się do zaleceń leczenia (brak <i>compliance</i> ) mogło być przyczyną działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia (senność, wymioty, nieprzyjemny zapach) lub rezygnacją z leczenia z innych powodów. Siedmiu pacjentów odmówiło leczenia cysteaminą.
<b>Kimonis 1995</b>	Brak danych
<b>van't Hoff 1995</b>	Pod koniec okresu badania 46 (78%) pacjentów kontynuowało leczenie cysteaminą.
<b>Gahl 2007</b>	Brak danych
<b>Vaisbich 2010</b>	Brak danych
<b>Greco 2010</b>	Brak danych
<b>Brodin-Sartorius 2011</b>	Brak danych

#### **Ad. II.5 Analiza kliniczna**

##### **UWAGA AOTMiT:**

*Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia w każdym przypadku wskazania źródeł finansowania badania (§4 ust. 3 pkt 5 lit. h Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W tabelarycznej charakterystyce opisów przypadków nie odniesiono się do kwestii finansowania badań.*

##### **ODPOWIEDŹ INAR:**

W ramach przedłożonej Analizy Klinicznej przedstawione zostały informacje odnośnie sponsorów badania (AKL, rozdział 3.2).

Dodatkowo poniżej zaprezentowano tabelaryczne zestawienie źródeł finansowania badań włączonych do analizy głównej (*Clark 1999, Gahl 1987, Markello 1993, Theodoropoulos 1993, Kimonis 1995, van't Hoff 1995, Gahl 2007, Vaisbich 2010, Greco 2010, Brodin-Sartorius 2011*).

**Tabela 3. Źródła finansowania badań (*Clark 1999, Gahl 1987, Markello 1993, Theodoropoulos 1993, Kimonis 1995, van't Hoff 1995, Gahl 2007, Vaisbich 2010, Greco 2010, Brodin-Sartorius 2011*)**

Badanie	Źródła finansowania
<b>Clark 1999</b>	Brak danych (badanie dostępne w postaci abstraktu)

Badanie	Źródła finansowania
<b>Gahl 1987</b>	W oparciu o następujące granty: <i>March of Dimens-Birth Defects Foundation, National Institute for Orphan Drugs, Generic Pharmaceutical Industry Association for Orphan Drugs, General Clinical Research Centre Grants</i>
<b>Markello 1993</b>	Brak danych
<b>Theodoropoulos 1993</b>	Brak danych
<b>Kimonis 1995</b>	Brak danych
<b>van't Hoff 1995</b>	<i>Children Nationwide Medical Research whilst At Guy's Hospital, Kidney Research Aid Fund at the Institute of Child Health</i>
<b>Gahl 2007</b>	W oparciu o następujące granty: <i>The Intramural Research Programs of th National Human Genome Research Institute, The National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health.</i> Brak finansowania zewnętrznego
<b>Vaisbich 2010</b>	Brak finansowania zewnętrznego
<b>Greco 2010</b>	Brak danych
<b>Brodin-Sartorius 2011</b>	Niejasne (wsparcie od <i>Orphan Europe</i> )

#### **Ad. III.1**

##### **UWAGA AOTMiT:**

*„Analiza podstawowa zawiera błędne zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust.2 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej wnioskodawcy w ramieniu technologii wnioskowanej i komparatora obok dawki wnioskowanego produktu wynoszącej 150 mg przedstawiono koszty produktu Cystagon w dawce 50 mg. Należy podkreślić, iż prezentacja leku w dawce 50 mg nie została ujęta w złożonym wniosku, stąd nie może być przedstawiona w analizach jako element terapii wnioskowanej. Jednocześnie należy zauważyć, iż wniosek z 2018 r. dotyczący stosowania produktu Cystagon w analizowanym wskazaniu w ramach RDTL również obejmował jedynie dawkę 150 mg, więc uwzględnienie kosztów innej prezentacji leku nie znajduje uzasadnienia. W związku z powyższym niespełnione są pozostałe przepisy Rozporządzenia, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 6, § 5 ust. 3, § 5 ust. 4, § 6 ust. 1 pkt 3, § 6 ust. 1 pkt 4, § 6 ust. 1 pkt 5, § 6 ust. 1 pkt 6, § 6 ust. 1 pkt 7.*

*Dodatkowo w analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.”*

##### **ODPOWIEDŹ INAR:**

W modelu ekonomicznym jak i BIA istnieje możliwość dowolnej modyfikacji przyjętych wartości wejściowych, w szczególności zrezygnowane z kosztu produktu Cystagon w dawce 50 mg.

W rozdziale 1.3 w załączniku do niniejszych uzupełnień, zaprezentowano wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu tylko dawki 150 mg. Szczegółowe obliczenia zaprezentowano w zaktualizowanym modelu CMA/BIA dołączonym do niniejszego uzupełnienia (*HE\_Cystagon\_27012021.xlsx*).



Zgodnie z aktualną rekomendacją NFZ w zakresie programów lekowych<sup>1</sup>, m.in:

- Dopuszczono wydawanie leków pacjentom **na okres 6-miesięcznej terapii**, na podstawie indywidualnej oceny lekarza prowadzącego leczenie
- Ograniczenie wizyt ambulatoryjnych do niezbędnego minimum (ewentualnie konsultacja telefoniczna)

**vs konieczność minimum raz na 3 miesiące uzyskania zgody na kontynuację leczenia w ramach RDTL** (oznaczająca dodatkowe wizyty ambulatoryjne w celu wydania leku w RDTL, jak i przeprowadzenia niezbędnych konsultacji)

potencjalne oszczędności w przypadku wprowadzenia programu lekowego mogłyby być jeszcze wyższe. Tym samym uwzględnienie dodatkowych kosztów wizyt ambulatoryjnych po stronie interwencji, jak i komparatora nie wpływa na wnioskowanie, stąd zdecydowano się na odstąpienie od wprowadzenia proponowanych przez Agencję modyfikacji.

#### **Ad. IV.1**

##### **UWAGA AOTMiT:**

*„Nie przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero (§ 5 ust. 4 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W ramach analizy wykonano analizę minimalizacji kosztów, nie oszacowano jednak ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania komparatora. Dodatkowo w analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.”*

##### **ODPOWIEDŹ INAR:**

W modelu ekonomicznym jak i BIA istnieje możliwość dowolnej modyfikacji przyjętych wartości wejściowych, w szczególności wyznaczenia wskazanej ceny zbytu netto produktu Cystagon (patrz rozdział 1.3) oraz uwzględnienia kosztów wizyt ambulatoryjnych.

Niemniej z uwagi na fakt aktualnej rekomendacji NFZ w zakresie programów lekowych, m.in:

- Dopuszczono wydawanie leków pacjentom **na okres 6-miesięcznej terapii**, na podstawie indywidualnej oceny lekarza prowadzącego leczenie
- Ograniczenie wizyt ambulatoryjnych do niezbędnego minimum (ewentualnie konsultacja telefoniczna)

**vs konieczność minimum raz na 3 miesiące uzyskania zgody na kontynuację leczenia w ramach RDTL**

potencjalne oszczędności w przypadku wprowadzenia programu lekowego mogłyby być jeszcze wyższe.

Tym samym uwzględnienie dodatkowych kosztów wizyt ambulatoryjnych po stronie interwencji, jak i komparatora nie wpływa na wnioskowanie, stąd zdecydowano się na odstąpienie od wprowadzenia proponowanych przez Agencję modyfikacji w tym zakresie.

#### **Ad. IV.2**

##### **UWAGA AOTMiT:**

*„Analiza wrażliwości nie zawiera określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 oraz nie zawiera uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 2 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej wnioskodawcy pominięto istotny parametr modelu uwzględniający alternatywny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Cystagon w ramach RDTL. Należy*

<sup>1</sup> <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/programy-lekowe-a-covid-19,7684.html>

*wskazać, iż kontynuacja leczenia po 3 mies. terapii w ramach RDTL odbywa się pod warunkiem potwierdzenia przez lekarza specjalistę w dziedzinie medycyny odpowiedniej ze względu na chorobę lub problem zdrowotny świadczeniobiorcy skuteczności leczenia świadczeniobiorcy tym lekiem. Należy podkreślić, iż do potwierdzenia skuteczności leczenia może posłużyć jeden z parametrów monitorowanych w ramach programu lekowego np.: stężenie hemicystyny (cystyny) w leukocytach krwi obwodowej, natomiast pozostałe badania mogą być wykonywane zgodnie z wymaganiami praktyki klinicznej. Biorąc powyższe pod uwagę koszty monitorowania pacjenta w ramach RDTL mogą być niższe od kosztów monitorowania pacjenta w programie lekowym.”*

#### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Zaakceptowany przez Ministerstwo Zdrowia (MZ) opis programu lekowego jest tożsamy z obowiązującymi do końca maja 2018 roku zapisami programu **B.61 Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0) [4]**. Zgodnie z ustawą refundacyjną uzgodnienie treści programu lekowego nie może trwać dłużej niż 60 dni. W trakcie prac nad projektem programu lekowego **MZ każdorazowo występuje do konsultantów medycznych z danej dziedziny o opinie**, stąd sugestia AOTMiT jakoby wystarczającym do oceny skuteczności leczenia był tylko pojedynczy wybrany parametr np. stężenie hemicystyny (cystyny) podważa prawidłowość przeprowadzonego przez MZ procesu konsultacyjnego.

Przyjmując argumentację Agencji należałoby wskazać na bezzasadne wykonywanie pozostałych badań wymienionych w programie (jeżeli samo stężenie hemicystyny jest wystarczające do monitorowania terapii w RDTL):

„Monitorowanie leczenia:

##### 2.1 Raz na 90 dni

- 1) morfologia krwi;
- 2) stężenie kreatyniny, glukozy, cholesterolu, sodu, potasu, chloru, wapnia, magnezu, fosforu w surowicy krwi na czczo;
- 3) stężenie kreatyniny, wapnia, magnezu, fosforu w porannej porcji moczu (nie dotyczy pacjentów z GFR<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała oraz pacjentów po przeszczepie nerki);
- 4) gazometria krwi żyłnej;
- 5) analiza moczu;
- 6) ocena parametrów rozwojowych: wysokość, masa ciała, powierzchnia ciała;
- 7) stężenie hemicystyny (cystyny) w leukocytach krwi obwodowej;
- 8) konsultacja nefrologiczna z oceną eGFR;
- 9) konsultacja dermatologiczna.

##### 2.2 Raz na 180 dni

- 1) stężenie hormonów TSH, fT4;
- 2) konsultacja okulistyczna (badanie przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej lub mikroskopem konfokalnym).

##### 2.3 Raz na 365 dni

- 1) USG jamy brzusznej;
- 2) konsultacja neurologiczna;
- 3) konsultacja endokrynologiczna;
- 4) konsultacja psychologiczna;

5) konsultacja gastrologiczna;

6) konsultacja pulmonologiczna z badaniem spirometrycznym u pacjentów > 10 r.ż.”

Ponadto bazując na dotychczasowym doświadczeniu w leczeniu 10 pacjentów produktem Cystagon w ramach RDTL, koszt łączny w skali roku monitorowania celem przedłużenia terapii o kolejne 3 miesiące wydaje się być znacząco wyższy, niż proponowany ryczałt roczny w ramach programu.

#### **Ad. V.1**

##### **UWAGA AOTMiT:**

*„AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§6 ust. pkt 9 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W analizie nie przedstawiono pełnego uzasadnienia dotyczącego kwalifikacji do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu, a co za tym idzie niespełniony jest również warunek §6 ust. 5 Rozporządzenia.”*

##### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Produkt Cystagon nie figuruje w obowiązującym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia. Zgodnie z *art. 15 Ustawy o refundacji* wnioskowana technologia nie może zostać zakwalifikowana do żadnej z istniejących obecnie grup limitowych. Cystagon nie spełnia kryteriów kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej wskazanych w *art. 15. ust. 2 Ustawy o refundacji* z uwagi na: brak produktu posiadającego tą samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe lecz podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania.

W związku z powyższym wprowadzenie refundacji produktu Cystagon w ramach proponowanego programu lekowego będzie się wiązało z **utworzeniem nowej, odrębnej grupy limitowej**. Równocześnie produkt leczniczy Cystagon we wnioskowanej prezentacji (cysteamina, kapsułki twarde, 150 mg, 100 kaps., kod EAN: 05909990213689) **stanie się podstawą limitu w nowej grupie**.

#### **Ad. Dodatkowe prośby AOTMiT (część kliniczna)**

##### **UWAGA AOTMiT:**

*„Jednocześnie biorąc pod uwagę brak oceny jakości badań włączonych do AKL w skali NICE oraz NOS, zwracam się z prośbą o uzupełnienie analizy klinicznej w tym zakresie”.*

##### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Poniżej przedstawiono ocenę badań w skali NICE (*Quality assessment for Case series*) [6] włączonych do analizy głównej (*Theodoropoulos 1993, Greco 2010, Brodin-Sartorius 2011, Gahl 2007*). Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

**Tabela 4. Ocena wiarygodności badań: *Theodoropoulos 1993, Greco 2010, Brodin-Sartorius 2011* oraz *Gahl 2007* w skali NICE**

Pytania	<i>Theodoropoulos 1993</i>	<i>Greco 2010</i>	<i>Brodin-Sartorius 2011</i>	<i>Gahl 2007</i>
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	0	0	1	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1

Pytania	Theodoropoulos 1993	Greco 2010	Brodin-Sartorius 2011	Gahl 2007
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0	0	0	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0	1	1	1
Suma (max.8 punktów)	4/8	5/8	6/8	5/8

Poniżej przedstawiono ocenę badań w skali NOS (*Newcastle - Ottawa Scale*) [12] dla badań kliniczno-kontrolnych włączonych do analizy głównej (*Gahl 1987, Kimonis 1995, Vaisbich 2010, van't Hoff 1995*). Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części: *Dobór pacjentów* oraz *Ekspozycja*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Tabela 5. Ocena badań: *Gahl 1987, Kimonis 1995, Vaisbich 2010* oraz *van't Hoff 1995* za pomocą skali NOS

Pytanie	Gahl 1987	Kimonis 1995	Vaisbich 2010	van't Hoff 1995	
<b>Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?</b>					
<b>Dobór pacjentów</b>	a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, <u>odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej</u> )*	*	*	*	*
	b. tak, m.in. łączenie rekordów (ang. <i>Rekord linkage</i> ) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów				
	c. brak opisu				
<b>Reprezentatywność grupy klinicznej</b>					
a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*	*	*	*	*	

	b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona				
	<b>Dobór pacjentów do grupy kontrolnej</b>				
	a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*	*	*	*	*
	b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka (szpitala), co pacjenci w grupie badanej				
	c. brak opisu				
	<b>Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?</b>				
	a. brak choroby w wywiadzie*				
	b. brak opisu	x	x	x	x
Czynniki zakłócające	<b>Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy</b>				
	a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem (wybierz najważniejszy czynnik)*	*			
	b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników*	*	*		*
Ekspozycja	<b>Czy wyniki na dany czynnik podano w sposób obiektywny?</b>				
	a. wiarygodna dokumentacja (m.in. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*	*	*	*	*
	b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*				
	c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia				
	d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna				
	e. brak opisu				
	<b>Czy zastosowano tę samą metodę oceny wyników w grupie klinicznej i kontrolnej?</b>				
	a. tak*	*	*	*	*
	b. nie				
	<b>Odsetek pacjentów z brakiem informacji o odpowiedzi na czynnik chorobotwórczy?</b>				
	a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*				
	b. brak opisu				
	c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	x	x	x	x

Suma (max. 9 punktów)	7/9	6/9	5/9	6/9
-----------------------	-----	-----	-----	-----

Poniżej przedstawiono ocenę badania *Markello 1993* włączonego do analizy głównej w skali NOS (*Newcastle - Ottawa Scale*) [12] dla badań kohortowych. W skali NOS dla badań kohortowych badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Tabela 6. Ocena badania: *Markello 1993* za pomocą skali NOS

	Pytanie	<i>Markello 1993</i>
Dobór pacjentów	<b>W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?</b>	
	a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*	*
	b. ustrukturyzowany wywiad*	
	c. spontaniczne raportowanie	
	d. brak opisu	
	<b>Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik</b>	
	a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*	*
	b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*	
	c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy	
	d. brak opisu	
	<b>Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik</b>	
	a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*	*
	b. dobrani w inny sposób	
	c. brak opisu	
	<b>Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania</b>	
a. tak*	*	
b. nie		
Czynniki zakłócające	<b>Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?</b>	
	a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*	
	b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)*	
Ocena efektów zdrowotnych	<b>Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?</b>	
	a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*	*
	b. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i> )*	
	d. spontaniczne zgłoszenia pacjentów	

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Cystagon (cysteamina) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.50.2020.AKJ.3

	e. brak opisu	
	<b>Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?</b>	
	a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*	*
	b. nie	
	<b>Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?</b>	
	a. tak*	*
	b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*	
	c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania	
	d. nie podano	
<b>Suma (max. 9 punktów)</b>		<b>7/9</b>

## 1. ZAŁĄCZNIKI

### 1.1. Parametry modelu CMA i BIA – aktualizacja styczeń 2021

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)** [13].
- Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach RDTL dla produktu Cystagon®

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu.

#### 1.1.1. 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 150 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 150 mg 100 kaps., 05909990213689
Dawkowanie	Zalecana dawka dobową cysteaminy u dzieci poniżej 12 lat wynosi 1,3 g/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> powierzchni ciała/dobę [13].
Cena zbytu netto <sup>2</sup> [PLN]	1 150,00 PLN
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek VAT w wysokości 8%) [PLN]	1 242,00
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) [PLN]	1 304,10
Założenie dotyczące grupy limitowej	Utworzenie nowej grupy limitowej (brak alternatywnym opcji terapeutycznych). Podstawa limitu zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej na produkcie <b>Cystagon 150 mg</b> (100 kaps., 05909990213689) <sup>1</sup>
Wysokość limitu finansowania	<b>1 304,10</b>
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy <sup>3</sup>	Bezpłatnie
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy <sup>4</sup>	<b>0,00 PLN</b>
Kwota refundacji NFZ <sup>3</sup>	<b>1 304,10 PLN</b>
Instrument Dzielenia Ryzyka	Nie

<sup>1</sup> Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej (art. 15 ust. 11) podstawą limitu w rozważanej grupie limitowej będzie produkt **Cystagon 150 mg** (100 kaps., 5909990213689),

<sup>2</sup> informacja uzyskana od Wnioskodawcy,

<sup>3</sup> zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 pkt 1 Ustawy o refundacji [10]

<sup>4</sup> zgodnie z zapisami art. 6 ust. 8 Ustawy o refundacji [10]



W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie średniego rocznego kosztu terapii produktem Cystagon® bazując na danych NFZ za 2017 rok o **liczbie osób leczonych** oraz **liczbie rozliczonych (zrefundowanych) miligramów cysteaminy** [3,9].

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

Opakowanie (EAN)	Dane NFZ za 2017 rok [9,3]			Prognozowana liczba zużytych opakowań produktu Cystagon 150 mg / pacjenta^^	Średni roczny koszt terapii produktem Cystagon 150 mg / pacjenta [PLN]*
	Liczba rozliczonych (zrefundowanych) miligramów	Liczba pacjentów leczonych	Liczba miligramów / pacjenta na rok^		
Cystagon 150 mg 100 kaps., EAN: 05909990213689	2 367 780	6	394 630	26,31	34 309,13 PLN

^ W oparciu o dane NFZ w roku 2017 leczonych produktem Cystagon® w ramach programu lekowego było 6 osób [9], stąd liczbę zużytych miligramów cysteaminy na pacjenta obliczono, jako iloraz liczby zrefundowanych jednostek (mg) leku przez liczbę pacjentów w programie (6 osób)

^^ Obliczono, jako iloraz liczby miligramów na pacjenta na rok oraz liczby miligramów cysteaminy zawarta w pojedynczym opakowaniu produktu Cystagon 150 mg 100 kaps., EAN: 05909990213689.

\* Obliczono, jako iloczyn wysokości limitu finansowania (patrz Tabela 7) oraz liczby zrefundowanych opakowań na pacjenta (piąta kolumna)

### 1.1.2. Koszt produktu leczniczego Cystagon® w ramach RDTL

Zgodnie z informacją wnioskodawcy aktualnie (stan na styczeń 2021) wszyscy chorzy kwalifikujący się do terapii produktem Cystagon w ramach RDTL otrzymują leczenie (tj. **10 osób**). Produkt jest dostępny z ceną hurtową odpowiadającą obowiązującej do czerwca 2018 roku [4]:

- **1 304,10 PLN** – opakowanie produktu Cystagon 150 mg 100 kaps., EAN: 05909990213689.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie średniego rocznego kosztu terapii produktem Cystagon bazując na danych NFZ za 2017 rok o **liczbie osób leczonych** oraz **liczbie rozliczonych (zrefundowanych) miligramów cysteaminy** [3,9].

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

Opakowanie (EAN)	Cena hurtowa – Obwieszczenie MZ [4]	Dane NFZ za 2017 rok [9,3]		Prognozowana liczba zużytych opakowań produktu Cystagon 150 mg / pacjenta^^	Średni roczny koszt terapii produktem Cystagon 150 mg / pacjenta [PLN]*
		Liczba rozliczonych (zrefundowanych) miligramów	Liczba miligramów / pacjenta na rok^		
Cystagon 150 mg 100 kaps., 05909990213689	1 304,10	2 367 780	394 630	26,31	34 309,13 PLN

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

\* Obliczono, jako iloraz liczby miligramów na pacjenta na rok oraz liczby miligramów cysteaminy zawarta w pojedynczym opakowaniu produktu Cystagon 150 mg 100 kaps., EAN: 05909990213689.

\*\* Obliczono, jako iloczyn wysokości limitu finansowania (patrz Tabela 7) oraz liczby zrefundowanych opakowań na pacjenta (piąta kolumna)

### 1.1.3. 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 [14], 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 [14]).

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

Zgodnie z informacją od wnioskodawcy (stan na styczeń 2021) wszyscy chorzy kwalifikujący się do terapii produktem Cystagon w ramach RDTL otrzymują leczenie (tj. **10 osób**). 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® [13] (patrz rozdział 1.1.3).

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)** [14], 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 1.1.3).

#### 1.1.5. Compliance

Z uwagi na przeprowadzenie prostej analizy minimalizacji kosztów (CMA) i wpływu na budżet płatnika publicznego 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/BIA (tzn. koszty łączne rozważanej terapii oraz koszty inkrementalne zostaną przeskalowane poprzez przyjęty poziom *compliance*).

## 1.2. Zestawienie parametrów wejściowych modelu CMA/BIA

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

**Tabela 10. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu**

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
<b>Parametry kosztowe</b>			
Koszt wnioskowanego produktu Cystagon®	<b>1 150,00 PLN</b> dla opakowania 150mg 100 kapsułek oraz	Nie dotyczy	Wnioskowana cena zbytu netto – patrz rozdział 1.1.1
Koszt produktu Cystagon® w ramach RDTL	<b>1 304,10 PLN</b> dla opakowania 150mg 100 kapsułek	Nie dotyczy	Aktualne ceny hurtowe brutto poszczególnych opakowań – patrz rozdział 1.1.2

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Cystagon (cysteamina) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.50.2020.AKJ.3

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym oraz w ramach RDTL	<b>4 056,00 PLN</b> w programie lekowym oraz <b>8 112,00 PLN</b> w ramach RDTL	<b>8 112,00 PLN</b> w ramach RDTL (patrz rozdział 1.1.4)	Koszt ustalony zgodnie z wcześniejszymi wycenami ryczałtu rocznego oraz projektem programu lekowego
Stopa dyskontowa	Nie dotyczy BIA/CMA (Uwaga: w analizie CMA 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 [7] oraz z Wytycznymi HTA [1].
Horyzont czasowy	1 rok CMA / 2 lata BIA	Nie dotyczy	Prosta analiza CMA/BIA (uwzględnienie dłuższego horyzontu czasowego nie wpływa na wnioskowanie)
Liczebność populacji docelowej (analiza BIA)	10 pacjentów	10 w scenariuszu minimalnym oraz 11 w scenariuszu maksymalnym	Przyjęto maksymalną liczebność populacji docelowej tj. 11 osób w skali roku, wyznaczoną w oparciu o aktualne dane wnioskodawcy (uwzględniono tym samym teoretyczny wariant, tj. zgodę pacjentki na zastosowanie leczenia produktem Cystagon w ramach RDTL).

### 1.3. 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 11. Wyniki prostej analizy minimalizacji kosztów (CMA) w zależności od sposobu finansowania produktu Cystagon®**

Parametr	Program lekowy	RDTL	Koszt inkrementalny [PLN]	CZN produktu Cystagon 150 mg*
<b>Analiza podstawowa</b>				
<b>Koszty całkowite [PLN]</b>	<b>38 365,13</b>	<b>42 421,13</b>	<b>-4 056,00</b>	<b>1 285,95 PLN</b>
Koszt interwencji (produkt Cystagon®) [PLN]	34 309,13	34 309,13	0,00	
Koszt monitorowania [PLN]	4 056,00	8 112,00	-4 056,00	
<b>Analiza wrażliwości – minimalny koszt diagnostyki w ramach RDTL</b>				
<b>Koszty całkowite [PLN]</b>	<b>38 365,13</b>	<b>38 365,13</b>	<b>0,00</b>	<b>1 150,00 PLN</b>
Koszt interwencji (produkt Cystagon®) [PLN]	34 309,13	34 309,13	0,00	
Koszt monitorowania [PLN]	4 056,00	4 056,00	0,00	

\* Cena zbytu netto produktu Cystagon, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania komparatora

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)** [13] 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.

## 1.4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

### 1.4.1. Analiza podstawowa

W Tabeli 12 przedstawiono oszacowane koszty z perspektywy płatnika publicznego wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystagon® w leczeniu cystynozą nefropatycznej [13].

Tabela 12. Wpływ refundacji preparatu Cystagon® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej

Rok	Liczba pacjentów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
		Łączne koszty [PLN]	W tym koszt refundacji produktu Cystagon® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	W tym koszt refundacji produktu Cystagon® [PLN]	
2021	10	424 211	343 091	383 651	343 091	-40 560
2022	10	424 211	343 091	383 651	343 091	-40 560

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystagon® w ramach nowego programu lekowego **Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozą nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)** [13] roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) na uwzględnione w analizie leki zmniejszyłyby się o **40 560 PLN** w skali roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego (tj. finansowanie produktu Cystagon® w ramach RDTL).

### 1.4.2. Analiza scenariuszy skrajnych

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

- **Scenariusz minimalny** – przyjęto minimalny koszt diagnostyki w ramach RDTL tożsamy z istniejącym do czerwca 2018 roku ryczałtem rocznym w programie lekowym dla produktu Cystagon® (patrz rozdział 1.1.4)
- **Scenariusz maksymalny** - przyjęto maksymalną liczebność populacji docelowej (**11 osób** w skali roku) wyznaczoną w oparciu o aktualne dane wnioskodawcy (uwzględniono tym samym teoretyczny wariant, tj. zgodę pacjentki na zastosowanie leczenia produktem Cystagon w ramach RDTL).

Tabela 13. Założenia przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych

Wariant analizy	I rok refundacji	II rok refundacji
Analiza podstawowa	10	10
Scenariusz minimalny	10	10
Scenariusz maksymalny	11	11

Tabela 14 przedstawia wyniki analizy scenariuszy skrajnych z perspektywy płatnika publicznego w poszczególnych wariantach.

Tabela 14. 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]	
<b>Analiza podstawowa</b>						
2020	10	424 211	343 091	383 651	343 091	-40 560
2021	10	424 211	343 091	383 651	343 091	-40 560
<b>Scenariusz minimalny</b>						
2020	10	383 651	343 091	383 651	343 091	0

2021	10	383 651	343 091	383 651	343 091	0
<b>Scenariusz maksymalny</b>						
2020	11	466 632	377 400	422 016	377 400	-44 616
2021	11	466 632	377 400	422 016	377 400	-44 616

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 nieznacznemu zwiększeniu w scenariuszu maksymalnym, natomiast w scenariuszu minimalnym nastąpi zrównanie kosztów.

## 1.5. 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 oraz analizy BIA 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. 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. 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]
4. 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
5. 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
6. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf).
7. 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.
8. Tennezé L, Daurat V, Tibi A, Chaumet-Riffaud P, Funck-Brentano C. A study of the relative bioavailability of cysteamine hydrochloride, cysteamine bitartrate and phosphocysteamine in healthy adult male volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1999 Jan;47(1):49-52.
9. 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.
10. 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.).
11. 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
12. Wells GA, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses.
13. Zaakceptowany przez MZ projekt programu lekowego „Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)” – zgodny z wcześniej obowiązującym (tj. do 31 maja 2018 roku)
14. 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)

### 3. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań (Clark 1999, Gahl 1987, Markello 1993, Theodoropoulos 1993, Kimonis 1995, van't Hoff 1995, Gahl 2007, Vaisbich 2010, Greco 2010, Brodin-Sartorius 2011) .....	5
Tabela 2. Utrata pacjentów z badania (Clark 1999, Gahl 1987, Markello 1993, Theodoropoulos 1993, Kimonis 1995, van't Hoff 1995, Gahl 2007, Vaisbich 2010, Greco 2010, Brodin-Sartorius 2011).....	6
Tabela 3. Źródła finansowania badań (Clark 1999, Gahl 1987, Markello 1993, Theodoropoulos 1993, Kimonis 1995, van't Hoff 1995, Gahl 2007, Vaisbich 2010, Greco 2010, Brodin-Sartorius 2011).....	7
Tabela 4. Ocena wiarygodności badań: <i>Theodoropoulos 1993, Greco 2010, Brodin-Sartorius 2011</i> oraz <i>Gahl 2007</i> w skali NICE.....	11
Tabela 5. Ocena badań: <i>Gahl 1987, Kimonis 1995, Vaisbich 2010</i> oraz <i>van't Hoff 1995</i> za pomocą skali NOS.....	12
Tabela 6. Ocena badania: <i>Markello 1993</i> za pomocą skali NOS.....	14
Tabela 7. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie produktu leczniczego Cystadrops® .....	16
Tabela 8. Średni roczny koszt terapii produktem leczniczego Cystagon® na pacjenta w ramach programu lekowego .....	17
Tabela 9. Średni roczny koszt terapii produktem leczniczego Cystagon® na pacjenta w ramach RDTL .....	17
Tabela 10. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu .....	18
Tabela 11. Wyniki prostej analizy minimalizacji kosztów (CMA) w zależności od sposobu finansowania produktu Cystagon® .....	19
Tabela 12. Wpływ refundacji preparatu Cystagon® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej.....	20
Tabela 13. Założenia przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych .....	20
Tabela 14. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych.....	20