

Analiza ekonomiczna dla produktu  
leczniczego Cystadrops®  
stosowanego w leczeniu rogówki,  
w której odkładają się kryształki  
cystyny u dorosłych i dzieci  
w wieku powyżej 2 lat  
z wczesnodziecięcą postacią  
cystynozy nefropatycznej

Institut Arcana

Ul. Pfk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków






Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, grudzień 2018



## SPIS TREŚCI

Spis treści .....	2
 .....	4
Indeks skrótów .....	5
Streszczenie .....	6
<b>1. Analiza ekonomiczna .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1. Metodyka .....</b>	<b>7</b>
1.1.1. <i>Cel analizy</i> .....	7
1.1.2. <i>Zdefiniowanie problemu decyzyjnego</i> .....	7
1.1.2.1. <i>Populacja (P)</i> .....	7
1.1.2.2. <i>Interwencja (I)</i> .....	7
1.1.2.3. <i>Komparator (C)</i> .....	8
1.1.2.4. <i>Efekty Zdrowotne (O)</i> .....	9
1.1.3. <i>Zdefiniowanie strategii analitycznej</i> .....	10
1.1.4. <i>Perspektywa</i> .....	11
1.1.5. <i>Horyzont czasowy</i> .....	11
1.1.6. <i>Dyskontowanie</i> .....	11
1.1.7. <i>Technika analityczna</i> .....	12
<b>1.2. Model decyzyjny .....</b>	<b>12</b>
1.2.1. <i>Opis modelu</i> .....	12
1.2.2. <i>Główne założenia modelu</i> .....	14
1.2.3. <i>Walidacja modelu</i> .....	16
<b>1.3. Parametry modelu .....</b>	<b>16</b>
1.3.1. <i>Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu</i> .....	16
1.3.2. <i>Dane dotyczące skuteczności klinicznej</i> .....	17
1.3.2.1. <i>Skuteczność kliniczna – dane dla wnioskowanej interwencji (Cystadrops®)</i> .....	18
1.3.2.2. <i>Skuteczność kliniczna – dane dla komparatora (BSC)</i> .....	23
1.3.3. <i>Częstość występowania komplikacji w obrębie przedniego segmentu oka związanych z gromadzeniem kryształków cystyny w rogówce</i> .....	23
1.3.4. <i>Częstość występowania światłowstrętu (ang. photophobia) i kurczu powiek</i> .....	24
1.3.5. <i>Dane dotyczące kosztów</i> .....	25
 .....	25
 .....	27
 .....	27
 .....	29
1.3.5.5. <i>Koszty dodatkowe diagnostyki i monitorowania leczenia objawowego BSC</i> .....	29
1.3.5.6. <i>Koszty leczenia komplikacji w obrębie przedniego segmentu oka związanych z gromadzeniem kryształków cystyny w rogówce</i> .....	30
1.3.5.7. <i>Koszty z perspektywy społecznej</i> .....	31
1.3.5.8. <i>Koszty związane z utratą wzroku</i> .....	34
<i>Koszty przedmiotów ortopedycznych dla osób dotkniętych ślepotą</i> .....	34
<i>Koszty leczenia depresji</i> .....	34
<i>Łączne koszty związane z utratą wzroku</i> .....	34
1.3.1. <i>Prawdopodobieństwo zgonu</i> .....	34
1.3.2. <i>Compliance</i> .....	36
1.3.3. <i>Użyteczność</i> .....	36
<b>1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość .....</b>	<b>39</b>
<b>1.5. Przegląd analiz ekonomicznych .....</b>	<b>39</b>

1.6.	Zestawienie parametrów wejściowych modelu .....	40
1.7.	Zestawienie kosztów i konsekwencji .....	42
1.8.	Wyniki analizy użyteczności kosztów .....	42
1.8.1.	<i>Analiza podstawowa</i> .....	42
1.8.2.	<i>Analiza wrażliwości</i> .....	43
1.9.	Uzasadnienie ceny .....	46
1.10.	Ograniczenia analizy .....	49
1.11.	Dyskusja i wnioski .....	49
2.	Załączniki .....	51
2.1.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych .....	51
2.1.1.	<i>Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych</i> .....	53
2.1.2.	<i>Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu</i> .....	54
2.2.	Strategie wyszukiwania użyteczności .....	55
2.2.1.	<i>Pierwotne wyszukiwanie użyteczności dla cystynazy</i> .....	55
2.2.2.	<i>Dodatkowe wyszukiwanie użyteczności – komplikacje</i> .....	57
2.2.3.	<i>Diagram wyszukiwania użyteczności</i> .....	59
2.2.4.	<i>Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności</i> .....	61
3.	Piśmiennictwo .....	64
4.	Spis tabel .....	68
5.	Spis Wykresów i diagramów .....	70



## INDEKS SKRÓTÓW

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



## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystadrops® (merkaptaminy chlorowodorek) w ramach nowego programu lekowego umożliwiającego leczenie rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą nefropatyczną.

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

### Metodyka i założenia

Ocenę opłacalności stosowania preparatu Cystadrops® (merkaptaminy chlorowodorek) stosowanego w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą nefropatyczną wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. Cost-Utility Analysis).

Na potrzeby analizy ekonomicznej wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę model ekonomiczny pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym. W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Microsoft® Office Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

Ze względu na charakter schorzenia, jakim jest cystynozą (konsekwencje zdrowotne związane z gromadzeniem się kryształków cystyny w rogówce mogą objawić się w trakcie całego dalszego życia chorego), został skonstruowany model dla dożywotniego horyzontu czasowego przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat. W powyższym modelu, jako długość cyklu przyjęto 3 miesiące (=13 tygodni).

### Wyniki analizy

Wyniki analizy CUA z perspektywy społecznej wskazują, że terapia z udziałem produktu Cystadrops® jest opcją efektywną kosztowo (współczynnik ICUR znacznie poniżej progu opłacalności (139 953 PLN/QALY – patrz rozdział 1.4).

W przypadku perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania Cystadrops® vs leczenie objawowe BSC (obejmujące wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe) wskazuje, że stosowanie cysteaminy w postaci roztworu kropli do oczu pozwala na uzyskanie 19,26 lat życia skorygowanych o jakość (QALY), natomiast leczenie objawowe wiąże się z uzyskaniem 8,74 lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Zastąpienie BSC przez Cystadrops® pozwala na uzyskanie dodatkowo, aż 10,53 lat życia skorygowanych o jakość.

### Wnioski końcowe

Leczenie przyczynowe pacjentów z cystynozą cysteaminą w postaci roztworu kropli do oczu w porównaniu do terapii obejmującej wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe (BSC) jest bardziej kosztowne, ale jednocześnie daje lepszy efekt zdrowotny.



Leczenie produktem leczniczym Cystadrops® powinno być rozpoczęte pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu cystynozy [13].

Zalecana dawka to jedna kropla zakraplana do każdego oka 4 razy na dobę w godzinach dziennych. Pomiedzy kazdym zakraplaniem zaleca się zachować 4 godziny odstępu. Dawkę można stopniowo zmniejszać (do minimalnej całkowitej dobowej dawki równej 1 kropli zakraplanej do każdego oka) w zależności od wyników badań okulistycznych (np. odkładanie się kryształków cystyny w rogówce, nadwrażliwość na światło) [13,73].

W przypadku pominięcia przez pacjenta zakropienia jednej dawki należy go poinstruować, aby kontynuował leczenie, zakraplając kolejną dawkę. Dobowa dawka nie powinna przekraczać 4 kropli zakropionych do każdego oka. W przypadku przerwania stosowania produktu leczniczego Cystadrops® ilość odkładających się kryształków cystyny w rogówce zwiększy się. Nie należy przerywać leczenia [13].

Produkt leczniczy Cystadrops® może być stosowany u dzieci w wieku od 2 lat w takiej samej dawce, jak u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cystadrops u dzieci w wieku poniżej 2 lat [13].

Przed pierwszym podaniem produktu leczniczego Cystadrops® pacjenta należy poinformować, aby w celu ułatwienia podania produkt doprowadził do temperatury pokojowej. Pacjenta należy poinstruować, aby po pierwszym otwarciu kroplomierz przechowywał w temperaturze pokojowej. Aby uniknąć efektu „lepkich oczu” z rana, pacjent powinien zostać poinformowany, że ostatnią kroplę w ciągu dnia należy zakropić co najmniej 30 minut przed snem. Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i roztworu, należy pamiętać, aby nie dotykać powiek, okolic sąsiadujących z okiem oraz innych powierzchni końcówką kroplomierza. Pacjenta należy poinformować, aby wyrzucił kroplomierz po 7 dniach stosowania. W przypadku jednoczesnego stosowania z innymi miejscowo podawanymi okulistycznymi produktami leczniczymi należy zachować 10 minutową przerwę pomiędzy kolejnymi zakropieniami. Maści do oczu powinny być stosowane jako ostatnie [13].

### 1.1.2.3. Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] analiza ekonomiczna polega na porównaniu ocenianej technologii medycznej pod względem kosztów i wyników zdrowotnych z odpowiednimi komparatorami wyłonionymi w analizie problemu decyzyjnego. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [55].





Szczegółowe uzasadnienie wraz z opisem komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [33].



#### 1.1.2.4. Efekty Zdrowotne (O)

W ramach analizy klinicznej w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję wnioskowaną (Cystadrops®) z wybranym komparatorem (porównanie typu head-to-head), tj. najlepszą terapią podtrzymującą (BSC, ang. best supportive care) [32].

Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne Liang 2017 [37] o akronimie CHOC (ang. Cysteamine Hydrochloride for nephropathic Cystinosis), w którym zastosowano interwencję wnioskowaną Cystadrops® (cysteamina w postaci lepkiej formulacji kropli do oczu 3,8 mg) w porównaniu z 0,10% roztworem chlorowodoru cysteaminy [32].

Oszacowania przeprowadzone w oparciu o dane pochodzące z próby klinicznej CHOC, wykazały statystycznie istotne różnice na korzyść produktu leczniczego Cystadrops® względem 0,10% roztworu CH w redukowaniu ilości kryształków cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną po 90 dniach terapii (MD = -4,15 [95% CI: -6,26; -2,04]; p<0,001), ocenianej w analizie IVCM. Istotną różnicę wykazano również dla zmiany ilości kryształków cystyny w warstwie powierzchniowego zrębu rogówki oka oraz w warstwie środkowego zrębu rogówki oka po 90 dniach leczenia względem wartości początkowej (odpowiednio MD = -0,59 [95% CI: -1,20; -0,005]; p=0,048 oraz MD = -0,92 [95% CI: -1,64; -0,19]; p=0,013) [32].

Produkt leczniczy Cystadrops® wykazał również istotną statystycznie przewagę skuteczności nad 0,10% CH pod względem redukcji ilości kryształków cystyny w rogówce ocenianej w lampie szczelinowej (parametr CCCS) po 30 dniach (MD = -0,41 [95% CI: -0,68; -0,14]; p=0,003) i po 90 dniach terapii (MD = -0,69 [95% CI: -0,89; -0,49]; p<0,001). Dodatkowo, interwencja wnioskowana (Cystadrops®) była istotnie skuteczniejsza niż roztwór 0,10% CH pod względem zmiany głębokości osadzania się kryształów (ang. depth of crystal deposition, DCD) względem wartości początkowej (analiza OCT) po 90 dniach terapii (MD = -56,90 [95% CI: -82,81; -30,99]; p<0,001). W badaniu zaobserwowano również istotne zmniejszenie nasilenia światłowstrętu w grupie pacjentów stosujących Cystadrops®. Redukcja nasilenia światłowstrętu następowała po 90 dniach terapii i dotyczyła zarówno oceny dokonywanej przez lekarza prowadzącego (MD = -0,69 [95% CI: -1,00; -0,38]; p<0,001), jak również samooceny z perspektywy pacjenta (MD = -0,50 [95% CI: -0,83; -0,17]; p=0,003) [32].

Objawy okulistyczne, nawet przy pomyślnych rokowaniach pod względem objawów nerkowych, mogą znacząco ograniczać pacjentom możliwość normalnego życia [33]. Wielu pacjentów, zwłaszcza w wieku powyżej 10 lat [38] cierpi na światłowstręt wywołujący dyskomfort nawet w normalnych, sztucznie oświetlonych pomieszczeniach [33]. Fotofobia jest skomplikowanym fenomenem obejmującym nie tylko oko, ale również centralny układ nerwowy. Podejrzewa się, że istnieje ścisły związek między przewodnictwem bólowym i odczuwaniem natężenia światła, który w przypadku pacjentów z chronicznym światłowstrętem może utrzymywać się nawet po usunięciu bezpośredniej okulistycznej przyczyny. Dla pacjentów może mieć to szersze konsekwencje w postaci obniżenia progu odczuwania bólu i negatywnego oddziaływania zwrotnego z neurologicznymi problemami takimi jak bóle głowy czy zaburzenia nastroju [33].

Brak jest systematycznych badań nad jakością życia pacjentów z cystynozą w kontekście występujących u nich objawów, jednak można tutaj posłużyć się wynikami badań nad pacjentami z chronicznym zespołem suchego oka

(kseroftalmią), u których występuje wiele z objawów podobnych do tych, jakie wiążą się z osadzaniem się kryształów cystyny w rogówce (takich jak chroniczny ból, podrażnienie, uczucie „ciała obcego w oku”, nadwrażliwość na światło), powodujących poważne problemy obciążające tych chorych [33]. Na tej podstawie można podejrzewać, że przewlekłe objawy związane z chorobą rogówki mogą skutkować istotnym obniżeniem jakości życia pacjentów, zarówno w zakresie codziennego funkcjonowania [40], jak i w szerszym kontekście: samopoczucia i nastroju oraz jakości snu [5].

Przy braku właściwego leczenia wraz z wiekiem pojawiają się powikłania związane z siatkówką oraz poważne uszkodzenia segmentu przedniego, a ich konsekwencje (ryzyko całkowitej i nieodwracalnej utraty wzroku) są istotnym zagrożeniem dla pacjenta [33].

W oparciu o powyższe dane oraz wyniki analizy klinicznej [32] przyjętą miarą efektywności klinicznej w modelu są lata życia skorygowane o jakość (QALY; ang. Quality Adjusted Life-Years). Podstawowy wynik analizy, tj. współczynnik koszty-żyteczność ICUR (ang. Incremental Cost-Utility Ratio) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY).

Ponadto wprowadzenie refundacji w ramach programu lekowego cysteaminy w postaci doustnej:

- Przyczyniło się do poprawy stanu zdrowia pacjentów;
- Zapobiega rozwojowi wielonarządowych następstw wewnątrzkomórkowej akumulacji cystyny, w tym przede wszystkim spowolnia progresję przewlekłej choroby nerek;
- Poprawia proces wzrastania dzieci chorych na cystynozę;
- Poprawia jakość i długość życia pacjentów.

Stosowanie doustnej formy cysteaminy (produkt leczniczy Cystagon®) **nie ma wpływu na odkładanie kryształów cystyny w rogówce oka u osób chorych**, gdyż rogówka jest narządem nieunaczynionym, stąd lek nie dociera do niej wraz z krwioobiegiem. Rokowania w naturalnym przebiegu choroby są niepomyślne – choroba postępuje, powodując kolejne powikłania i może w konsekwencji prowadzić do utraty wzroku.

W ramach ogólnopolskiego badania ankietowego [39] wśród pacjentów z cystynozą, chorzy wskazali swoje oczekiwania w zakresie leczenia:

- możliwości użycia długodziałającej cysteaminy w postaci doustnej (np. podanie co 12 godzin) oraz
- umożliwienia leczenia cysteaminą w postaci kropli do oczu (w szczególności podawanych raz dziennie).

Ze względu na znaczne wydłużenie życia pacjentów prawidłowo leczonych wydaje się wysoce prawdopodobne, iż poprawa w zakresie zapobiegania/leczenia komplikacji ocznych staje się jednym z najistotniejszych elementów poprawiających jakość życia chorych i tym samym opiekunów (większa mobilność pacjenta przyczynia się do ograniczenia zakresu prowadzonej opieki).

Na podstawie powyższych danych oraz z uwagi na rozważny problem zdrowotny (choroba ultraradka) w ramach niniejszej analizy zdecydowano się na uwzględnienie w dodatkowych oszacowaniach, jakości życia opiekunów/rodziców chorych dzieci.

### 1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

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

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;



- Dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy problemu decyzyjnego [33] oraz analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [32] przy wykorzystaniu dostarczonego przez Wnioskodawcę modelu ekonomicznego [15], który zaadaptowano do warunków polskich w zakresie danych wejściowych (m.in. kosztów oraz zużytych zasobów). W modelu zachowano schemat leczenia, natomiast wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych strategii terapeutycznych oparto na wynikach analizy efektywności klinicznej [32].

#### 1.1.4. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [55] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w dwóch wariantach:

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

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii (w ramach programu lekowego; patrz rozdział 1.3.5.1) analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, dlatego perspektywa wspólna płatników nie została uwzględniona (co jest zgodne z Wytycznymi HTA [1]).

Z powodu wyraźnego wpływu gromadzenia się kryształków cystyny w rogówce na występowanie światłowstrętu (zwłaszcza w postaci zaawansowanej) funkcjonalność społeczna pacjenta zostaje w sposób drastyczny ograniczona tylko do pomieszczeń słabo oświetlonych, tym samym często pacjenci wycofują się z życia społecznego i nie podejmują zatrudnienia pozostając pod opieką rodziny. W ramach niniejszej analizy zdecydowano się na dodatkowe przedstawienie wyników z perspektywy społecznej (obejmującej koszty utraconej produktywności oraz koszty z perspektywy finansów publicznych, jak. renty i zasiłki dla chorych i opiekunów oraz utracone składki na ZUS i należne podatki).

#### 1.1.5. Horyzont czasowy

Ze względu na charakter schorzenia, jakim jest cystynoza (konsekwencje zdrowotne związane z gromadzeniem się kryształków cystyny w rogówce mogą objawić się w trakcie całego dalszego życia chorego), został skonstruowany model dla dożywotniego horyzontu czasowego przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat.

Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatora (założenie to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [1]).

#### 1.1.6. Dyskontowanie

W analizie w przypadku horyzontu czasowego dłuższego niż jeden rok, uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1,55]. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych. Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych* [55] oraz z *Wytycznymi HTA* [1].

### 1.1.7. Technika analityczna

Według *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [55] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu choroby wykorzystując dostarczony model ekonomiczny w którym porównano opłacalność stosowania produktu leczniczego Cystadrops® z leczeniem objawowym (*No treatment /SoC = Standard of care*) w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA) [15]. Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów (CUA) jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniana}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{QALY_{\text{technologia oceniana}} - QALY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

W analizie CUA wyznaczono cenę progową, rozumianą, jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości progu opłacalności (patrz rozdział 1.4).

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania leczenia przy użyciu produktu Cystadrops® versus przyjęty komparator (BSC; patrz rozdział 1.1.2) w populacji docelowej przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- Analizę koszty-użyteczność (CUA), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania produktu Cystadrops® zamiast komparatora (BSC).

## 1.2. Model decyzyjny

### 1.2.1. Opis modelu

W celu ekstrapolacji wyników badania CHOC [37] oraz badań obserwacyjnych uwzględnionych w raporcie klinicznym [32] poza horyzont czasowy posłużono się dostarczonym modelem decyzyjnym [15], wykonanym w programie Microsoft Office Excel. Skonstruowany prosty model Markowa [15] uwzględnia najistotniejsze z punktu widzenia rozważanego problemu stany, w jakich może znaleźć się pacjent z populacji docelowej (tj. z nowo zdiagnozowaną cystynozą nefropatyczną kwalifikujący się do terapii wspomagającej cysteamina w postaci roztworu kropli do oczu [73]):







W modelu przyjęto dożywni horyzont czasowy, porównując dwa postępowania terapeutyczne (patrz Wykres 2):

- Leczenie produktem Cystadrops® (cysteamina w postaci roztworu kropli do oczu) podawanym w ramach programu lekowego (interwencja),
- Stosowanie tzw. najlepszej terapii podtrzymującej (BSC, ang. *best supportive care*), czyli zaleceń postępowania dla pacjentów, których celem jest zredukowanie objawów choroby oraz zminimalizowanie czynników przyspieszających jej progresję (komparator, zgodnie z obecną polską praktyką kliniczną [33,32]).

Wpływ zastosowanego leczenia (Cystadrops® albo BSC) na wyniki kliniczne oraz wydatki z rozpatrywanej perspektywy dotyczył następujących parametrów:

- Zmiana ilości kryształów cystyny w całej rogówce oka względem wartości początkowej (analiza IVCM)
- Nasilenia światłowstrętu (ang. *photophobia*; poziom oceniany przez badacza)
- Ostrość widzenia (ang. *vision acuity*)
- Występowanie keratopatii taśmowatej oraz filamentowej, kurczu powiek oraz objawy zapalenia rogówki
- Zyskane lata życia (ang. *life years gained - LYG*)
- Zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years - QALY*)
- Zużycie zasobów
- Koszty leczenia ze szczególnym uwzględnieniem kosztów społecznych



### 1.2.2. Główne założenia modelu

Głównym problemem przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie długoletnim na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy:

- W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat), taki sam dla pomiaru kosztów, jak i wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant uwzględniający (analogicznie, jak w raporcie dla produktu Cystagon® [3]) górną granicę wieku na poziomie 50 lat.
- Analogicznie, jak autorzy modelu [15] długość cyklu przyjęto na poziomie 3 miesięcy (=13 tygodni).
- Dawkowanie leku Cystadrops® ustalono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego [13] i zapisy programu lekowego [73] oraz zgodnie z wynikami badań klinicznych/obserwacyjnych uwzględnionych w analizie klinicznej [32] na poziomie jednej kropli zakraplanej do każdego oka 4 razy na dobę w godzinach dziennych (z zalecanym 4-godzinnym odstępem). Uwzględnienie niższego dawkowania poprawia komfort pacjenta, lecz nie wpływa bezpośrednio na koszt leczenia, gdyż po 7 dniach od otwarcia fiolki z lekiem należy zutilizować [13].
- Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych (niezwiązanych z postępowaniem choroby) oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego na temat śmiertelności w populacji ogólnej przedstawionych w Tablicach Trwania Życia w 2017 roku [25]. W oparciu o dane z badania Brodin-Sartorius 2012 [7] w grupie osób, u których terapię cysteaminą w postaci doustnej rozpoczęto przed 5 rokiem życia przeżycie w okresie obserwacji (średnio 21,9 lat) wyniosło 95% (pierwszy zgon zanotowano u pacjenta w wieku 21,4 lat; mediana przeżycia nie została uzyskana). Ponadto w grupie chorych, u których leczenie cysteaminą doustną rozpoczęto później ( $\geq 5$  lat) ponad 95% dożyło 20 lat (mediana przeżycia wyniosła około 40 lat, przy czym około 80% pacjentów dożyło wieku 30 lat). Na podstawie powyższych danych

przyjęto konserwatywnie, że mediana przeżycia wśród chorych z cystynozą wyniesie 57,5 lat (dla porównania mediana przeżycia w populacji ogólnej w Polsce wyniosła w 2015 roku około 80 lat). W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono medianę przeżycia na poziomie odpowiednio 80 lat (wariant optymistyczny uwzględniający poprawę w zakresie leczenia przyczynowego cystynozy i osiągnięcie

mediany przeżycia zbliżonej do populacji ogólnej; patrz rozdział 1.3.1) oraz zgodnie z sugestią AOTMIT [51] 40 lat (wariant pesymistyczny zakładający brak jakiegokolwiek poprawy w zakresie leczenia objawowego i przyczynowego cystynozy).

- Na podstawie wyników zamieszczonych w raporcie z badania klinicznego CHOC można stwierdzić, że ogólny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji jest dobry [32]. W trakcie terapii trwającej 90 dni nie odnotowano żadnych zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem [32]. Do najczęściej zgłaszanych przez pacjentów miejscowych reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Cystadrops<sup>®</sup> należały: ból oka (u 12 z 15 pacjentów – 80%), przekrwienie oka (u 9 z 15 pacjentów – 60%), podrażnienie oka (u 10 z 15 pacjentów – 67%), świąd oka (u 6 z 15 pacjentów – 40%) oraz niewyraźne widzenie (u 9 z 15 pacjentów – 60%) [32]. Większość z tych działań niepożądanych była przemijająca i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, stąd analogicznie jak autorzy modelu CUA [15] w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z ich leczeniem.

[REDACTED]

[REDACTED]

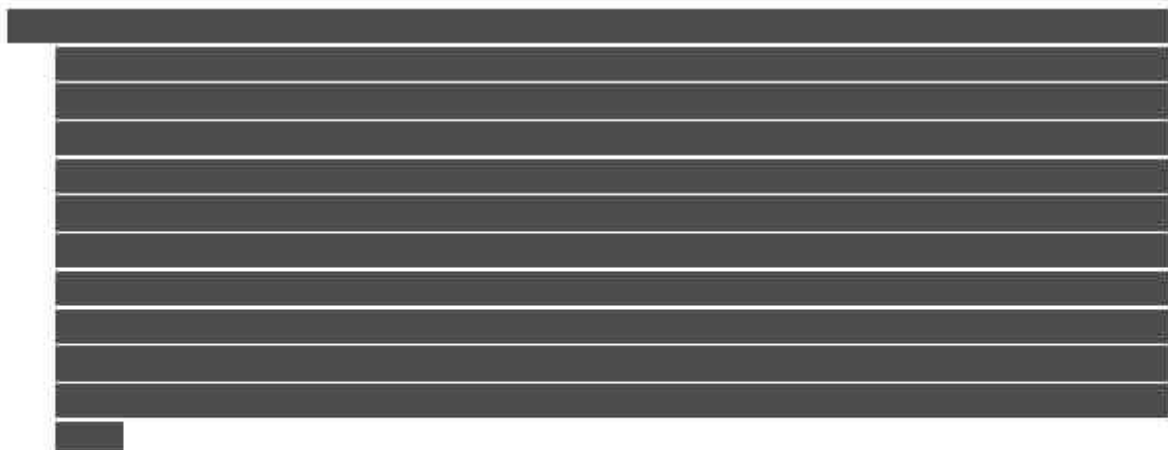
[REDACTED]

- Analogicznie, jak autorzy modelu CUA [15] pominięto zdarzenia niepożądane niezwiązane bezpośrednio z prowadzonym leczeniem rogówki. Przykładowo trudno uznać wystąpienie zakażenia i zarażenia pasożytniczego, jako konsekwencji leczenia rogówki, stąd odstąpiono od rozpatrywania tych elementów w modelu (uznając tym samym, iż jest to bardziej związane z leczeniem objawowym cysteamina doustną).

[REDACTED]



- W przypadku prawidłowo prowadzonej terapii produktem Cystadrops® (*compliance*; patrz rozdział 1.3.2) założono, analogicznie jak autorzy modelu CUA [15], brak rozwoju komplikacji w obrębie przedniego segmentu oka związanych z gromadzeniem kryształków cystyny w rogówce
- Ponadto w oparciu o prace OCT-1 w ramach analizy podstawowej przyjęto konserwatywnie, że uzyskana w okresie pierwszych 3 miesiącach terapii Cystadrops® poprawa w zakresie poziomu światłowstrętu utrzymuje się na stałym poziomie w kolejnych miesiącach terapii. W oparciu o wyniki badania OCT-1 zdecydowano się w ramach analizy wrażliwości na uwzględnienie dodatkowego zmniejszenia poziomu światłowstrętu w okresie 3–24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia o wartości równoważną poprawie uzyskanej w okresie pierwszych 3 miesięcy terapii.



### 1.2.3. Walidacja modelu

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

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 1.5.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją [32].

## 1.3. Parametry modelu

### 1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono charakterystykę wyjściową pacjentów w oparciu o dostępne dane z badań włączonych do analizy klinicznej [32] oraz bazując na danych zaprezentowanych przez autorów modelu CUA [15,17].

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Wiek	2 lata	Zgodnie z projektem programu lekowego [73] oraz charakterystyką produktu Cystadrops® [13] do leczenia mogą zostać zakwalifikowane osoby w wieku powyżej 2 lat, stąd analogicznie jak autorzy modelu CUA [15] przyjęto wiek wyjściowy pacjenta na poziomie 2 lat.



Parametr	Wartość parametru	Komentarz
		Mediana wieku kobiet rodzących dziecko w Polsce w 2013 roku wynosiła 29 lat [59], stąd w obliczeniach uwzględniono 31 lat jako średni wiek (w momencie rozpoczęcia terapii) rodzica/opiekuna chorego dziecka. Uwzględnienie w modelu wieku wyjściowego dla dziecka rozpoczynającego leczenie cysteaminą doustną jest w pełni akceptowalne przez AOTMIT [3] (dla leku Cystagon we wskazaniu cystynozu nefropatyczna nie wskazano konieczności weryfikacji obliczeń dla osób dorosłych z cystynozą w Polsce) i gwarantuje uzyskanie rzeczywistego porównania w zakresie kosztów i efektów.
Stopień upośledzenia wzroku	Brak ( <i>none</i> )	Analogicznie jak autorzy modelu CUA [15] przyjęto poziom zaraportowany w badaniu CHOC [32]
Odsetek mężczyzn w populacji docelowej [%]	50%	Analogicznie jak autorzy modelu CUA [15] przyjęto brak różnic w zakresie udziału mężczyzn w grupie osób leczonych
<b>Występowanie komplikacji:</b>		
Kurcz powiek (zaawansowana postać)	0%	
Keratopatii filamentowej	0%	
Keratopatii filamentowej	0%	
Zapalenie rogówki	0%	W oparciu o prace Tsilou 2002 [62] założono brak występowania komplikacji na początku terapii (wiek 2 lata) – patrz rozdział 1.3.3

### 1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję (Cystadrops®) z wybranym komparatorem (porównanie typu *head-to-head*), tj. najlepszą terapią podtrzymującą (BSC, ang. *best supportive care*) [32].

Niemniej jednak autorzy analizy klinicznej zidentyfikowali jedno randomizowane badanie kliniczne o akronimie CHOC [37], w którym porównano produkt leczniczy Cystadrops® (cysteamina w postaci roztworu kropli do oczu 3,8 mg) z 0,10% roztworem chlorowodorku cysteaminy [32]. Biorąc pod uwagę szczególne warunki przeprowadzania analizy HTA, wynikające z przygotowywania raportu we wskazaniu dotyczącym choroby rzadkiej (ang. *orphan disease*), uwzględniając ograniczoną ilość danych z zakresu zarówno tej choroby, jak i ocenianej interwencji, zdecydowano się na przedstawienie wyników klinicznych pochodzących z tego badania, pomimo braku adekwatnego komparatora. Uznano, że przedstawienie wyników porównania Cystadrops® z komparatorem 0,10% CH w ramach niniejszego raportu jest zasadne, gdyż na podstawie wykazania przewagi Cystadrops® nad 0,10% chlorowodorkiem cysteaminy (który jest substancją aktywną, a więc wykazującą efekt terapeutyczny w analizowanej populacji) można przyjąć, że interwencja wnioskowana jest również skuteczniejsza, niż stosowana obecnie praktyka najlepszej terapii podtrzymującej (BSC), w której nie stosuje się żadnych interwencji mogących zapewnić efekt leczniczy [32].

Dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystadrops® uzyskano w oparciu o wyniki badania o akronimie OCT-1 (opublikowane w formie publikacji pełnotekstowej Labbe 2014 [36]).

Ponadto, odnaleziono tylko jedno badanie, w którym przedstawiono historyczne dane na temat naturalnego przebiegu wzrostu akumulacji kryształków cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną – badanie *Gahl 2000* [23]. Badanie to było jedynym badaniem, które mogło posłużyć za źródło danych dotyczących wybranego w niniejszej analizie komparatora BSC.

Autorzy analizy klinicznej nie zidentyfikowali żadnych doniesień, które mogłyby zostać uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej produktu leczniczego Cystadrops® stosowanego w porównaniu z BSC w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat [32].

### 1.3.2.1. Skuteczność kliniczna – dane dla wnioskowanej interwencji (Cystadrops®)

Badanie o akronimie CHOC było badaniem fazy III, z randomizacją (RCT), lecz bez zaślepienia (badanie typu *open-label*), przeprowadzonym w schemacie grup równoległych. Badanie nie zostało jak dotąd opublikowane w formie pełnotekstowej (publikacja w przygotowaniu), jednakże za weryfikację wykorzystanych danych można uznać opublikowany przez Europejską Agencję Leków raport EPAR, w którym szczegółowo zestawiono i opisano wyniki pochodzące z wyżej wspomnianego raportu klinicznego [22].

Okres obserwacji w badaniu CHOC wynosił 90 dni, lecz oceny punktów końcowych z zakresu efektywności klinicznej dokonywano również po 30 dniach od rozpoczęcia terapii. Badanie przeprowadzono w dwóch ośrodkach we Francji w populacji pacjentów dorosłych i dzieci powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej. Pacjenci stosowali analizowane interwencje w schemacie 4 zakropleń dziennie, po jednej kropli do każdego oka. Wyniki z zakresu efektywności klinicznej przedstawiono dla populacji FAS (ang. *Full Analysis Set*) obejmującej pacjentów, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku, dla których dokonano, co najmniej jednej oceny okulistycznej podczas terapii oraz dla których dostępne były wyniki oceny początkowej (przed rozpoczęciem leczenia, ang. *baseline*). Wyniki z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji SS (ang. *Safety Set*), która pokrywała się pod względem definicji i liczebności z populacją FAS. Randomizacji poddano 32 pacjentów, przy czym ostatecznie do populacji FAS/SS zakwalifikowano 31 pacjentów (sumaryczna liczba oczu = 62) [32].

Przeprowadzone obliczenia wykazały istotną statystycznie przewagę (ang. *superiority*) produktu leczniczego Cystadrops® względem 0,10% roztworu CH w zakresie redukcji ilości kryształków cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną po 90 dniach terapii, ocenianej w analizie IVCM.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji wykazano również w zakresie:

- Zmiany ilości kryształków cystyny w warstwie powierzchniowego zrębu rogówki oka oraz w warstwie środkowego zrębu rogówki oka po 90 dniach leczenia względem wartości początkowej.
- Redukcji ilości kryształków cystyny w rogówce ocenianej w lampie szczelinowej (parametr CCCS) po 30 i 90 dniach terapii
- Zmiany głębokości osadzania się kryształków względem wartości początkowej (analiza OCT) po 90 dniach terapii
- Zmniejszenie nasilenia światłowstrętu w grupie pacjentów stosujących Cystadrops® (redukcja nasilenia światłowstrętu następowała po 90 dniach terapii i dotyczyła zarówno oceny dokonywanej przez lekarza prowadzącego, jak również samooceny z perspektywy pacjenta).

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności produktu leczniczego Cystadrops® w porównaniu z 0,10% roztworem chlorowodoru cysteaminy w analizowanym wskazaniu [32].

Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania Cystadrops® vs 0,10% CH w leczeniu depozytów cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną – badanie CHOC [32]

Punkt końcowy	Interwencje	N	Okres obserwacji	Wartość baseline (średnia (SD))	Wartość końcowa (średnia (SD))	Zmiana względem baseline (średnia (SE/SD <sup>95%</sup> ))	MD (95% CI)*	Wartość p**
Zmiana ilości kryształków cystyny w całej rogówce oka względem wartości początkowej (analiza IVCM)	Cystadrops	20 <sup>a</sup>	30 dni	10,6 (4,18)	8,69 (2,44)	-1,91 (0,81)	-0,96 (-3,26; 1,34)	0,41
	0,10% CH	18 <sup>a</sup>		10,8 (3,47)	9,85 (3,72)	-0,95 (0,85)		
	Cystadrops	20 <sup>a</sup>	90 dni	-	-	-4,60 (3,12)**	-4,15 (-6,26; -2,04)	<0,001
	0,10% CH	17 <sup>a</sup>		-	-	-0,45 (3,38)**		



Zmiana ilości kryształów cystyny w warstwie przedsiarczyniowej rogówki oka względem wartości początkowej (analiza IVCN)	Cystadrops	20 <sup>o</sup>	30 dni	2,95 (0,83)	2,74 (0,69)	-0,21 (0,19)	-0,15 (-0,71; 0,41)	0,60
	0,10% CH	18 <sup>o</sup>		3,20 (0,90)	3,14 (0,90)	-0,06 (0,21)		
	Cystadrops	20 <sup>o</sup>	90 dni	2,95 (0,83)	2,21 (0,93)	-0,74 (0,20)		
	0,10% CH	17 <sup>o</sup>		3,20 (0,90)	3,05 (0,94)	-0,15 (0,22)		
Zmiana ilości kryształów cystyny w warstwie podkowanej rogówki oka względem wartości początkowej (analiza IVCN)	Cystadrops	20 <sup>o</sup>	30 dni	2,20 (1,18)	1,79 (0,70)	-0,41 (0,23)	-0,16 (-0,86; 0,54)	0,66
	0,10% CH	18 <sup>o</sup>		2,23 (1,22)	1,99 (1,12)	-0,25 (0,28)		
	Cystadrops	20 <sup>o</sup>	90 dni	2,20 (1,18)	1,18 (0,75)	-1,02 (0,23)		
	0,10% CH	17 <sup>o</sup>		2,23 (1,22)	2,13 (1,16)	-0,10 (0,29)		
Zmiana ilości kryształów cystyny w całej rogówce oka względem wartości początkowej (analiza CCS)	Cystadrops	30 <sup>o</sup>	30 dni	2,26 (0,56)	1,88 (0,56)	-0,38 (0,10)	-0,41 (-0,68; -0,14)	0,003
	0,10% CH	31 <sup>o</sup>		1,98 (0,50)	2,01 (0,53)	0,03 (0,09)		
	Cystadrops	30 <sup>o</sup>	90 dni	-	-	-0,59 (0,52) <sup>^^</sup>		
	0,10% CH	31 <sup>o</sup>		-	-	0,10 (0,24) <sup>^^</sup>		
Zmiana w głębokości osadzenia się kryształów DCD względem wartości początkowej (analiza OCT) [µm]	Cystadrops	30 <sup>o</sup>	30 dni	275 (158)	254 (162)	-21,00 (29,31)	-25,00 (-107,10; 57,07)	0,55
	0,10% CH	31 <sup>o</sup>		260 (167)	264 (166)	4,00 (29,90)		
	Cystadrops	28 <sup>o</sup>	90 dni	-	-	-46,3 (55,3) <sup>^^</sup>		
	0,10% CH	29 <sup>o</sup>		-	-	10,6 (43,6) <sup>^^</sup>		
Zmiana nasilenia światłowstrętu względem wartości początkowej oceniana przez lekarza	Cystadrops	30 <sup>o</sup>	30 dni	1,87 (1,17)	1,53 (1,22)	-0,34 (0,22)	-0,50 (-1,01; 0,09)	0,09
	0,10% CH	32 <sup>o</sup>		1,66 (1,05)	1,84 (1,25)	0,16 (0,21)		
	Cystadrops	30 <sup>o</sup>	90 dni	-	-	-0,63 (0,76) <sup>^^</sup>		
	0,10% CH	31 <sup>o</sup>		-	-	0,06 (0,44) <sup>^^</sup>		
Zmiana nasilenia światłowstrętu względem wartości początkowej oceniana przez pacjenta	Cystadrops	30 <sup>o</sup>	30 dni	1,73 (1,31)	1,67 (1,27)	-0,06 (0,24)	-0,08 (-0,71; 0,55)	0,80
	0,10% CH	32 <sup>o</sup>		1,61 (1,23)	1,63 (1,24)	0,02 (0,22)		
	Cystadrops	30 <sup>o</sup>	90 dni	-	-	-0,27 (0,58) <sup>^^</sup>		
	0,10% CH	31 <sup>o</sup>		-	-	0,23 (0,72) <sup>^^</sup>		

<sup>\*</sup> - obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup> - liczba N odpowiada sumarycznej liczbie oczu z dostępnymi sparowanymi danymi z dnia nr 1 terapii oraz dnia nr 90 terapii (dla populacji FAS); <sup>^^</sup> - wartość średniej zmiany względem *baseline* (SD) przepisana z danych źródłowych.

Na podstawie powyższych danych z badania CHOC oraz bazując na obliczeniach autorów modelu CUA [15] do badania CHOC dla subpopulacji dzieci w ramach niniejszej analizy uwzględniono:

- średnią zmianę poziomu światłowstrętu (ocenianego przez lekarza) w okresie 90 dni na poziomie: -0,688 (Cystadrops<sup>®</sup> vs 0,10%CH);
- średnią zmianę ilości kryształów cystyny w całej rogówce oka względem wartości początkowej (analiza IVCN) na poziomie: -4,03 (Cystadrops<sup>®</sup> vs 0,10%CH);

W ramach analizy wrażliwości zdecydowano się na wykorzystanie informacji wnioskodawcy o rzeczywistym poziomie poprawy (real-life) w okresie 0-3 miesięcy od rozpoczęcia terapii produktem Cystadrops<sup>®</sup>:

- średnia wartość oceny światłowstrętu została ograniczona z poziomu wyjściowego 2,53 do poziomu 1,57 (N=30).

Badanie OCT-1 zostało opublikowane w formie publikacji pełnotekstowej Labbe 2014 [36] i było badaniem jednoramiennym w którym wzięło udział 8 pacjentów z wczesnodziecięcą postacią cystynozy nefropatycznej. Okres obserwacji i leczenia wyniósł 5 lat (60 miesięcy). W tym czasie żaden z pacjentów nie zrezygnował z terapii. Badanie przeprowadzono w 2 ośrodkach we Francji, w populacji pacjentów dorosłych i dzieci 23 roku życia. Wśród pacjentów przeprowadzono dostosowywanie dawki, która ostatecznie wynosiła średnio 3 krople/oko/dzień. Podobnie jak w badaniu CHOC, w badaniu OCT-1 ocenę efektywności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystadrops<sup>®</sup> przedstawiono odpowiednio dla populacji FAS (ang. *Full Analysis Set*) i SS (ang. *Safety Set*). Podczas ekstrakcji danych dla badania OCT-1, oprócz publikacji

pefnotekstowej Labbe 2014 [36], dysponowano również pełnym raportem z przebiegu próby klinicznej (materiały dostarczone przez Zleceniodawcę, *data on file*).

Tabela 3. Skuteczność kliniczna produktu leczniczego Cystadrops® w leczeniu depozytów cystyny w rogówce pacjentów z cystynową nefropatyczną – badanie OCT-1

Punkt końcowy	Interwencja	N	Okres obserwacji	Wartość baseline średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem baseline, średnia (SD)
Ilość kryształów cystyny w całej rogówce oka (analiza IVCM) (zmiana względem wartości początkowej)	Cystadrops	16 <sup>A</sup>	30 dni	11,38 (2,94)	9,88 (3,18)	-1,50 (2,45)
			90 dni		8,19 (3,06)	-3,19 (1,80)
			180 dni		8,63 (3,91)	-2,75 (2,29)
			9 m-cy		8,13 (4,06)	-3,25 (2,41)
			12 m-cy		8,13 (3,63)	-3,25 (2,08)
			18 m-cy		7,93 (3,68)	-3,44 (1,79)
			24 m-ce		7,88 (3,88)	-3,50 (2,07)
			30 m-cy		8,69 (4,33)	-2,69 (2,68)
			36 m-cy		7,50 (3,65)	-3,88 (2,31)
			42 m-ce		8,31 (4,47)	-3,06 (2,77)
			48 m-cy		8,19 (4,23)	-3,19 (3,04)
			60 m-cy		7,94 (4,39)	-3,44 (2,78)
Ilość kryształów cystyny w warstwie nabłonka rogówki oka (analiza IVCM) (zmiana względem wartości początkowej)	Cystadrops	15 <sup>A</sup>	30 dni	1,13 (0,81)	0,75 (0,77)	-0,38 (0,72)
			90 dni		0,50 (0,73)	-0,63 (0,72)
			180 dni		0,88 (1,31)	-0,25 (1,24)
			9 m-cy		0,69 (1,01)	-0,44 (0,96)
			12 m-cy		0,88 (1,15)	-0,25 (1,06)
			18 m-cy		0,75 (1,00)	-0,38 (0,96)
			24 m-ce		0,81 (1,05)	-0,31 (0,95)
			30 m-cy		0,75 (1,00)	-0,38 (0,96)
			36 m-cy		0,56 (0,81)	-0,56 (0,96)
			42 m-ce		0,75 (1,13)	-0,38 (1,15)
			48 m-cy		0,63 (0,89)	-0,50 (0,89)
			60 m-cy		0,94 (1,24)	-0,19 (0,91)
Ilość kryształów cystyny w warstwie nabłonka podstawnego rogówki oka (analiza IVCM) (zmiana względem wartości początkowej)	Cystadrops	16 <sup>A</sup>	30 dni	1,06 (0,77)	0,81 (0,75)	-0,25 (0,77)
			90 dni		0,44 (0,63)	-0,63 (0,50)
			180 dni		0,75 (1,00)	-0,31 (0,70)
			9 m-cy		0,81 (0,98)	-0,25 (0,68)
			12 m-cy		0,81 (0,66)	-0,25 (0,45)
			18 m-cy		0,81 (0,98)	-0,25 (0,58)
			24 m-ce		0,81 (0,83)	-0,25 (0,45)
			30 m-cy		0,88 (1,02)	-0,19 (0,75)
			36 m-cy		0,56 (0,63)	-0,50 (0,52)
			42 m-ce		0,81 (1,11)	-0,25 (0,68)
			48 m-cy		0,75 (0,93)	-0,31 (0,70)
			60 m-cy		1,00 (1,15)	-0,06 (0,77)
Ilość kryształów cystyny w warstwie błony Bowmana rogówki oka (analiza IVCM) (zmiana względem wartości początkowej)	Cystadrops	16 <sup>A</sup>	30 dni	2,94 (0,25)	2,88 (0,34)	-0,06 (0,44)
			90 dni		2,50 (0,52)	-0,44 (0,51)
			180 dni		2,63 (0,50)	-0,31 (0,48)
			9 m-cy		2,63 (0,50)	-0,31 (0,60)
			12 m-cy		2,56 (0,51)	-0,38 (0,62)
			18 m-cy		2,50 (0,52)	-0,44 (0,51)
			24 m-ce		2,44 (0,51)	-0,50 (0,52)
			30 m-cy		2,56 (0,51)	-0,38 (0,62)
			36 m-cy		2,13 (0,34)	-0,81 (0,40)
			42 m-ce		2,38 (0,72)	-0,56 (0,73)
			48 m-cy		2,25 (0,45)	-0,69 (0,48)
			60 m-cy		1,75 (0,77)	-1,19 (0,75)
Ilość kryształów cystyny w warstwie powierzchniowego zrebłu rogówki	Cystadrops	15 <sup>A</sup>	30 dni	3,13 (0,50)	2,69 (0,60)	-0,44 (0,63)
			90 dni		2,56 (0,51)	-0,56 (0,63)



Punkt końcowy	Interwencja	N	Okres obserwacji	Wartość bazeline średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem bazeline, średnia (SD)
oka (analiza IVCM) (zmiana względem wartości początkowej)			180 dni		2,31 (0,48)	-0,81 (0,66)
			5 m-cy		2,19 (0,40)	-0,94 (0,68)
			12 m-cy		2,19 (0,40)	-0,94 (0,68)
			18 m-cy		2,25 (0,45)	-0,88 (0,50)
			24 m-ce		2,00 (0,52)	-1,13 (0,72)
			30 m-cy		2,44 (0,51)	-0,69 (0,79)
			36 m-cy		2,06 (0,57)	-1,06 (0,77)
			42 m-ce		2,25 (0,45)	-0,88 (0,50)
			48 m-cy		2,25 (0,45)	-0,88 (0,50)
			60 m-cy		2,13 (0,34)	-1,00 (0,37)
Ilość kryształów cystyny w warstwie środkowego zrebu rogówki oka (analiza IVCM) (zmiana względem wartości początkowej)	Cystadrops	16 <sup>A</sup>	30 dni	2,00 (0,89)	1,69 (0,79)	-0,31 (0,60)
			90 dni		1,38 (0,89)	-0,63 (0,72)
			180 dni		1,38 (0,72)	-0,63 (0,72)
			9 m-cy		1,31 (0,60)	-0,69 (0,70)
			12 m-cy		1,19 (0,40)	-0,81 (0,75)
			18 m-cy		1,19 (0,75)	-0,81 (0,54)
			24 m-ce		1,25 (0,86)	-0,75 (0,58)
			30 m-cy		1,31 (0,60)	-0,69 (0,70)
			36 m-cy		1,56 (1,03)	-0,44 (0,63)
			42 m-ce		1,44 (0,73)	-0,56 (0,63)
Ilość kryształów cystyny w warstwie głębokiego zrebu rogówki oka (analiza IVCM) (zmiana względem wartości początkowej)	Cystadrops	16 <sup>A</sup>	30 dni	1,13 (1,20)	1,06 (1,24)	-0,06 (0,57)
			90 dni		0,81 (1,17)	-0,31 (0,60)
			180 dni		0,69 (1,01)	-0,44 (0,51)
			9 m-cy		0,50 (1,21)	-0,63 (0,50)
			12 m-cy		0,50 (1,21)	-0,63 (0,50)
			18 m-cy		0,44 (1,03)	-0,69 (0,48)
			24 m-ce		0,56 (1,03)	-0,56 (0,51)
			30 m-cy		0,75 (1,18)	-0,38 (0,62)
			36 m-cy		0,63 (1,02)	-0,50 (0,63)
			42 m-ce		0,69 (1,35)	-0,44 (0,63)
Ilość kryształów cystyny w całej rogówce oka (analiza CCCS) (zmiana względem wartości początkowej)	Cystadrops	16 <sup>A</sup>	30 dni	2,91 (0,13)	2,88 (0,18)	-0,0 (0,1)
			90 dni		2,78 (0,22)	-0,1 (0,2)
			180 dni		2,75 (0,20)	-0,2 (0,1)
			9 m-cy		2,86 (0,16)	-0,0 (0,1)
			12 m-cy		2,81 (0,21)	-0,1 (0,2)
			18 m-cy		2,73 (0,30)	-0,2 (0,2)
			24 m-ce		2,75 (0,29)	-0,2 (0,2)
			30 m-cy		2,75 (0,29)	-0,2 (0,2)
			36 m-cy		2,73 (0,32)	-0,2 (0,2)
			42 m-ce		2,66 (0,31)	-0,3 (0,2)
Głębokość osadzania się kryształów cystyny – DCD (analiza OCT) [µm] (zmiana względem wartości początkowej)	Cystadrops	16 <sup>A</sup>	30 dni	306,38 (98,87)	296,06 (106,02)	-10,3 (25,4)
			90 dni		279,19 (109,71)	-27,2 (27,0)
			180 dni		285,63 (107,22)	-20,8 (29,4)
			9 m-cy		262,81 (113,30)	-43,6 (42,6)
			12 m-cy		271,38 (111,03)	-35,0 (36,2)
			18 m-cy		264,69 (114,78)	-41,7 (40,3)
			24 m-ce		259,06 (121,57)	-47,3 (37,0)
			30 m-cy		267,56 (114,35)	-38,8 (33,9)
			36 m-cy		266,63 (122,99)	-39,8 (42,5)

Punkt końcowy	Interwencja	N	Okres obserwacji	Wartość bazeline średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem bazeline, średnia (SD)
			42 m-ce		270,63 (118,09)	-35,8 (37,0)
			48 m-cy		265,13 (119,30)	-41,3 (41,1)
			60 m-cy		237,50 (103,12)	-68,9 (34,1)
Głębokość osadzania się kryształów cystyny – DCD (analiza HRT-II) [µm] [zmiana względem wartości początkowej]	Cystadrops	16 <sup>A</sup>	30 dni	432,63 (89,15)	431,69 (88,37)	-0,9 (78,7)
			90 dni		391,25 (115,69)	-41,4 (123,6)
			180 dni		393,69 (81,43)	-38,9 (77,0)
			9 m-cy		358,44 (90,40)	-74,2 (79,3)
			12 m-cy		376,50 (80,98)	-56,1 (79,4)
			18 m-cy		349,94 (79,42)	-82,7 (89,7)
			24 m-ce		354,38 (112,40)	-78,3 (106,3)
			30 m-cy		366,19 (91,81)	-66,4 (94,4)
			36 m-cy		343,81 (108,05)	-88,8 (107,8)
			42 m-ce		359,88 (83,10)	-72,8 (92,3)
			48 m-cy		328,88 (118,02)	-103,8 (113,2)
			60 m-cy		292,88 (121,74)	-139,8 (104,4)
			Nasilenie światłowstrętu oceniane przez lekarza (zmiana względem wartości początkowej)		Cystadrops	15 <sup>A</sup>
90 dni	2,00 (0,89)	-0,5 (0,9)				
180 dni	2,19 (1,28)	-0,3 (0,9)				
9 m-cy	2,25 (1,00)	-0,3 (1,0)				
12 m-cy	2,19 (0,83)	-0,3 (0,8)				
18 m-cy	2,25 (1,00)	-0,3 (1,0)				
24 m-ce	1,50 (0,52)	-1,0 (0,7)				
30 m-cy	1,75 (0,86)	-0,8 (0,7)				
36 m-cy	1,44 (0,81)	-1,1 (0,8)				
42 m-ce	2,00 (1,03)	-0,5 (1,4)				
48 m-cy	1,63 (1,02)	-0,9 (1,4)				
60 m-cy	1,63 (0,89)	-0,9 (1,3)				

<sup>A</sup> - dotyczy liczby oczu pacjentów, dla których były dostępne wyniki (populacja FAS – ang. Full Analysis Set), # - oceny parametru CCCS po 60 miesiącach leczenia dokonywał inny badacz niż w okresie od 1 dnia do 48 m-ca terapii

W badaniu OCT-1 zaobserwowano redukcję nasilenia objawów akumulacji kryształów cystyny w rogówce oka pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Pod względem zmniejszenia całkowitej ilości kryształów cystyny w rogówce ocenianego za pomocą analizy IVCN. Tendencją tą zaobserwowano również w poszczególnych warstwach rogówki, przy czym największe zmiany zaobserwowano dla warstwy błony Bowmana, warstwy powierzchniowego zrębu, oraz warstwy środkowego zrębu rogówki po 60 miesiącach leczenia. U pacjentów stosujących produkt leczniczy Cystadrops<sup>®</sup> zaobserwowano również zmniejszenie wartości parametru CCCS oraz redukcję głębokości osadzania się kryształków cystyny, ocenianą zarówno metodą OCT, jak i HRT II. Odnotowano również złagodzenie objawów związanych z nadwrażliwością na światło [32].

W oparciu o wyniki badania OCT-1 zdecydowano się w ramach analizy wrażliwości na uwzględnienie dodatkowego zmniejszenia poziomu światłowstrętu w okresie 3–24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia o wartość równoważną poprawie uzyskanej w okresie pierwszych 3 miesięcy. W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie stały poziom światłowstrętu (tj. po uzyskaniu poprawy w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia, wartość utrzymuje się na stałym poziomie w kolejnych okresach terapii).

## Bezpieczeństwo

Ogólny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji wnioskowanej oceniany na podstawie badania klinicznego CHOC jest dobry [32]. W trakcie terapii trwającej 90 dni nie odnotowano żadnych zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Do najczęściej zgłaszanych przez pacjentów miejscowych reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Cystadrops<sup>®</sup> należały: ból oka (u 12 z 15 pacjentów – 80%), przekrwienie oka (u 9 z 15 pacjentów – 60%), podrażnienie oka (u 10 z 15 pacjentów – 67%), świąd oka (u 6 z 15 pacjentów – 40%) oraz niewyraźne widzenie



(u 9 z 15 pacjentów – 60%). Większość z tych działań niepożądanych była przemijająca i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane [32].

### 1.3.2.2. Skuteczność kliniczna – dane dla komparatora (BSC)

Badanie *Gahl 2000* [23] było badaniem retrospektywnym, przeprowadzonym w Narodowym Instytucie Zdrowia (NIH) w Stanach Zjednoczonych. Na przestrzeni lat 1976–2000 dokonywano oceny pacjentów z cystynozą zgłaszających się do ośrodka. Łącznie oceniono w tym czasie 177 pacjentów, przy czym do poszczególnych analiz włączono grupy pacjentów o różnej liczebności. Badanie podzielono na dwie głównie części: część przekrojową (ang. *cross-sectional analysis*) oraz część longitudinalną (ang. *longitudinal analysis*). W części przekrojowej ocenie poddano 170 pacjentów z cystynozą nefropatyczną, dla których wykonywano zdjęcie rogówki oka w lampie szczelinowej przed rozpoczęciem terapii kroplami z cysteaminą. Pacjentów przydzielono do grup wiekowych i na podstawie przyporządkowania fotografii obrazujących zagęszczenie kryształów (parametr CCCS) wyciągnięto wnioski na temat akumulacji kryształków cystyny, postępującej wraz z wiekiem pacjenta. W części longitudinalnej prowadzono obserwację nasilania się akumulacji kryształów cystyny w rogówce w grupie 9 reprezentatywnych pacjentów, którzy nie przyjmowali żadnego leczenia w związku ze swoją chorobą. Średni czas obserwacji tych pacjentów wyniósł  $46 \pm 12$  miesięcy (zakres od 12 do 113 miesięcy).

Na podstawie analizy przekrojowej (ang. *cross-sectional analysis*) w badaniu *Gahl 2000* stwierdzono, że po osiągnięciu 16 miesiąca życia każdy z pacjentów z cystynozą ma już widoczne objawy akumulacji kryształów cystyny w rogówce. Progresywna akumulacja kryształów cystyny następuje z reguły w ciągu kilku pierwszych lat życia. Ponadto, mediana wyniku CCCS w grupie wiekowej 10–12 lat wynosiła 3,00 (największa rozpoznawalna ilość kryształów), co sugeruje, że większość pacjentów osiąga maksymalne obciążenie depozytami cystyny w rogówce oka do wieku 12 lat. Żaden z pacjentów w wieku powyżej 15 lat nie prezentował wyniku CCCS poniżej 2,50 (co oznacza prawie maksymalny wynik w skali).

Wyniki części longitudinalnej badania potwierdziły wnioski uzyskane w części przekrojowej. Na podstawie regularnie powtarzanych pomiarów CCCS w grupie reprezentatywnej 9 pacjentów niestosujących leczenia zaobserwowano postępujące nasilanie się akumulacji kryształów cystyny w rogówce oka lub też w przypadku trzech starszych pacjentów – brak zmian nasilenia parametru CCCS (wynikający z maksymalnej wartości parametru u tych pacjentów już na początku badania). Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że brak leczenia, a więc stosowanie podejścia najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) w populacji pacjentów z cystynozą nefropatyczną prowadzi do stopniowego i postępującego w czasie nasilania się objawów związanych z akumulacją kryształków cystyny w rogówce oka.

### 1.3.3. Częstość występowania komplikacji w obrębie przedniego segmentu oka związanych z gromadzeniem kryształków cystyny w rogówce

Autorzy opracowania *Gahl 2000* [23] (patrz rozdział 1.3.2.2) przeprowadzili dwie dodatkowe analizy:

- Tsilou 2002 [62] – analiza oceniała ryzyko wystąpienia innych niż akumulacja kryształków cystyny w rogówce oka komplikacji okulistycznych przedniego segmentu oka u pacjentów z cystynozą.
- Tsilou 2006 [63] – aktualizacji danych dotyczących pacjentów z cystynozą (wraz z nowymi przypadkami) będących pod opieką NIH (obserwowanych w latach 1976 – 2004), oceniając w tej grupie komplikacje w obrębie tylnego odcinka gałki ocznej.

Wyniki prezentowane w publikacjach Tsilou 2002 [62] oraz Tsilou 2006 [63] nie zostały szerzej omówione w obrębie analizy klinicznej z uwagi na fakt, iż część pacjenci (od 1986 roku wszyscy) otrzymywała krople do oczu z cysteaminą o różnym składzie i stężeniu (od 0,10% do 0,55% chlorowodoru cysteaminy; 113 pacjentów było leczonych przez co najmniej 1 rok kroplami do oczu [23]), które nie stanowiły interwencji wnioskowanej ani komparatora [32].



W analizie Tsilou 2002 [62] określono częstość występowania komplikacji w obrębie przedniego segmentu oka wśród chorych z cystynozą nefropatyczną w poszczególnych grupach wiekowych: 0-10 lat, 10-15 lat, 15-20 lat, 20-30 lat i powyżej 30 lat (wiek z ostatniej wizyty). Natomiast w pracy Tsilou 2006 [63] zaprezentowano m.in. poziom ostrości wzroku (ang. visual acuity) oraz poziom zaburzeń pola widzenia (ang. visual fields).

Z uwagi na charakter problemu zdrowotnego (choroba ultrazadka) oraz brak adekwatnych danych dla leczenia objawowego (BSC) obejmującego stosowanie tylko doustnej cysteaminę, lecz bez leczenia wspomagającego cysteaminą w postaci roztworu kropli do oczu zdecydowano się na podejście wysoce konserwatywne i analogicznie, jak autorzy modelu CUA [15] uwzględnienie wyników wspomnianego opracowania Tsilou 2002 [62] i Tsilou 2006 [63] w zakresie komplikacji bezpośrednio związanych z gromadzeniem kryształków cystyny (keratopatii filamentowa i taśmowata oraz neowaskularyzacja rogówki; patrz Tabela 4). Należy zauważyć, iż część pacjentów z badania NIH (Gahl 2000 [23], Tsilou 2002 [62] oraz Tsilou 2006 [63]) stosowała od początku objęcia opieką przez ośrodek leczenie roztworem kropli do oczu i tylko grupa chorych zdiagnozowana przed 1986 rokiem przez pewien czas nie otrzymywała aktywnego leczenia.

Tabela 4. Częstość występowania komplikacji w obrębie przedniego segmentu oka w poszczególnych grupach wiekowych pacjentów z cystynozą nefropatyczną – badanie Tsilou 2002

Grupa wiekowa	N	Keratopatia punktowa	Keratopatia filamentowa	Neowaskularyzacja rogówki	Keratopatia taśmowata	Uszkodzenie tęczownicy*	Atrofia gałki ocznej	Zażyma	Schorzenia przedniego segmentu oka (łącznie)
<10 lat	36	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
10-15 lat	36	8 (22%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (22%)
15-20 lat	40	8 (20%)	1 (3%)	2 (5%)	4 (10%)	3 (8%)	0 (0%)	2 (5%)	15 (37%)
20-29 lat	45	15 (33%)	8 (18%)	12 (27%)	15 (33%)	18 (40%)	3 (6%)	4 (9%)	34 (75%)
>30 lat	15	6 (40%)	2 (13%)	8 (53%)	11 (73%)	6 (40%)	1 (6%)	4 (27%)	13 (87%)

\* zrosty przednie (synechie), zgrubienie tęczówki, ubytki tęczówki

W oparciu o powyższe dane (patrz Tabela 4) założono stopniowy (liniowy) wzrost częstości występowania poszczególnych komplikacji w grupie chorych nie leczonych cysteaminą w postaci roztworu kropli do oczu (BSC):

- Keratopatia filamentowa – u dzieci w wieku 2-10 lat brak komplikacji (0%), następnie częstość stopniowo wzrasta do poziomu 3% w wieku 20 lat oraz 18% w wieku 25 lat, po czym następuje stabilizacja (tj. brak nowych chorych z keratopatią filamentową);
- Neowaskularyzacja rogówki – u dzieci w wieku 2-15 lat brak komplikacji (0%), następnie częstość stopniowo wzrasta do poziomu 5% w wieku 20 lat, 27% w wieku 25 lat oraz 53% w wieku 35 lat. Analogicznie, jak w przypadku keratopatii taśmowatej przyjęto, że u osób w wieku powyżej 35 lat następuje stały, stopniowy wzrost liczby chorych z komplikacją do poziomu 100% w wieku 100 lat.
- Keratopatia taśmowata – u dzieci w wieku 2-15 lat brak komplikacji (0%), następnie częstość stopniowo wzrasta do poziomu 10% w wieku 20 lat, 33% w wieku 25 lat oraz 73% w wieku 35 lat. W przeciwieństwie do keratopatii filamentowej po 30 roku życia nie nastąpiła stabilizacja w zakresie występowania keratopatii taśmowatej, stąd w analizie przyjęto, że u osób w wieku powyżej 35 lat następuje stały, stopniowy wzrost liczby chorych z komplikacją do poziomu 100% w wieku 100 lat.

#### 1.3.4. Częstość występowania światłowstrętu (ang. photophobia) i kurczu powiek

Objawy okulistyczne, nawet przy pomyślnych rokowaniach pod względem objawów nerkowych, mogą znacząco ograniczać pacjentom możliwość normalnego życia. Wielu pacjentów, zwłaszcza w wieku powyżej 10 lat cierpi na światłowstręt wywołujący dyskomfort w normalnych, sztucznie oświetlonych pomieszczeniach [33]. W oparciu o pracę Gahl 1986 [24] w grupie 80 chorych z cystynozą nefropatyczną w wieku 10-26 lat światłowstręt



był raportowany u 86% osób, w szczególności w grupie dzieci w wieku 10-13 lat odsetek ten wynosił 83%. W pracy Dureau 2003 [20] przedstawiono dane 29 pacjentów leczonych cysteaminą w postaci doustnej (okres obserwacji 1980 – 2000 rok) i począwszy od 1986 roku otrzymujących wspomagające krople do oczu z cysteaminą (zalecane dawkowanie 6 razy na dobę):

- Średni wiek zanotowania objawów światłowstrętu wynosił 7,7 lat ( $\pm 3,6$ );
- Autorzy stwierdzają, że światłowstręt pojawia się przed 10 rokiem życia, zaś w połowie drugiej dekady życia przybiera formę zaawansowaną (*severe*);
- W wieku 10 lat większość chorych narzekała na nasilenie światłowstrętu.

[REDACTED]

### 1.3.5. Dane dotyczące kosztów

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). Dodatkowo oszacowano koszty z perspektywy społecznej obejmujące m.in. koszty związane z utratą produktywności oraz koszty z perspektywy finansów publicznych.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszt produktu leczniczego Cystadrops® (wnioskowana technologia medyczna)
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z gromadzeniem kryształków cystyny w rogówce
- Koszt diagnostyki i monitorowania w nowym programie lekowym

[REDACTED]

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu.

[REDACTED]

[Redacted header text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted section header text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text]

6)

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**1.3.5.5. Koszty dodatkowe diagnostyki i monitorowania leczenia objawowego BSC**

[Redacted text]

W celu oszacowania kosztu wizyt monitorujących leczenie objawowe BSC wykorzystano *Charakterystykę grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych* zawartą w aktualnie obowiązującym zarządzeniu Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [78].

Tabela 8. Zestawienie badań diagnostycznych

Nazwa badania	Kod ICD-9	Lista (zgodnie z Charakterystyką grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych [78])
Badanie w lampie szczelinowej	95.1913	W6 Badania dodatkowe - grupa 5 Procedura nie uwzględniana w procesie grupowania
Badanie dna oka	95.1902	W1 Lista podstawowa
OCT - Optyczna koherentna tomografia oka	95.1906	W3 Badania dodatkowe - grupa 2

W ramach niniejszej analizy zdecydowano się na uwzględnienie średniego kosztu wizyty W13 w ramach, której wykonuje się powyższe badania (w szczególności badanie OCT; patrz Tabela 8).

Tabela 9. Koszt wizyty ambulatoryjnej okulistycznej

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych (Kod)	Opis	Wycena punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu (5.30.00.0000013)	konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W3	121	1,00	121

#### 1.3.5.6. Koszty leczenia komplikacji w obrębie przedniego segmentu oka związanych z gromadzeniem kryształków cystyny w rogówce

W analizie uwzględniono koszty leczenia komplikacji w obrębie przedniego segmentu oka związanych z gromadzeniem kryształków cystyny w rogówce: kurczu powiek, keratopatii taśmowatej i keratopatii filamentowej oraz zapalenia rogówki.

##### Koszty leczenia kurczu powiek

Zgodnie z opiniami ekspertów w leczeniu kurczu powiek (postać zaawansowana) może być zastosowana toksyna botulinowa (4 podania na rok; tj. co 3 miesiące), dostępna w ramach programu lekowego *B.28 Leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy (ICD-10 G 24.3, G 24.4, G 24.5, G 24.8, G 51.3)* [48]. W poniższej tabeli przedstawiono koszt leczenia kurczu powiek toksyną botulinową przy założeniu, że koszty związane z podaniem leku będą rozliczane w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym, związanym z wykonaniem programu, natomiast monitorowanie i diagnostyka w programie rozliczone zostanie zgodnie z aktualnie obowiązującym *Katalogiem ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych* [81]. Z uwagi na mnogość wskazań do stosowania toksyny botulinowej w obliczeniach wykorzystano minimalny koszt za średnią dawkę.



Tabela 10. Koszt leczenia kurczu powiek w ramach programu lekowego.

Rodzaj kosztu	Koszt NFZ [zł] / opakowanie [PLN] <sup>a</sup>	Dawka średnia / wizyta [j.m.] <sup>***</sup>	Średni koszt / wizyta [PLN]	Minimalny koszt leku / wizyta [PLN]
<b>Koszt toksyny botulinowej</b>				
Botox, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 Jednostek Alergan (opak. 1 fiol. 100 j.)	551,73	35 j.m. (20 – 50 j.m.)	193,11	
Dysport, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j. (opak. 1 fiol. po 500 j.)	641,06		224,37	
Dysport, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 300 j. (opak. 1 fiol. po 300j.)	382,66	175 j.m. (100 – 250 j.m.)	223,22	138,25 PLN
Xeomin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 j. (opak. 1 fiol. po 100j. (LD50))	395,00	35 j.m. (20 – 50 j.m.)	138,25	
Diagnostyka w programie leczenia dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy		342,48 PLN / rok		
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu [PLN]		108,16 PLN / wizyta		

<sup>a</sup> Uwzględniono ceny efektywne w oparciu o wielkość kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań poszczególnych produktów w okresie styczeń-wrzesień 2018 roku [41] (obliczono, jako iloraz kwoty refundacji w danym okresie oraz liczby zrefundowanych opakowań)

<sup>\*\*\*</sup> Przyjęto średnią dawkę dla poszczególnych produktów zgodnie z zakresem przedstawionym w opisie programu lekowego [48]

#### Koszty leczenia keratopatii taśmowatej

Zgodnie z opiniami ekspertów, leczenie keratopatii taśmowatej odbywa się w ramach hospitalizacji *B53 Średnie zabiegi na rogówce i twardówce* [82], obejmującej koszt podania i koszt leku (wersenianu) wraz z kosztem monitorowania leczenia, pacjent jest hospitalizowany przez około 2-3 dni [4].

Tabela 11. Koszt leczenia keratopatii taśmowatej

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt hospitalizacji [PLN] <sup>a</sup>
B.53	5.51.01.0002053	Średnie zabiegi na rogówce i twardówce	1 190	1 190,00

<sup>a</sup> przyjęto średni koszt za 1 punkt wynoszący 1,00 PLN

#### Koszty leczenia keratopatii filamentowej

Eksperti wskazali, że leczenie keratopatii filamentowej nie odbywa się w ramach hospitalizacji, stąd analogicznie, jak autorzy modelu CUA [15] uwzględniono dwie dodatkowe wizyty ambulatoryjne okulistyczne (patrz Tabela 9) na cykl (=3 miesiące).

#### Koszty leczenia zapalenia rogówki (nowotworzenie naczyń w rogówce / neowaskularyzacja rogówki)

Podobnie, jak w przypadku keratopatii filamentowej, jako koszt leczenia/monitorowania leczenia zapalenia rogówki w modelu CUA [15] uwzględniono dwie dodatkowe wizyty ambulatoryjne okulistyczne (patrz Tabela 9) na cykl (=3 miesiące).

### 1.3.5.7. Koszty z perspektywy społecznej

Objawy okulistyczne, nawet przy pomyślnych rokowaniach pod względem objawów nerkowych, mogą znacząco ograniczać pacjentom możliwość normalnego życia [33]. Wielu pacjentów, zwłaszcza w wieku powyżej 10 lat [38] cierpi na światłowstręt wywołujący dyskomfort nawet w normalnych, sztucznie oświetlonych pomieszczeniach [33]. Fotofobia jest skomplikowanym fenomenem obejmującym nie tylko oko, ale również centralny układ nerwowy. Podejrzewa się, że istnieje ścisły związek między przewodnictwem bólowym i odczuwaniem natężenia światła, który w przypadku pacjentów z chronicznym światłowstrętem może utrzymywać się nawet po usunięciu bezpośredniej okulistycznej przyczyny. Dla pacjentów może mieć to szersze konsekwencje w postaci obniżenia progu odczuwania bólu i negatywnego oddziaływania zwrotnego

z neurologicznymi problemami takimi jak bóle głowy czy zaburzenia nastroju [33]. Od najmłodszych lat, pacjenci z cystynozą starają się unikać światła, ponieważ wywołuje ono ciężki ból oka [65,34]. Przy braku właściwego leczenia wraz z wiekiem pojawiają się powikłania związane z siatkówką oraz poważne uszkodzenia segmentu przedniego, a ich konsekwencje (ryzyko całkowitej i nieodwracalnej utraty wzroku) są istotnym zagrożeniem dla pacjenta [33].

W oparciu o wyniki analizy klinicznej [32] wydaje się wysoce prawdopodobne, iż pozytywny wpływ prawidłowego leczenia rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny na zachowanie ostrości widzenia i ograniczenie występowania światłowstrętu może przyczynić się do poprawy w zakresie samodzielności oraz większej mobilności chorych i tym samym ich opiekunów.

Na podstawie powyższych danych oraz ze względu na rozpatrywany problem zdrowotny (choroba ultrarządka) w ramach niniejszej analizy zdecydowano się na uwzględnienie zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1] kosztów z perspektywy społecznej, jako:

- Kosztów pracy – stanowiących sumę wynagrodzeń brutto (łącznie z zaliczkami na poczet podatku dochodowego od osób fizycznych i ze składkami na obowiązkowe ubezpieczenia emerytalne, rentowe, chorobowe płaconymi przez ubezpieczonego pracownika) oraz pozapłacowych wydatków (m.in. składek na ubezpieczenia emerytalne, rentowe i wypadkowe opłacanych przez pracodawcę) [29,28,30];
- Kosztów należnego świadczenia pielęgnacyjnego w przypadku rezygnacji opiekuna/rodzica z pracy i/lub braku podjęcia pracy z uwagi na konieczność zapewnienia całodobowej opieki choremu dziecku;
- Kosztów utraconej produktywności chorego i opiekunów – przyjęto, jako średnie PKB na osobę pracującą (uwzględniono tylko w cyklu w którym, chory/opiekun rezygnuje i/lub nie podejmuje pracy z powodu choroby (np. ustalenie świadczenia opiekuńczego).

Uwzględnienie kosztów pracy przyczynia się do przedstawienia rzeczywistej straty z perspektywy pacjenta i opiekuna (m.in. utracone zarobki) oraz z perspektywy finansów publicznych (m.in. utracone składki ZUS, podatki oraz konieczność wypłaty rent i zasiłków dla chorych i opiekunów), natomiast wskaźnik średniego PKB na osobę pracującą uwzględnia realną wartość produkcji w danym państwie, pokazując równocześnie potencjał ekonomiczny kraju.

Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących przeciętnego miesięcznego kosztu pracy na 1 zatrudnionego w latach 2010-2016 [29,28,30] wyznaczono metodą regresji liniowej prawdopodobny średni miesięczny koszt pracy w latach horyzontu czasowego analizy (tj. począwszy od roku 2020 – zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej prawdopodobny termin wydania pozytywnej decyzji przypada na grudniowe obwieszczenie MZ tj. refundacja od stycznia 2020 roku [44]).

Tabela 12. Przeciętne miesięczne koszty pracy – dane GUS (2010-2016) oraz prognoza metodą regresji liniowej na lata horyzontu analizy

Rok	Przeciętne miesięczne koszty pracy [PLN]
2010	4 388,31
2011	4 633,95
2012	4 758,64
2013	4 985,54
2014	5 149,18
2015	5 348,81
2016	5 489,14
2017	5 696,62
2018	5 879,57
2019	6 062,53
2020	6 245,48



Rok	Przeciętne miesięczne koszty pracy [PLN]
2021	6 428,44
2022	6 611,39

Przy braku właściwego leczenia wraz z wiekiem pojawiają się powikłania związane z siatkówką oraz poważne uszkodzenia segmentu przedniego, a ich konsekwencje (ryzyko całkowitej i nieodwracalnej utraty wzroku) są istotnym zagrożeniem dla pacjenta [33], stąd w ramach niniejszej analizy uwzględniono:

- W przypadku chorych z utratą wzroku lub poważnymi zmianami w zakresie widzenia (w szczególności w przypadku współwystępowania ciężkiego światłowstrętu: tj. wynik, co najmniej 4 punkty w skali 0-5) jeden z rodziców/opiekunów podejmuje się całodobowej opieki nad dzieckiem rezygnując tym samym całkowicie z pracy i/lub nie podejmując zatrudnienia
- Z rezygnacją z pracy związana jest utrata wynagrodzenia i tym samym konieczność skorzystania ze świadczenia pielęgnacyjnego [60]:
  - W roku 2015 świadczenie pielęgnacyjne wynosiło 1 200 PLN miesięcznie (tj. 1 638 PLN brutto łącznie ze składkami na ubezpieczenie społeczne i zdrowotne), natomiast w roku 2016 już 1 300 PLN zrównując się tym samym z poziomem najniższego wynagrodzenia netto
  - Od 1 stycznia 2017 roku przewidziana została coroczna waloryzacja wysokości świadczenia pielęgnacyjnego, polegająca na corocznym wzroście wysokości tego świadczenia o procentowy wskaźnik, o jaki zwiększać się będzie minimalne wynagrodzenie za pracę (w roku 2017 świadczenie wynosi 1 406 PLN netto, co przy rozpatrzeniu współczynnika brutto/netto z roku 2015 (tj.  $1,365 = 1 638 / 1 200$ ) przekłada się na rzeczywisty koszt świadczenia z perspektywy finansów publicznych na poziomie 1 919,19 PLN brutto)
  - W modelu CUA założono stały współczynnik 33,69% ( $= 1 919,19 \text{ PLN} / 5 696,62 \text{ PLN}$  – obliczono dla roku 2017) określający wysokość świadczenia pielęgnacyjnego (brutto) w stosunku do przeciętnego miesięcznego kosztu pracy
- Dodatkowo pacjent w wieku powyżej 18 lat może otrzymać rentę socjalną, której wysokość w 2017 roku wynosiła 840,00 PLN brutto, stąd w analizie przyjęto, że chorzy niezdolni do pracy w wieku powyżej 18 lat pobierają wskazane świadczenie. W modelu CUA uwzględniono stały współczynnik 14,75% ( $= 840,00 \text{ PLN} / 5 696,62 \text{ PLN}$  dla roku 2017) określający wysokość renty socjalnej (brutto) w stosunku do przeciętnego miesięcznego kosztu pracy

W celu oszacowania kosztów utraconej produktywności chorego i opiekunów wykorzystano dane GUS dotyczące liczby osób aktywnych zawodowo (pracujący) [26] oraz rocznego wskaźnika produktu krajowego brutto (PKB) [52] – patrz Tabela 13.

Tabela 13. Oszacowanie kosztów utraconej produktywności [6,52]

Rok	Produkt krajowy brutto (PKB) [mln PLN]	Liczba osób aktywnych zawodowo – pracujący (tys)	PKB / osoba pracująca [PLN]*	Zmiana procentowa wskaźnika PKB/osoba pracująca [%]**
2013	1 656 896	15 579	106 354	-
2014	1 719 769	15 860	108 434	2,0%
2015	1 799 392	16 081	111 899	3,2%
2016	1 858 468	16 222	114 565	2,4%
2017	1 982 080	16 425	120 678	5,3%

\* Obliczono jako iloraz PKB przez liczbę osób aktywnych zawodowo (pracujący)

\*\* Zmiana procentowa w stosunku do roku poprzedniego

W oparciu o powyższe dane w analizie uwzględniono roczny wzrost PKB/osoba pracująca na poziomie 3,22% (=średnia z lat 2013-2017; patrz ostatnia kolumna w Tabeli 13). Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej oraz danymi z analizy PREDECIZER™ prawdopodobny termin rozpoczęcia refundacji to 01 styczeń 2020 roku [44],

stąd w modelu CUA w pierwszym roku (4 cykle) jako wartość bazową przyjęto koszt dla 2020 roku (132 705 PLN = 120 678 x (1+3,22%)^(2020-2017)).

### 1.3.5.8. Koszty związane z utratą wzroku

W modelu uwzględniono dwie kategorie kosztów związanych z utratą wzroku:

- 1) koszty przedmiotów ortopedycznych dla osób dotkniętych ślepotą (łaska biała),
- 2) koszty związane z depresją.

#### Koszty przedmiotów ortopedycznych dla osób dotkniętych ślepotą

Na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie przedstawiono koszty jednostkowe łaski dla osób niewidomych. Przyjęto, że jej cena jest równa limitowi wprowadzonemu przez Ministerstwo Zdrowia, a okres użytkowania łaski dla niewidomych to 6 miesięcy. W modelu założono, że każdy pacjent dotknięty ślepotą używa łaski dla niewidomych, refundowanej przez NFZ.

Tabela 14. Koszty łaski dla niewidomych.

Wyrób medyczny	Kod wyrobu	Koszt refundacji NFZ/wyrób medyczny [PLN]	Okres użytkowania [miesiące]
Łaska dla niewidomych (biała)	9192.06	100,00	6 miesięcy

#### Koszty leczenia depresji

Koszt leczenia depresji przyjęto w oparciu o Analizę Ekonomiczną dla produktu leczniczego Ozurdex® [64], w której autorzy na podstawie danych z publikacji Kiejna 2001, skorygowanych o wskaźnik inflacji, oszacowali, że roczne koszty związane z leczeniem depresji wynikającej z utraty wzroku wynoszą 3 366,65 PLN.

#### Łączne koszty związane z utratą wzroku

Na podstawie powyższych danych w analizie przyjęto roczne koszty związane z utratą wzroku na poziomie 3 566,65 PLN (grupa „blind” w modelu). Dodatkowo zgodnie z założeniami autorów modelu CUA [64] w przypadku chorych z umiarkowanym ograniczeniem widzenia („moderate”) przyjęto średnioroczny koszt na poziomie 81,35% wskazanej powyżej kwoty (tj. 2 901,62 PLN = 81,35% x 3 566,65 PLN).

### 1.3.1. Prawdopodobieństwo zgonu

Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych (niezwiązanych z postępowaniem choroby) oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego na temat śmiertelności w populacji ogólnej przedstawionych w Tablicach Trwania Życia w 2017 roku [25]. Tablice zawierają prawdopodobieństwa zgonu w ciągu roku (niezależnie od przyczyny) w określonym wieku (od 0 do 100 lat), z uwzględnieniem płci. W analizie wykorzystano wartości przeskalowane odsetkiem kobiet i mężczyzn w populacji docelowej (patrz rozdział 1.3.1); 50% kobiet oraz 50% mężczyzn. Zakładając wykładniczy rozkład ryzyka zgonu w czasie, roczne prawdopodobieństwa zgonu przeliczone zostały na prawdopodobieństwa odpowiadające długości cyklu modelu (= 3 miesiące) przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$P_{zgon\_cykl} = 1 - (1 - P_{zgon\_rok})^{\frac{1}{4}}$$



Tabela 15. Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych w zależności od wieku chorego

Wiek pacjenta	Roczne prawdopodobieństwo zgonu [25]		Średnie kwartalne prawdopodobieństwo zgonu*
	Mężczyźni (populacja ogólna)	Kobiety (populacja ogólna)	
2	0,0002	0,0002	0,0000
3	0,0001	0,0001	0,0000
4	0,0001	0,0001	0,0000
5	0,0001	0,0001	0,0000
6	0,0001	0,0001	0,0000
7	0,0001	0,0001	0,0000
8	0,0001	0,0001	0,0000
9	0,0001	0,0001	0,0000
10	0,0001	0,0001	0,0000
11	0,0001	0,0001	0,0000
12	0,0001	0,0001	0,0000
13	0,0001	0,0001	0,0000
14	0,0002	0,0001	0,0000
15	0,0002	0,0002	0,0000
16	0,0003	0,0002	0,0001
17	0,0005	0,0002	0,0001
18	0,0006	0,0002	0,0012
19	0,0007	0,0003	0,0012
20	0,0008	0,0003	0,0012
21	0,0009	0,0003	0,0013
22	0,0009	0,0002	0,0013
23	0,0009	0,0002	0,0014
24	0,0009	0,0002	0,0014
25	0,0010	0,0002	0,0015
26	0,0010	0,0003	0,0015
27	0,0011	0,0003	0,0016
28	0,0011	0,0003	0,0016
29	0,0011	0,0003	0,0017
30	0,0012	0,0003	0,0017
31	0,0013	0,0004	0,0018
32	0,0014	0,0004	0,0018
33	0,0015	0,0004	0,0019
34	0,0015	0,0005	0,0040
35	0,0017	0,0005	0,0040
36	0,0018	0,0006	0,0041
37	0,0019	0,0006	0,0042
38	0,0021	0,0007	0,0042
39	0,0023	0,0008	0,0043
40	0,0025	0,0008	0,0044
41	0,0027	0,0009	0,0045
42	0,0030	0,0011	0,0045
43	0,0033	0,0012	0,0046
44	0,0036	0,0013	0,0047
45	0,0040	0,0015	0,0048
46	0,0044	0,0016	0,0049
47	0,0049	0,0018	0,0050
48	0,0054	0,0020	0,0051
49	0,0060	0,0022	0,0052
50**	0,0066	0,0025	0,0053

\* Obliczono, jako sumę iloczynów: (roczne prawdopodobieństwa zgonu u mężczyzn x odsetek mężczyzn w populacji docelowej) + (roczne prawdopodobieństwa zgonu u kobiet x odsetek kobiet w populacji docelowej) i następnie zastosowano (wyżej wymienioną) standardową formułę:  $P_{\text{kwartalne}} = [1 - (1 - P_{\text{roczne}})^{1/4}]^4$  (1/4) w celu uzyskania prawdopodobieństwa na cykl w modelu CUA.

\*\* W niniejszym dokumencie przedstawiono talres 2-50 lat, natomiast dokładne oszacowania z pełnym zakresem 2-100 lat znajdują się w kalkulatorze dołączonym do analizy (CUA\_Cystodrops\_PK\_122018.xlsx)

W oparciu o dane z badania Brodin-Sartorius 2012 [7] w grupie osób, u których terapię cysteaminą w postaci doustnej rozpoczęto przed 5 rokiem życia przeżycie w okresie obserwacji (średnio 21,9 lat) wyniosło 95% (pierwszy zgon zanotowano u pacjenta w wieku 21,4 lat; mediana przeżycia nie została uzyskana). Ponadto w grupie chorych, u których leczenie cysteaminą doustną rozpoczęto później ( $\geq 5$  lat) ponad 95% dożyło 20 lat (mediana przeżycia wyniosła około 40 lat, przy czym około 80% pacjentów dożyło wieku 30 lat). Dodatkowo Cohen 2015 [14] w grupie 31 chorych poddanych przeszczepowi nerki (mediana wieku w trakcie przeszczepu wynosiła 20,4 lata; zakres 7,1 – 36,5 lat) przeżycie 10 letnie wyniosło 97% (mediana wieku na zakończeniu okresu obserwacji: 32,7 lat; zakres 18,7 – 54,5 lat).

Na podstawie powyższych informacji w ramach niniejszej analizy zdecydowano się na podejście wysoce konserwatywne zakładające uwzględnienie w modelu ekonomicznym, że przeżycie w grupie dzieci z cystynozą (wiek 0-17 lat) będzie identyczne jak w populacji ogólnej, natomiast mediana przeżycia wyniesie 57,5 lat [15,49] (dla porównania mediana przeżycia w populacji ogólnej w Polsce wynosiła w 2015 roku około 80 lat). W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono medianę przeżycia na poziomie 80 lat (wariant optymistyczny uwzględniający poprawę w zakresie leczenia przyczynowego cystynozy i osiągnięcie mediany przeżycia zbliżonej do populacji ogólnej) oraz zgodnie z sugestią AOTMIT 40 lat (wariant pesymistyczny zakładający brak jakiegokolwiek poprawy w zakresie leczenia objawowego i przyczynowego cystynozy).

### 1.3.2. Compliance

W oparciu o wyniki badania OCT-1 [36] poziom *compliance* wyniósł ponad 95%,

Ponadto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cystadrops<sup>®</sup> [13] zalecaną dawkę (tj. jedna kropla zakraplana do każdego oka 4 razy na dobę w godzinach dziennych) można stopniowo zmniejszać do minimalnej całkowitej dobowej dawki równej 1 kropli zakraplanej do każdego oka na dobę w zależności od wyników badań okulistycznych (np. odkładanie się kryształków cystyny w rogówce, nadwrażliwość na światło). Ponadto zgodnie z danymi z charakterystyki produktu leczniczego Cystadrops<sup>®</sup> [13] w badaniu OCT-1 średnia dawka wynosiła 3 krople/oko/dobę (zakres 1-3 kropli) w przypadku 7 z 8 pacjentów.

Na podstawie powyższych informacji wydaje się wysoce prawdopodobne, iż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Cystadrops<sup>®</sup> pacjenci będą w pełni przestrzegać zalecanego dawkowania (*compliance* 100%), które jest znacznie mniej uciążliwe od przyjmowania, co 6 godzin (tj. również w porze nocnej) cysteaminy doustnej (Cystagon<sup>®</sup>).

W odpowiedzi na uwagę AOTMIT [51]: rzeczywiście w chorobach przewlekłych (np. cukrzyca) wymagających długotrwałego stosowania leków może dochodzić do pomijania zalecanych dawek, niemniej w rozpatrywanym przypadku choroby ultra-rzadkiej pacjenci często oczekują przez wiele lat na dostęp do efektywnej terapii, stąd wydaje się mało prawdopodobne pomijanie dawek leku prowadzące tym samym do nawrotu objawów choroby i w konsekwencji wykluczenia z programu lekowego (i/lub RDTL) z uwagi na brak efektu [73,68].

### 1.3.3. Użyteczności

Cystynozą ma istotny wpływ na jakość życia pacjentów [64]. Pojawienie się doustnej terapii cysteaminą spowodowało, że głównym celem terapii przestała być próba przedłużenia życia pacjentów, skupiono się natomiast na poprawie jego jakości poprzez unikanie późniejszych komplikacji. Objawy okulistyczne związane z cystynozą nasilają się z wiekiem i nieleczone prowadzą do wystąpienia komplikacji związanej ze zwiększeniem się ilości kryształków w rogówce [64, 66].



Akumulacja kryształków w rogówce u pacjentów z cystynozą nefropatyczną powoduje nieprawidłową dyfrakcję światła i nadwrażliwość na światło (światłowstręt). Nasilenie światłowstrętu różni się między pacjentami, ale prawie wszyscy chorzy doświadczają dyskomfortu związanego z jasnym oświetleniem i wiele osób musi nosić okulary przeciwsłoneczne nawet w pomieszczeniach zamkniętych. Od najmłodszych lat, pacjenci z cystynozą starają się unikać światła, ponieważ wywołuje ono ciężki ból oka [65,34].

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana, jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years - QALY*) [1]. Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0-zgon.

#### Pierwotne wyszukiwanie użyteczności

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z cystynozą przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazach informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed),
- The Cochrane Library,
- CRD,
- CEA Registry.

Wyszukiwanie zakończono dnia 06.02.2018 roku. Strategie wyszukiwania oraz jego wyniki (w postaci diagramu) szczegółowo przedstawiono w rozdziale 2.2. W ramach wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnej publikacji bezpośrednio odnoszącej się do rozpatrywanej populacji chorych z cystynozą.

#### Dodatkowe wyszukiwanie użyteczności

Ponadto z uwagi na fakt, iż w modelu CUA [15] uwzględniono spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (światłowstrętu, kurczu powiek, keratopatii taśmowatej, keratopatii filamentowej i neowaskularyzacji rogówki), zdecydowano się na przeprowadzenie dodatkowego wyszukiwania systematycznego w poniższych bazach medycznych:

- Medline (przez PubMed),
- The Cochrane Library,
- CRD,
- CEA Registry.

Wyszukiwanie zakończono dnia 06.02.2018 roku. Strategie wyszukiwania oraz jego wyniki (w postaci diagramu) szczegółowo przedstawiono w rozdziałach 2.2.2–2.2.4. W ramach wyszukiwania zidentyfikowano dwie publikacje spełniające kryterium włączenia: Chadda 2009 [12] oraz Tilden 2016 [61]. Ze względu na fakt, iż zidentyfikowane prace są analizami ekonomicznymi, zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1] odnaleziono i uwzględniono publikację stanowiącą pierwotne źródło użyteczności: Hilker 2001 [31] – w badaniu wskazano jakość życia 0,59 (SD=0,26; EQ-5D) pacjentów z dystonią czaszkową (u większości chorych występował kurcz powiek), przy czym brak odniesienia/porównania do jakości życia chorych bez jakichkolwiek objawów dystonii (w szczególności kurczu powiek).

#### Wartości użyteczności przyjęte w modelu CUA [15]

Autorzy modelu ekonomicznego [15] ze względu na brak danych o użyteczności/spadku użyteczności (ang. *utility / disutility*) w grupie chorych z cystynozą (populacja docelowa) zdecydowali się na uwzględnienie wartości w oparciu o opinie ekspertów klinicznych oraz opracowanie Brown 2000 [9] (dotyczy zaburzeń widzenia):



- Dla umiarkowanego zaburzenia widzenia i ślepoty spadek użyteczności wyznaczono w oparciu o pracę Brown 2000 [9]: odpowiednio  $-0,15$  oraz  $-0,54$ , natomiast dla prawidłowego widzenia przyjęto brak spadku użyteczności tj. wartość bazowa 1,0)

[Redacted Table Content]

**Spadek wartości użyteczności wśród opiekunów chorych dzieci**

W ramach szerokiego wyszukiwania (tzw. *google search*) zidentyfikowano systematyczny przegląd badań oceniających wpływ choroby dziecka/podopiecznego na jakość życia jego rodziców/opiekunów: Wittenberg 2013 [71]. Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1] w przypadku zidentyfikowania aktualnego (tj. do 5 lat

od dnia publikacji) przeglądu systematycznego użyteczności, niebudzącego wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania) i zawierającego użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.

W oparciu o powyższy przegląd w ramach niniejszej analizy zdecydowano się na wykorzystanie danych z opracowania Kuhlthau 2010 [35] porównującego poziom jakości życia opiekunów (rodziców) dzieci z ograniczoną aktywnością (ang. activity limitations; zdefiniowaną jako ograniczenie w zakresie edukacji (szkolnictwo), zabawy lub działań społecznych) vs rodzice dzieci bez takowych ograniczeń: wynik odpowiednio 0,82 vs 0,90 w skali EQ-5D.

#### **1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość**

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [67] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014-2016 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 46 651 PLN [45].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 139 953 PLN/QALY (3 x 46 651 PLN).

#### **1.5. Przegląd analiz ekonomicznych**

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania cysteaminy w postaci roztworu kropli do oczu. Z uwagi na charakter problemu zdrowotnego (choroba ultrazadka) zdecydowano się na uwzględnienie również prac dotyczących leczenia cysteaminą w postaci doustnej.

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

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,



- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),
- Embase.

Wyszukiwanie zakończono dnia 30.01.2018 r.

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

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

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie udało się zidentyfikować publikacji oceniających opłacalność stosowania cysteminy w postaci roztworu kropli do oczu, natomiast odnaleziono 2 analizy dotyczące leczenia cysteminą w postaci doustnej.


## 1.6. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

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

Tabela 19. 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>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia komplikacji w obrębie przedniego segmentu oka związanych z gromadzeniem kryształków cystyny w rogówce	Patrz rozdział 1.3.5.6	Nie dotyczy	Koszt ustalony zgodnie z obowiązującymi regulacjami płatnika publicznego oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych [4]
Koszty związane z utratą wzroku	Patrz rozdział 1.3.5.8	Nie dotyczy	Koszt dodatkowy związany z koniecznością dodatkowej opieki w przypadku ograniczenia ostrości wzroku / utraty wzroku
Koszty z perspektywy społecznej	Patrz rozdział 1.3.5.7	Nie dotyczy	Koszty uwzględnione w ramach dodatkowej perspektywy w analizie
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>			
Użyteczności / spadek użyteczności	Patrz rozdział 1.3.3	Nie dotyczy	Brak alternatywnych wartości użyteczności – patrz rozdział 1.3.3
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>			



Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Wiek	2 lata (dziecko rozpoczynające terapię (31 lat rodzic/opiekun)	Nie dotyczy	Zgodnie z projektem programu lekowego [73] oraz charakterystyką produktu Cystadrops® [13] do leczenia mogą zostać zakwalifikowane osoby w wieku powyżej 2 lat, stąd analogicznie jak autorzy modelu CUA [15] przyjęto wiek wyjściowy pacjenta na poziomie 2 lat. Mediana wieku kobiet rodzących dziecko w Polsce w 2013 roku wynosiła 29 lat [59], stąd w obliczeniach uwzględniono 31 lat jako średni wiek (w momencie rozpoczęcia terapii) rodzica/opiekuna chorego dziecka.
Ilość kryształów cystyny w całej rogówce oka (IVCM)	9,82	Nie dotyczy (wartości z badania RCT [32,37])	Analogicznie jak autorzy modelu CUA [15] przyjęto poziom zareportowany w badaniu CHOC [32,37] dla populacji pediatrycznej (obliczenia przeprowadzone przez autorów modelu CUA [15])
Nasilenia światłowstrętu	1,37		
Stopień upośledzenia wzroku	Brak (none)	Nie dotyczy	Analogicznie jak autorzy modelu CUA [15] przyjęto poziom zareportowany w badaniu CHOC [32]
<b>Parametry kliniczne</b>			
Zmiana w zakresie IVCM – leczenie Cystadrops®	-4,03 (90 dni) – patrz rozdział 1.3.2.1	Nie dotyczy	Wartości z badania CHOC wskazana przez autorów modelu CUA [15]
Zmiana w zakresie poziomu światłowstrętu – leczenie Cystadrops®	-0,688 (90 dni) – patrz rozdział 1.3.2.1	-0,960	W oparciu o informację od procenta leku o rzeczywistym poziomie poprawy (real-life) w okresie 0-3 miesięcy od rozpoczęcia terapii produktem Cystadrops® – patrz rozdział 1.3.2.1
<b>Pozostałe parametry</b>			
Naturalny przebieg choroby w zakresie oceny IVCM / światłowstrętu	Patrz rozdział 1.3.2.2	Nie dotyczy	Założenie autorów modelu CUA [15] potwierdzone przez polskich ekspertów [4]
Występowanie komplikacji w przypadku chorych nieleczonych (BSC) – naturalny przebieg choroby	Patrz rozdział 1.3.3	Nie dotyczy	Brak alternatywnych danych
Średni wiek wystąpienia maksymalnych objawów światłowstrętu (ocena 5 punktów w skali 0-5)	17 lat	15 lat (minimalny) / 20 lat (maksymalny)	Uwzględniono wartości skrajne z zakresu wskazanego przez ekspertów [4]
Znaczny stopień upośledzenia wzroku obejmujący wszystkich chorych bez leczenia aktywnego (tj. jedynie objawowo BSC)	25 lat	15 lat / 20 lat	
Stopa dyskontowa	Koszty 5% / efekty 3,5%	Koszty 0%, efekty 0%	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [55] oraz z Wytycznymi HTA [1].
Horyzont czasowy	Dożywotni – górna granica wieku pacjentów na poziomie 100 lat	Górna granica wieku pacjentów na poziomie 50 lat	W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant uwzględniający (analogicznie, jak w raporcie dla produktu Cystagon® [3]) górną granicę wieku na poziomie 50 lat.
Próg opłacalności	139 953 PLN/QALY	Nie dotyczy	Wartość ustalona urzędowo.

## 1.7. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Konsekwencje zdrowotne dla porównania Cystadrops<sup>®</sup> vs BSC przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywotnego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu CUA.

Tabela 20. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania Cystadrops<sup>®</sup> vs BSC

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica
<b>Kategoria kosztu – perspektywa społeczna</b>			
Koszty całkowite [PLN]	3 725 996	2 834 605	891 391
Koszt interwencji [PLN]	█	█	█
Koszt monitorowania [PLN]	█	█	█
Koszt leczenia komplikacji [PLN]	█	8 484	█
Koszty związane z utratą wzroku [PLN]	█	195 150	█
Koszty społeczne [PLN]	█	█	█
<b>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ</b>			
Koszty całkowite [PLN]	3 725 996	285 260	3 440 736
Koszt interwencji [PLN]	█	█	█
Koszt monitorowania [PLN]	█	█	█
Koszt leczenia komplikacji [PLN]	█	8 484	█
Koszty związane z utratą wzroku [PLN]	█	195 150	█
<b>Kategoria wyniku zdrowotnego</b>			
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	19,26	8,74	10,53
Liczba zyskanych lat życia [LYG]	23,36	23,36	0,00

## 1.8. Wyniki analizy użyteczności kosztów

### 1.8.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy społecznej. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla dożywotnego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 21. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania Cystadrops<sup>®</sup> vs BSC

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa społeczna	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
<b>Wariant analizy bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka (RSS)</b>				
Koszt leczenia [PLN]	3 725 996	285 260	3 725 996	2 834 605
Koszt inkrementalny [PLN]	3 440 736		891 391	
Efekt [QALY]	19,26	8,74	19,26	8,74
Efekt inkrementalny [QALY]	10,53		10,53	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	326 781		84 659	

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa społeczna	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
Wariant analizy z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (RSS)				
Koszt leczenia [PLN]	3 278 285	285 260	3 596 953	2 834 605
Koszt inkrementalny [PLN]	2 993 025		762 348	
Efekt [QALY]	17,95	8,74	17,95	8,74
Efekt inkrementalny [QALY]	9,21		9,21	
Inkrementalny współczynnik koszty/żyteczność ICUR	324 869		82 747	

Wyniki analizy CUA z perspektywy społecznej wskazują, że terapia z udziałem produktu Cystadrops® **jest opcją efektywną kosztowo** (współczynnik ICUR znacznie poniżej progu opłacalności (139 953 PLN/QALY – patrz rozdział 1.4).

W przypadku perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wyniki analizy koszty-żyteczność dla porównania Cystadrops® vs leczenie objawowe BSC (obejmujące wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe) wskazują, że stosowanie cysteaminy w postaci roztworu kropli do oczu pozwala na uzyskanie 19,26 lat życia skorygowanych o jakość (QALY), natomiast leczenie objawowe wiąże się z uzyskaniem 8,74 lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Zastąpienie BSC przez Cystadrops® **pozwała na uzyskanie dodatkowo, aż 10,53 lat życia skorygowanych o jakość**.

Wyniki analizy CUA z perspektywy społecznej z uwzględnieniem jakości życia rodziców lub opiekunów również wskazują, że terapia z udziałem produktu Cystadrops® **jest opcją efektywną kosztowo** (współczynnik ICUR znacznie poniżej progu opłacalności (139 953 PLN/QALY – patrz rozdział 1.4).

Tabela 22. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania Cystadrops® vs BSC z uwzględnieniem jakości życia rodziców/opiekunów

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa społeczna
Wariant analizy bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka (RSS)		
Inkrementalny współczynnik koszty/żyteczność ICUR	287 732	74 543
	█	█
	█	█

### 1.8.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów. Oceniono wpływ zmiany następujących zmiennych w modelu na wyniki analizy (wariant I to wyniki analizy podstawowej):

- I. Analiza podstawowa
- II. Średni wiek wystąpienia maksymalnych objawów światłowstrętu (ocena 5 punktów w skali 0-5): 15 lat
- III. Średni wiek wystąpienia maksymalnych objawów światłowstrętu (ocena 5 punktów w skali 0-5): 20 lat
- IV. Zmiana w zakresie poziomu światłowstrętu w okresie 0-3 miesięcy od rozpoczęcia terapii Cystadrops® na poziomie -0,960



- V. Uwzględnienie dodatkowego zmniejszenia poziomu światłowstrętu w okresie 3–24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia o wartości równoważną poprawie uzyskanej w okresie pierwszych 3 miesięcy
- VI. Znaczny stopień upośledzenia wzroku obejmujący wszystkich chorych bez leczenia aktywnego (tj. jedynie leczenie objawowe BSC) w wieku 15 lat
- VII. Znaczny stopień upośledzenia wzroku obejmujący wszystkich chorych bez leczenia aktywnego (tj. jedynie leczenie objawowe BSC) w wieku 20 lat
- VIII. Średni czas przeżycia: jak dla ogółu populacji (80 lat)
- IX. Brak dyskontowania (dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie 0%)
- X. Horyzont czasowy: górna granica wieku pacjentów na poziomie 50 lat
- XI. Średni czas przeżycia: 40 lat (zgodnie z sugestią AOTMIT [51])
- XII. Brak kosztów związanych z wymianą łaski oraz kosztów związanych z utratą wzroku (0,00 PLN/cykl)
- XIII. [REDACTED]

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy społecznej. Należy zauważyć, iż wyniki analizy wskazują na stabilność przeprowadzonych oszacowań w modelu CUA. Analogicznie, jak autorzy pierwotnej wersji modelu odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości ze względu na brak możliwości wiarygodnego przyjęcia rozkładów dla poszczególnych parametrów w modelu.

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Wariant	Cystadrops®		BSC		ICUR [PLN/QALY]	Cena progowa [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]		
Wyniki bez uwzględnienia BSS						
I	3 725 996	19,26	285 260	8,74	326 781	[REDACTED]
II	3 725 996	19,26	285 260	8,48	318 916	[REDACTED]
III	3 725 996	19,26	285 260	9,10	338 591	[REDACTED]
IV	3 725 996	19,89	285 260	8,74	308 371	[REDACTED]
V	3 725 996	20,77	285 260	8,74	285 792	[REDACTED]
VI	3 725 996	19,26	326 973	8,24	308 365	[REDACTED]
VII	3 725 996	19,26	305 035	8,50	317 949	[REDACTED]
VIII	3 850 242	20,41	314 579	8,84	305 541	[REDACTED]
IX	9 902 101	43,74	1 508 950	13,29	275 598	[REDACTED]
X	3 611 484	18,10	253 937	8,68	356 367	[REDACTED]
XI	3 512 426	17,39	240 076	8,48	367 645	[REDACTED]
XII	3 725 996	19,26	90 110	8,74	345 315	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
III	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
V	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
VI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
VII	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
VIII	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IX	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
X	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
XI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
XII	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant	Cystadrops®		BSC		ICUR [PLN/QALY]	Cena prognoza [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]		
I						
II						
III						
IV						
V						

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa społeczna

Wariant	Cystadrops®		BSC		ICUR [PLN/QALY]	Cena prognoza [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]		
Wyniki bez uwzględnienia RS5						
I	3 725 996	19,26	2 834 605	8,74	84 659	
II	3 725 996	19,26	2 835 807	8,48	82 510	
III	3 725 996	19,26	2 832 531	9,10	87 923	
IV	3 725 996	19,89	2 834 605	8,74	79 890	
V	3 725 996	20,77	2 834 605	8,74	74 040	
VI	3 725 996	19,26	3 327 232	8,24	36 177	
VII	3 725 996	19,26	3 093 704	8,50	58 766	
VIII	3 850 242	20,41	3 086 767	8,84	65 977	
IX	9 902 101	43,74	13 779 263	13,29	-127 311	
X	3 611 484	18,10	2 591 829	8,68	108 225	
XI	3 512 426	17,39	2 420 376	8,48	122 691	
XII	3 725 996	19,26	2 639 455	8,74	103 193	
Wyniki z uwzględnieniem RS5						
I						
II						
III						
IV						
V						
VI						
VII						
VIII						
IX						
X						
XI						
XII						



## 1.9. Uzasadnienie ceny

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1] uzasadnienie ceny powinno obejmować elementy specyficzne dla danego problemu decyzyjnego. Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje w tym zakresie.

### 1) *Ocenę niepewności oszacowań skuteczności klinicznej i siły interwencji względem opcjonalnych sposobów postępowania oraz niepewności oszacowań profilu bezpieczeństwa leku*

Cystynozą jest chorobą ciężką, zasadniczo nieuleczalną (prawidłowo prowadzona terapia doustną cysteaminą znacząco spowalnia jedynie w wielu przypadkach jej progresję) i zajmującą liczne narządy, co czyni ją poważnym obciążeniem dla chorego i jego otoczenia. Stosowanie doustnej formy cysteaminy (produkt leczniczy Cystagon®) nie ma wpływu na odkładanie kryształów cystyny w rogówce oka u osób chorych, gdyż rogówka jest narządem nieunaczynionym, stąd lek nie dociera do niej wraz z krwioobiegiem. Rokowania w naturalnym przebiegu choroby są niepomyślne – choroba postępuje, powodując kolejne powikłania, i może w konsekwencji prowadzić do utraty wzroku. Odkładanie się cystyny w komórkach rogówki może doprowadzić do uszkodzenia oczu i powodować poważne problemy z widzeniem. W ciężkich przypadkach może dojść do rozwinięcia się takich powikłań jak keratopatia pasowa, obwodowa neowaskularyzacja rogówki czy zrosty tylnego segmentu gałki ocznej, które mogą prowadzić do całkowitej utraty wzroku.

Jedynym zalecanym i dostępnym lekiem stosowanym do leczenia okulistycznych objawów związanych z akumulacją kryształków cystyny w rogówce oka jest miejscowo podawana cysteamina w postaci roztworu kropli do oczu.

Na chwilę obecną w Polsce nie ma dostępu do opcji terapeutycznych refundowanych ze środków publicznych, które zaspokajałyby potrzeby dotyczące jakości życia pacjentów z objawami akumulacji kryształków cystyny w rogówce oka, a poprawę w tym zakresie można osiągnąć poprzez zastosowanie terapii produktem leczniczym Cystadrops® – jedynym zarejestrowanym w UE lekiem zawierającego cysteaminę w postaci kropli do oczu. W związku z powyższym produkt leczniczy Cystadrops® stanowi jedyną metodę leczenia, dającą szansę na poprawę stanu zdrowia.

Wyniki głównej analizy klinicznej świadczą o tym, że produkt leczniczy Cystadrops® jest opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności w populacji pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z wczesnodziecięcą postacią cystynozą nefropatyczną, u których w rogówce odkładają się kryształki cystyny.

W AKL wnioskodawcy uwzględniono jedno randomizowane badanie porównujące skuteczność i profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji (produkt leczniczy Cystadrops®) z roztworem 0,10% chlorowodoru cysteaminy we wnioskowanym wskazaniu: badanie o akronimie CHOC. Ponadto, w celu poszerzenia oceny efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Cystadrops® w raporcie uwzględniono dodatkowe dane z badania o akronimie OCT-1. Do AKL po stronie komparatora włączono jedno retrospektywne badanie, w którym przedstawiono historyczne dane na temat naturalnego przebiegu wzrostu akumulacji kryształków cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną – badanie *Gahl 2000*.

Przeprowadzone obliczenia na podstawie badania CHOC wykazały istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Cystadrops® względem 0,10% roztworu CH w redukowaniu ilości kryształków cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną po 90 dniach terapii, ocenianej w analizie IVCM. Istotną różnicę wykazano również dla zmiany ilości kryształów cystyny w warstwie powierzchniowego zrębu rogówki oka oraz w warstwie środkowego zrębu rogówki oka po 90 dniach leczenia względem wartości początkowej.

Produkt leczniczy Cystadrops® wykazał również istotną statystycznie przewagę skuteczności nad 0,10% CH pod względem redukcji ilości kryształków cystyny w rogówce ocenianej w lampie szczelinowej (parametr CCCS) po 30 i 90 dniach terapii. Dodatkowo, interwencja wnioskowana (Cystadrops®) była istotnie skuteczniejsza niż roztwór 0,10% CH pod względem zmiany głębokości osadzania się kryształów względem wartości początkowej (analiza OCT) po 90 dniach terapii. W badaniu zaobserwowano również istotne zmniejszenie nasilenia światłowstrętu w grupie pacjentów stosujących Cystadrops®. Redukcja nasilenia światłowstrętu następowała po



90 dniach terapii i dotyczyła zarówno oceny dokonywanej przez lekarza prowadzącego, jak również samooceny z perspektywy pacjenta.

Również w badaniu OCT-1 zaobserwowano redukcję nasilenia objawów akumulacji kryształów cystyny w rogówce oka pacjentów z cystynozą nefropatyczną. Pod względem zmniejszenia całkowitej ilości kryształów cystyny w rogówce ocenianego za pomocą analizy IVCN. Tendencją tą zaobserwowano również w poszczególnych warstwach rogówki, przy czym największe zmiany zaobserwowano dla warstwy błony Bowmana, warstwy powierzchniowego zrębu, oraz warstwy środkowego zrębu rogówki po 60 miesiącach leczenia. U pacjentów stosujących produkt leczniczy Cystadrops® zaobserwowano również zmniejszenie wartości parametru CCCS oraz redukcję głębokości osadzania się kryształków cystyny, ocenianą zarówno metodą OCT, jak i HRT II. Odnotowano również złagodzenie objawów związanych z nadwrażliwością na światło.

Natomiast wyniki z badania *Gahl 2000* wskazują, że stosowanie podejścia najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) w populacji pacjentów z cystynozą prowadzi do stopniowego i postępującego w czasie nasilania objawów związanych z akumulacją kryształków cystyny w rogówce oka.

Jednocześnie profil bezpieczeństwa leku Cystadrops® jest akceptowalny. Do najczęściej zgłaszanych przez pacjentów miejscowych reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Cystadrops® należały: ból oka, przekrwienie oka, podrażnienie oka, świąd oka oraz niewyraźne widzenie. Większość z tych działań niepożądanych była przemijająca i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Zatem na podstawie powyższych dowodów naukowych można wnioskować o wysokiej skuteczności produktu leczniczego Cystadrops®, przy jednoczesnym dobrym profilu bezpieczeństwa.

## *2) Ocenę liczebności populacji docelowej*

W oparciu o dane NFZ oraz fakt, iż kryteria kwalifikacji do nowego programu lekowego są praktycznie tożsame z wcześniejszymi w programie B.61 w ramach analizy BIA przyjęto liczebność populacji docelowej na poziomie 8 osób w skali roku (tzn. tylko pacjenci stosujący Cystagon® w ramach wcześniejszego programu lekowego plus dodatkowe 2 osoby wskazane przez prof. Sykut-Cegielską kwalifikujące się do terapii produktem Cystagon®). W ramach scenariuszy skrajnych rozpatrzono odpowiednio maksymalną liczebność populacji docelowej na poziomie 14 osób (tj. wszyscy aktualnie zdiagnozowani pacjenci z cystynozą nefropatyczną) 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) [44].

Wyznaczona liczebność populacji docelowej w ramach scenariusza maksymalnego jest tożsama z liczebnością wszystkich zidentyfikowanych (tj. poprawnie zdiagnozowanych) chorych z cystynozą nefropatyczną w Polsce.

## *3) Ocenę niepewności oszacowań najważniejszych danych wejściowych oraz prezentowanych wyników analizy kosztów i analizy finansowej*

Ograniczenia analizy ekonomicznej zostały przedstawione i szeroko omówione w rozdziale **1.10 Ograniczenia analizy**.

## *4) Ocenę stopnia innowacyjności (terapeutyczna, farmakologiczna i technologiczna)*

Leczenie za pomocą wykonywanych w warunkach szpitalnych kropli do oczu jest ogromnym wyzwaniem dla osób opracowujących lek: główną przeszkodą w zakresie prawidłowego leczenia jest niestabilność cysteaminy w temperaturze pokojowej i po naświetlaniu leku. Po otwarciu opakowania tlen powoduje zmianę postaci do formy (cysteaminy) całkowicie nieskutecznej w terapii rogówki, stąd bardzo ważne jest prawidłowe przechowywanie leku w lodówce i szczelne zamykanie opakowania. Równocześnie leczenie wymaga stosowania minimum 6 do nawet 12 kropli do oka/dzień. W USA zarejestrowane przez FDA krople Cystaran (0,44% roztwór oftalmiczny, Sigma-Tau Pharmaceuticals, Gaithersburg, MD) powinny być podawane, co godzinę w ciągu dnia [37].

W Europie niestabilność formuacji kropli robionych powoduje wysoką trudność w produkcji, w szczególnych w zakresie zabezpieczenia przed utlenieniem leku do formy całkowicie nieskutecznej [37]. Równocześnie pacjenci często mogą mieć spore trudności z zachowaniem właściwego *compliance* ze względu na konieczność przechowywania kropli w lodówce (przykładowo: wyjście z domu na okres dłuższy niż 1 godzina, często uniemożliwia podanie leku, gdyż nie zawsze istnieje możliwość zabrania przenośnej lodówki i/lub zabezpieczenie przed światłem słonecznym opakowania leku).

Aktualnie najnowocześniejszą, zbliżoną w konsystencji do żelu, zarejestrowaną w Unii Europejskiej formą kropli do oczu jest Cystadrops<sup>®</sup>, który po otwarciu butelki może być spokojnie przechowywany w temperaturze pokojowej przez 7 dni (następnie należy wyrzucić opakowanie) [13]. Zalecana dawka to jedna kropla zakraplana do każdego oka 4 razy na dobę w godzinach dziennych. Pomiedzy każdym zakraplaniem zaleca się zachować 4 godziny odstępu. Dawkę można stopniowo zmniejszać (do minimalnej całkowitej dobowej dawki równej 1 kropli zakraplanej do każdego oka) w zależności od wyników badań okulistycznych (np. odkładanie się kryształków cystyny w rogówce, nadwrażliwość na światło).

Produkt leczniczy Cystadrops<sup>®</sup> wykazał również istotną statystycznie przewagę skuteczności nad standardowo stosowaną formuacją we Francji (0,10% CH) pod względem redukcji ilości kryształków cystyny w rogówce ocenianej w lampie szczelinowej (parametr CCCS) po 30 i 90 dniach terapii. Dodatkowo, interwencja wnioskowana (Cystadrops<sup>®</sup>) była istotnie skuteczniejsza niż roztwór 0,10% CH pod względem zmiany głębokości osadzania się kryształów względem wartości początkowej (analiza OCT) po 90 dniach terapii. W badaniu zaobserwowano również istotne zmniejszenie nasilenia światłowstrętu w grupie pacjentów stosujących Cystadrops<sup>®</sup>. Redukcja nasilenia światłowstrętu następowała po 90 dniach terapii i dotyczyła zarówno oceny dokonywanej przez lekarza prowadzącego, jak również samooceny z perspektywy pacjenta.

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



## 1.10. Ograniczenia analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu Markowa bazującego na wynikach badania CHOC [37] oraz badań obserwacyjnych uwzględnionych w raporcie klinicznym [32]. Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje rozwój postępu choroby i wpływu optymalnej terapii na efekty leczenia. Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników.

Podstawowym założeniem przyjętym w modelu jest przyjęcie utrzymywania się efektu terapeutycznego w czasie (m.in. w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz braku prawdopodobieństwa rozwoju komplikacji ocznych w przypadku prawidłowo prowadzonego leczenia). Niemniej jednak wyniki analizy klinicznej, w szczególności w zakresie długotrwałej odpowiedzi na leczenie produktem Cystadrops (OCT-1) potwierdzają prawidłowość przyjętego sposobu modelowania.

Z uwagi na charakter problemu zdrowotnego (choroba ultrazadka) oraz brak adekwatnych danych dla leczenia objawowego (BSC) obejmującego stosowanie tylko doustnej cysteaminy, lecz bez leczenia wspomagającego cysteaminą w postaci roztworu kropli do oczu zdecydowano się na podejście wysoce konserwatywne i analogicznie, jak autorzy modelu CUA [15] uwzględnienie wyników opracowania Tsilou 2002 [62] i Tsilou 2006 [63] w zakresie komplikacji bezpośrednio związanych z gromadzeniem kryształków cystyny (keratopatii filamentowa i taśmowata oraz neowaskularyzacja rogówki; patrz Tabela 4). Należy zauważyć, iż część pacjentów z badania NIH (Gahl 2000 [23], Tsilou 2002 [62] oraz Tsilou 2006 [63]) stosowała od początku objęcia opieką przez ośrodek leczenie roztworem kropli do oczu i tylko grupa chorych zdiagnozowana przed 1986 rokiem przez pewien czas nie otrzymywała aktywnego leczenia.

## 1.11. 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.



Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z ocenianą interwencją.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania cysteaminy w postaci roztworu kropli do oczu. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano publikacji oceniających opłacalność stosowania cysteaminy w postaci roztworu kropli do oczu (odnaleziono 2 analizy dotyczące leczenia cysteaminą w postaci doustnej), stąd nie było możliwe bezpośrednie porównanie wyników niniejszego raportu z analogicznymi opracowaniami.

#### Odniesienie do progu opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [67] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014-2016 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 46 651 PLN [45].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 139 953 PLN/QALY (3 x 46 651 PLN).

Wyniki analizy CUA z perspektywy społecznej wskazują, że terapia z udziałem produktu Cystadrops® jest opcją efektywną kosztowo (współczynnik ICUR znacznie poniżej progu opłacalności).

#### Wnioski końcowe

Leczenie przyczynowe pacjentów z cystynozą cysteaminą w postaci roztworu kropli do oczu w porównaniu do terapii obejmującej wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe (BSC) jest bardziej kosztowne, ale jednocześnie daje lepszy efekt zdrowotny.

## 2. ZAŁĄCZNIKI

### 2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania cysteaminy w postaci roztworu kropli do oczu. Z uwagi na charakter problemu zdrowotnego (choroba ultraradka) zdecydowano się na uwzględnienie również prac dotyczących leczenia cysteaminą w postaci doustnej. Przeszukano następujące bazy medyczne:

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

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

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych, oceniających efektywność kosztową cysteaminy w postaci roztworu kropli do oczu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (Medical Subject Headings). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię.

Zdefiniowano również następujące kryteria włączenia/wykluczenia analiz ekonomicznych: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie udało się zidentyfikować publikacji oceniających opłacalność stosowania cysteaminy w postaci roztworu kropli do oczu, natomiast odnaleziono 2 analizy dotyczące leczenia cysteaminą w postaci doustnej.

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania cysteaminy.

Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 30.01.2018 r.)

Ep.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Cysteamine"[Mesh]	2977
2.	Cysteamine	4139
3.	Cystadrops	1
4.	"beta-Mercaptoethylamine" OR "beta Mercaptoethylamine" OR Mercaptoethylamine OR Mercamine OR Mercaptamine	4370
5.	"2-Aminoethanethiol" OR "2 Aminoethanethiol" OR "35S-Labeled Cysteamine" OR "35S Labeled Cysteamine"	4214
6.	Cysteinamine OR Cystagon OR Becaptan	4139
7.	"Cysteamine Bitartrate" OR "Cysteamine Tartrate" OR "Cysteamine Dihydrochloride" OR "Cysteamine Hydrochloride" OR "Cysteamine Maleate" OR "Cysteamine Tosylate" OR "Cysteamine Hydrobromide"	4139
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	4445
9.	"Cystinosis"[Mesh]	1154



lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
10.	Cystinosis	1423
11.	"Cystine Disease" OR "Cystine Diseases" OR "Cystine Storage Disease" OR "Cystine Storage Diseases" OR Cystinosis OR "Defect Of Lysosomal Cystine Transport Protein"	2202
12.	"Defect of Cystinosis" OR "Defect of Cystinosins" OR "Nephropathic Cystinosis" OR "Nephropathic Cystinosis" OR "Cystine Diathesis" OR "Cystine Diatheses"	1435
13.	#9 OR #10 OR #11 OR #12	2209
14.	#8 AND #13	345

Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 30.01.2018 r.)

lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Cysteamine] explode all trees	19
2.	Cysteamine:ti,ab,kw	47
3.	Cystadrops:ti,ab,kw	0
4.	'beta-Mercaptoethylamine' or 'beta Mercaptoethylamine' or Mercaptoethylamine or Mercamine or Mercaptamine:ti,ab,kw	20
5.	'2-Aminoethanethiol' or '2 Aminoethanethiol' or '35S-Labeled Cysteamine' or '35S Labeled Cysteamine':ti,ab,kw	0
6.	Cysteamine or Cystagon or Becaptan:ti,ab,kw	3
7.	'Cysteamine Bitartrate' or 'Cysteamine Tartrate' or 'Cysteamine Dihydrochloride' or 'Cysteamine Hydrochloride' or 'Cysteamine Maleate' or 'Cysteamine Tosylate' or 'Cysteamine Hydrobromide':ti,ab,kw	15
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	51
9.	MeSH descriptor: [Cystinosis] explode all trees	16
10.	Cystinosis:ti,ab,kw	28
11.	'Cystine Disease' or 'Cystine Diseases' or 'Cystine Storage Disease' or 'Cystine Storage Diseases' or Cystinosis or 'Defect Of Lysosomal Cystine Transport Protein':ti,ab,kw	59
12.	'Defect of Cystinosis' or 'Defect of Cystinosins' or 'Nephropathic Cystinosis' or 'Nephropathic Cystinosis' or 'Cystine Diathesis' or 'Cystine Diatheses':ti,ab,kw	16
13.	#9 OR #10 OR #11 OR #12	76
14.	#8 AND #13	22

Tabela 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase (wyszukiwanie zakończone 30.01.2018 r.)

lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'mercaptamine'/exp	4605
2.	cystinosis	2040
3.	'cystinosis'/exp	1800
4.	cysteamine	4100
5.	Cystadrops	10
6.	'beta-mercaptoethylamine' OR 'beta mercaptoethylamine' OR mercaptoethylamine OR mercamine OR mercaptamine	4830
7.	'2-aminoethanethiol' OR '2 aminoethanethiol' OR '35s-labeled cysteamine' OR '35s labeled cysteamine'	128
8.	cysteamine OR cystagon OR becaptan	146
9.	'cysteamine bitartrate' OR 'cysteamine tartrate' OR 'cysteamine dihydrochloride' OR 'cysteamine hydrochloride' OR 'cysteamine maleate' OR 'cysteamine tosylate' OR 'cysteamine hydrobromide'	151



lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
10.	'1 amino 2 mercaptoethane' OR '2 aminothioethanol' OR '2 mercapto ethylamine hydrochloride' OR '2 mercaptoethyl ammonium chloride' OR '2 mercaptoethylamine' OR '2 mercaptoethylamine hydrochloride' OR 'aminoethanethiol' OR 'beta mercapto ethylamine' OR 'beta mercapto ethylamine hc' OR cysaran OR dropcys OR lambratene OR 'mercaptamine bitartrate' OR 'mercaptamine chloric acid' OR 'mercaptamine hydrochloride' OR 'mercaptamine tartrate' OR mercaptoamine OR mercaptoethanolamine OR 'mercaptoethylamine hydrochloride' OR 'nsc 25116' OR procysbi OR thioethanolamine OR 'wr 347'	397
11.	#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	6220
12.	cystinosis	2040
13.	'cystine disease' OR 'cystine diseases' OR 'cystine storage disease' OR 'cystine storage diseases' OR cystinosis OR 'defect of lysosomal cystine transport protein'	20
14.	'defect of cystinosis' OR 'defect of cystinosins' OR 'nephropathic cystinosis' OR 'nephropathic cystinosis' OR 'cystine diathesis' OR 'cystine diatheses'	485
15.	'abderhalden disease' OR 'abderhalden fanconi syndrome' OR 'lignac fanconi syndrome'	2
16.	#2 OR #3 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	2049
17.	#11 AND #16	607

Tabela 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie ISPOR (wyszukiwanie zakończone 06.02.2018 r.)

lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	cystinosis	4
2.	cysteamine	4

Tabela 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PTFE (wyszukiwanie zakończone 06.02.2018 r.)

lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	cystinosis	0
2.	cystynoz	0
3.	cysteamine	0
4.	cysteamina	0

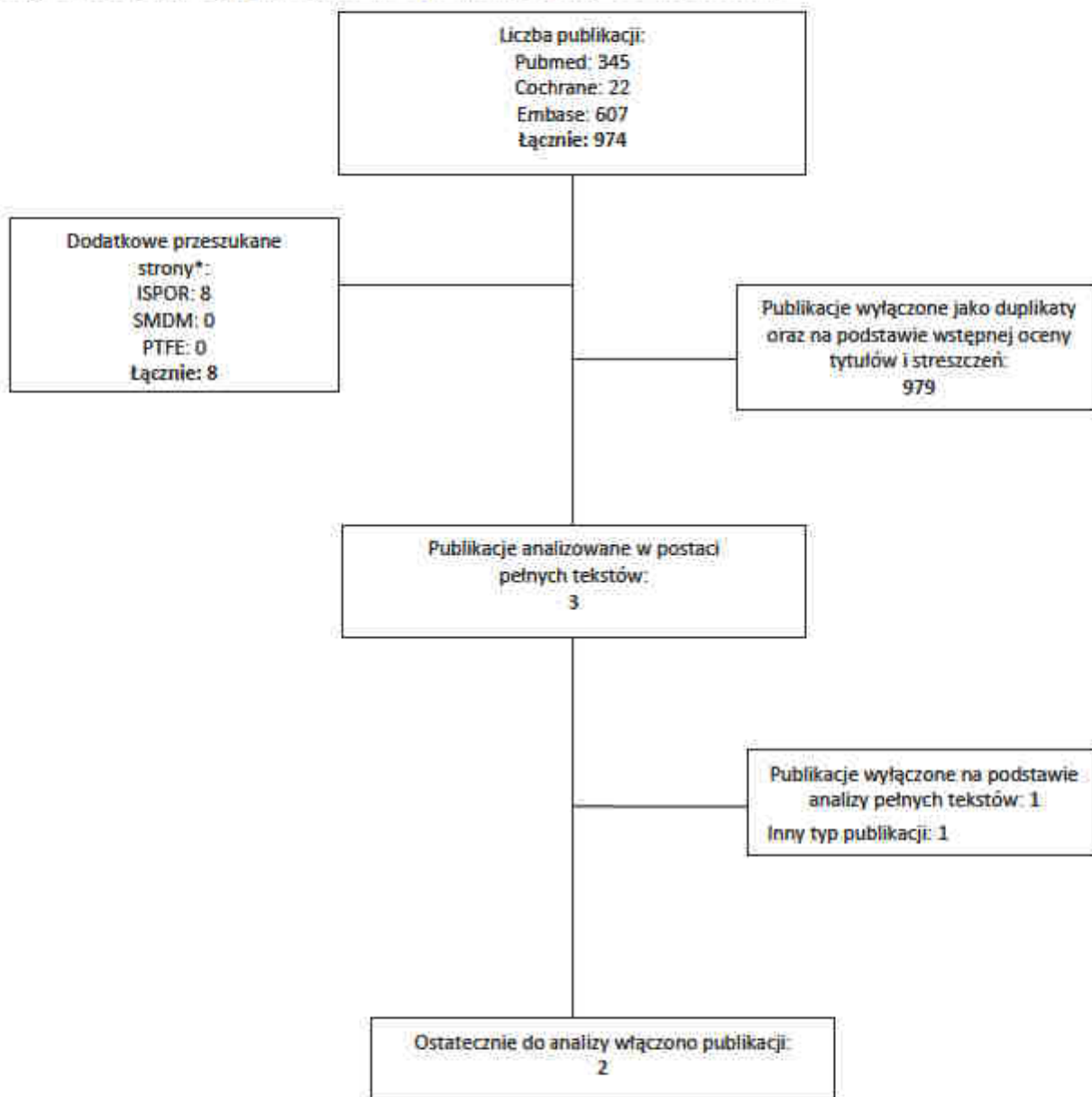
Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie SMDM (wyszukiwanie zakończone 06.02.2018 r.)

lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	cystinosis	0
2.	cysteamine	0

### 2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

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



\* Ze względu na brak odnalezionych analiz ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania cysteaminy w postaci roztworu kropli do oczu, zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1] przeszukano również strony ISPOR, SMDM i PTFE.

### 2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 31. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
<i>Publikacja Soohoo 1997 [58]</i>	
Interwencje	Cysteamina vs. brak leczenia
Populacja	Chorzy na cystynozę
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów (CEA)
Horyzont	Dożywnotni

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Dyskontowanie	5%
Kraj	USA
Waluta	\$ USD
Perspektywa	ubezpieczyciel publiczny (Medicare)
Składowe koszty	Koszty leków, rutynowych badań krwi oraz wizyt kontrolnych
Wyniki i wnioski	234 000 \$ - całkowity koszt w grupie leczonej cysteaminą 238 000 \$ - całkowity koszt w grupie nieleczonej
<i>Publikacja Walczak 2013 [70]</i>	
Interwencje	Cysteamina vs. leczenie zachowawcze i objawowe
Populacja	Chorzy na cystynozę, P1 – pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie cysteaminą przed ukończeniem 2 r.ż., P2- pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie cysteaminą po ukończeniu 2 r.ż.
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów (CEA)
Horyzont	Od rozpoczęcia leczenia do 50 roku życia
Kraj	Polska
Waluta	PLN
Perspektywa	Płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ + pacjent)
Składowe koszty	Brak informacji
Wyniki i wnioski	Perspektywa wspólna: P1: 95 337 PLN/LYG, P2: 192 272 PLN/LYG Perspektywa wspólna, zyskane lata życia do wystąpienia ESRD: P1: 33 317 PLN/LYG, P2: 64 163 PLN/LYG Wyniki z perspektywy NFZ nie różnią się znacząco od wyników uzyskanych z perspektywy wspólnej

## 2.2. Strategie wyszukiwania użyteczności

### 2.2.1. Pierwotne wyszukiwanie użyteczności dla cystynozy

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z cystynozą przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazach informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed),
- The Cochrane Library,
- CRD,
- CEA Registry.

Wyszukiwanie zakończono dnia 06.02.2018 r. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami:

- Kryteria włączenia:
  - Raportowane użyteczności dla populacji chorych z cystynozą (odrzucono publikacje prezentujące jakość życia bez podania wartości użyteczności),
- Kryteria wykluczenia:
  - Publikacje opisujące walidację skal stosowanych w ocenie jakości życia,
  - Publikacje raportujące jakość życia pacjentów w sposób opisowy (bez wyników ilościowych),
  - *Case studies*,
  - Jakość życia niewyrażona jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się w przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia).

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.



Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data zakończenia 06.02.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Cystinosis"[Mesh]	1 155
2.	Cystinosis	1423
3.	"Cystine Disease" OR "Cystine Diseases" OR "Cystine Storage Disease" OR "Cystine Storage Diseases" OR Cystinosis OR "Defect Of Lysosomal Cystine Transport Protein"	2 202
4.	"Defect of Cystinosis" OR "Defect of Cystinosis" OR "Nephropathic Cystinosis" OR "Nephropathic Cystinosis" OR "Cystine Diathesis" OR "Cystine Diatheses"	1 435
5.	#1 or #2 or #3 or #4	2 209
6.	("EQ 5D" OR EuroQol OR Euro-Qol OR "short form 36" OR SF36 OR "SF 36" OR HUI OR "health utility index" OR "standard gamble" OR SG OR "time trade off" OR TTO) AND (QoL OR "Quality of Life" OR QALY OR "Quality Adjusted Life Years" OR HRQOL OR "health related quality of life" OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutilit* OR disutilities OR "cost utility")	24 405
7.	#5 AND #6	0

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data zakończenia 06.02.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Cystinosis] explode all trees	16
2.	Cystinosis (Word variations have been searched)	29
3.	"Cystine Disease" or "Cystine Diseases" or "Cystine Storage Disease" or "Cystine Storage Diseases" or "Cystinosis" or "Defect Of Lysosomal Cystine Transport Protein" (Word variations have been searched)	0
4.	"Defect of Cystinosis" or "Defect of Cystinosis" or "Nephropathic Cystinosis" or "Nephropathic Cystinosis" or "Cystine Diathesis" or "Cystine Diatheses" (Word variations have been searched)	16
5.	#1 or #2 or #3 or #4	29
6.	("EQ 5D" or EuroQol or Euro-Qol or "short form 36" or SF36 or "SF 36" or HUI or "health utility index" or "standard gamble" or SG or "time trade off" or TTO) and (QoL or "Quality of Life" or QALY or "Quality Adjusted Life Years" or HRQOL or "health related quality of life" or Utility or utilities or Utilit* or disutilit* or disutilities or "cost utility") (Word variations have been searched)	11 360
7.	#5 AND #6	0

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (data zakończenia 06.02.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH DESCRIPTOR Cystinosis EXPLODE ALL TREES	1
2.	Cystinosis	1
3.	"Cystine Disease" or "Cystine Diseases" or "Cystine Storage Disease" or "Cystine Storage Diseases" or "Cystinosis" or "Defect Of Lysosomal Cystine Transport Protein"	0
4.	"Defect of Cystinosis" or "Defect of Cystinosis" or "Nephropathic Cystinosis" or "Nephropathic Cystinosis" or "Cystine Diathesis" or "Cystine Diatheses"	0
5.	#1 or #2 or #3 or #4	1
6.	("EQ 5D" or EuroQol or Euro-Qol or "short form 36" or SF36 or "SF 36" or HUI or "health utility index" or "standard gamble" or SG or "time trade off" or TTO) and (QoL or "Quality of Life" or QALY or "Quality Adjusted Life Years" or HRQOL or "health related quality of life" or Utility or utilities or Utilit* or disutilit* or disutilities or "cost utility")	1 596
7.	#5 AND #6	0

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry (data zakończenia 06.02.2018 r.)

lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Cystinosis	0
2.	Cornea	8
3.	Corneal	8

### 2.2.2. Dodatkowe wyszukiwanie użyteczności – komplikacje

W związku z uwzględnieniem w modelu spadku użyteczności, związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie systematyczne w celu odnalezienia publikacji raportujących użyteczności związane z występowaniem światłowstrętu, kurczu powiek, keratopatii taśmowatej, keratopatii filamentowej i neowaskularyzacji rogówki. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach medycznych:

- Medline (przez PubMed),
- The Cochrane Library,
- CRD,
- CEA Registry.

Wyszukiwanie zakończono dnia 06.02.2018 r. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami:

- Kryteria włączenia:
  - Publikacje opisujące jakość życia pacjentów ze światłowstrętem, kurczem powiek, keratopatią taśmowatą, keratopatią filamentową lub neowaskularyzacją rogówki,
  - Raportowane użyteczności (odrzucono publikacje prezentujące jakość życia bez podania wartości użyteczności),
- Kryteria wykluczenia:
  - Publikacje opisujące walidację skal stosowanych w ocenie jakości życia,
  - Publikacje raportujące jakość życia pacjentów w sposób opisowy (bez wyników ilościowych),
  - *Case studies*,
  - Jakość życia niewyrażona jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się w przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia).

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności dla zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data zakończenia 06.02.2018 r.)

lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	photophobia or Photophobias or "Light Sensitivity" or "Light Sensitivities" or "Sensitivities, Light" or "Sensitivity, Light"	5 702
2.	Blepharospasm or Blepharospasms	1 977
3.	"Filamentary keratitis"	76
4.	"Corneal vascularisation" or "Corneal Neovascularizations" or "Neovascularization, Corneal" or "Neovascularizations, Corneal" or "Corneal Angiogenesis" or "Angiogenesis, Corneal"	3 252
5.	"Band keratopathy" or "Band keratopathies"	291

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	11 156
7.	(„EQ 5D” OR EuroQol OR Euro-Qol OR “short form 36” OR SF36 OR “SF 36” OR HUI OR “health utility index” OR “standard gamble” OR SG OR “time trade off” OR TTO) AND (QoL OR “Quality of Life” OR QALY OR “Quality Adjusted Life Years” OR HRQOL OR “health related quality of life” OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutilit* OR disutilities OR disutilities OR “cost utility”)	24 405
8.	#6 AND #7	10

Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data zakończenia 06.02.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Photophobia] explode all trees	28
2.	photophobia or Photophobias or “Light Sensitivity” or “Light Sensitivities” or “Sensitivities, Light” or “Sensitivity, Light”	820
3.	MeSH descriptor: [Blepharospasm] explode all trees	55
4.	Blepharospasm or Blepharospasms	159
5.	“Filamentary keratitis”	11
6.	“Corneal vascularisation” or “Corneal Neovascularizations” or “Neovascularization, Corneal” or “Neovascularizations, Corneal” or “Corneal Angiogenesis” or “Angiogenesis, Corneal”	19
7.	“Band keratopathy” or “Band keratopathies”	11
8.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	1 002
9.	(“EQ 5D” or EuroQol or Euro-Qol or “short form 36” or SF36 or “SF 36” or HUI or “health utility index” or “standard gamble” or SG or “time trade off” or TTO) and (QoL or “Quality of Life” or QALY or “Quality Adjusted Life Years” or HRQOL or “health related quality of life” or Utility or utilities or Utilit* or disutilit* or disutilities or disutilities or “cost utility”)	11 360
10.	#8 and #9	20

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (data zakończenia 06.02.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH DESCRIPTOR Photophobia EXPLODE ALL TREES	0
2.	photophobia or Photophobias or “Light Sensitivity” or “Light Sensitivities” or “Sensitivities, Light” or “Sensitivity, Light”	12
3.	MeSH DESCRIPTOR Blepharospasm EXPLODE ALL TREES	3
4.	Blepharospasm or Blepharospasms	8
5.	“Filamentary keratitis”	0
6.	“Corneal vascularisation” or “Corneal Neovascularizations” or “Neovascularization, Corneal” or “Neovascularizations, Corneal” or “Corneal Angiogenesis” or “Angiogenesis, Corneal”	2
7.	“Band keratopathy” or “Band keratopathies”	0
8.	#2 or #3 or #4 or #6	22
9.	(“EQ 5D” or EuroQol or Euro-Qol or “short form 36” or SF36 or “SF 36” or HUI or “health utility index” or “standard gamble” or SG or “time trade off” or TTO) and (QoL or “Quality of Life” or QALY or “Quality Adjusted Life Years” or HRQOL or “health related quality of life” or Utility or utilities or Utilit* or disutilit* or disutilities or disutilities or “cost utility”)	1 596
10.	#8 and #9	1



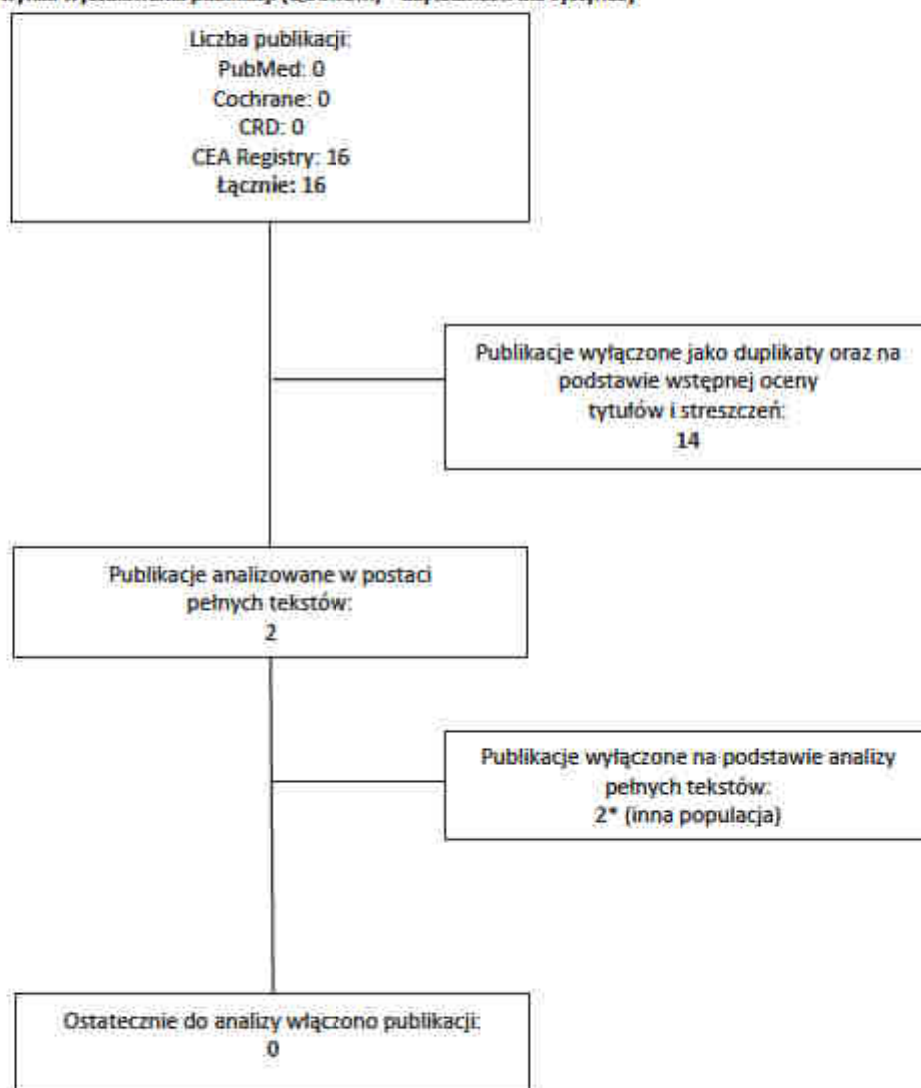
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry (data zakończenia 06.02.2018 r.)

	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Photophobia	0
2.	Blepharospasm	1
3.	Filamentary keratitis	0
4.	Corneal vascularisation	0
5.	Band keratopathy	0

### 2.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagramy opisujące wyniki wyszukiwania użyteczności. Pierwszy diagram opisuje wyniki wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, natomiast drugi dla zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

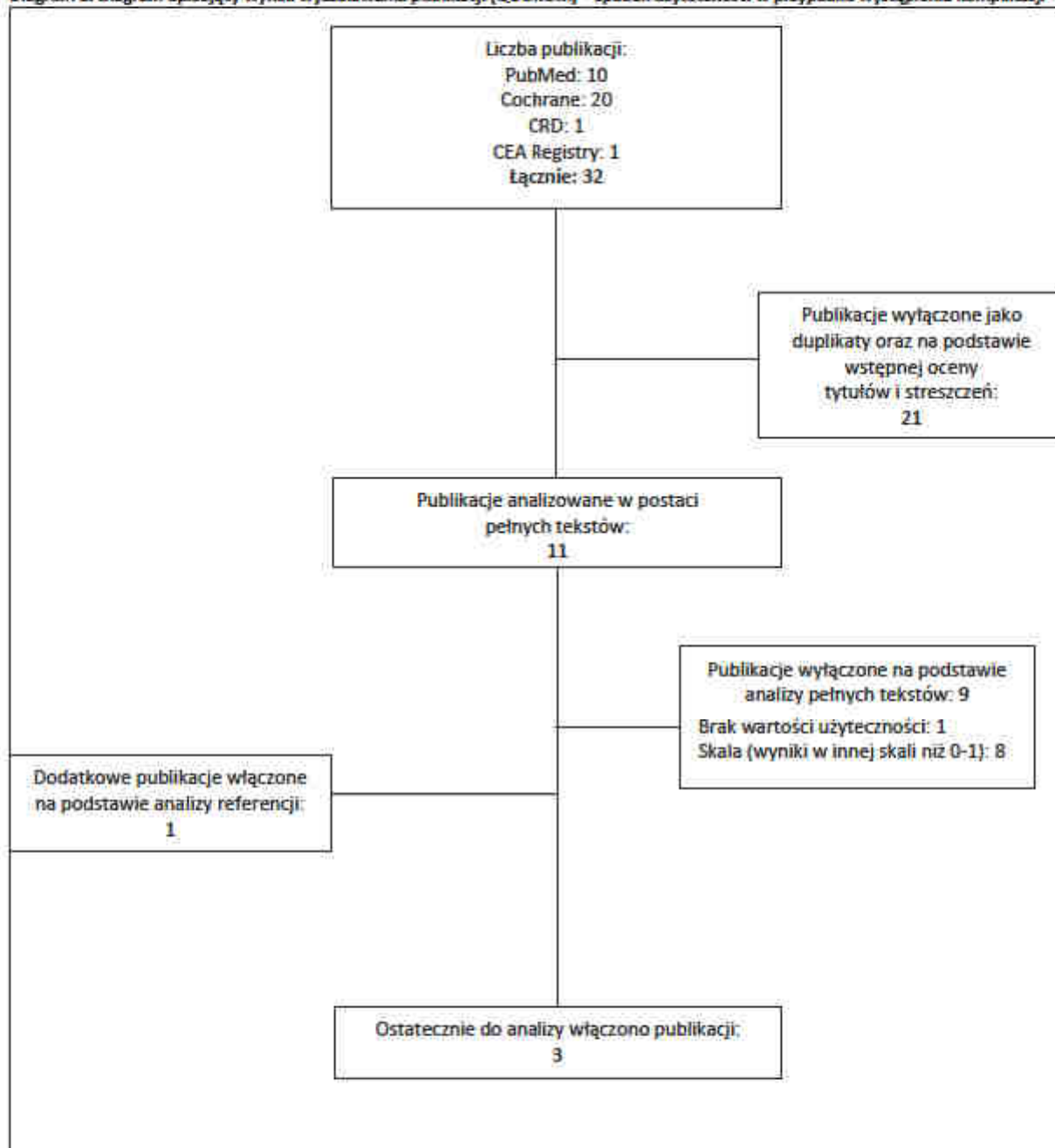
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dla cystynozy



\* Dwie analizowane prace po pełnym tekście (Shepard 2009 [57] i Roe 2008 [54]) nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu, lecz z uwagi na problem zdrowotny (choroba ultra-rzadka) oraz uwzględnienie w modelu CUA spadku użyteczności związanego z ograniczeniem widzenia

zdecydowano się na przedstawienie tych prac wraz z danymi źródłowymi (tj. dwie dodatkowe publikacje stanowiące pierwotne źródło użyteczności: Brown 1999 [8] i Brown 2002 [11], patrz Tabela 40)

**Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (OUOROM) – spadek użyteczności w przypadku wystąpienia komplikacji**



## 2.2.4. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności

Tabela 40. Publikacje dotyczące użyteczności

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczność)
Shepard 2009 [57]	Celem publikacji była ocena ekonomiczna Boston Ocular Surface Prosthesis, stosowana u pacjentów z ektazią rogówki, nieregularnym astygmatyzmem lub chorobami powłóczki oczu.	Zmiany w skali VFQ-25 przekształcono na skalę VF-14. Następnie, na podstawie publikacji Brown 1999 [8], ustalono związek pomiędzy skalą VF-14 a użytecznością uzyskanymi na podstawie metody TTO. Na podstawie tych obliczeń wyliczono związek pomiędzy zmianą wyniku VFQ-25 a zmianą użyteczności.	80 pacjentów z ektazią rogówki, nieregularnym astygmatyzmem, chorobami powłóczki oczu lub stożkiem rogówki.	W badaniu wykorzystano wartości użyteczności z publikacji Brown 1999 [8], przedstawione w dalszej części tabeli. Ponadto, na podstawie kalkulacji obliczono, że zmiana o 1 punkt w skali VFQ-25 powoduje zmianę wartości użyteczności o 0,0049.
Roe 2008 [54]	Celem pracy była ocena opłacalności keratoplastyki drążącej u pacjentów z ciężką postacią stożka rogówki.	W badaniu obliczono użyteczność na podstawie poprawy ostrości widzenia po przeprowadzonej keratoplastyce drążącej u pacjentów ze stożkiem rogówki, wykorzystując dane dotyczące użyteczności w zależności od ostrości widzenia z publikacji Brown 1999 [8] i Brown 2002 [11].	123 pacjentów ze stożkiem rogówki, u których została przeprowadzona keratoplastyka drążąca w przynajmniej jednym oku.	W badaniu wykorzystano wartości użyteczności z publikacji Brown 1999 [8] i Brown 2002 [11], przedstawionych w dalszej części tabeli. Sepota = 0,26 (leptota)
Brown 1999 [8]	Celem pracy było zbadanie zależności pomiędzy ostrością wzroku a jakością życia.	Pomiar użyteczności przeprowadzono za pomocą metody handlowania czasem (ang. time trade-off, TTO), loterii (ang. standard gamble, SG) i kwestionariusza VF-14.	Badanie przeprowadzono na populacji, u której wystąpiło pogorszenie wzroku do poziomu 20/40 lub gorszego w przynajmniej jednym oku. Spośród 325 pacjentów, u 107 (33%) chorych występowało związane z wiekiem zmniejszenie plamki żółtej, u 107 (33%) retinopatia cukrzycowa, u 27 (7%) odwarstwienie siatkówki, u 26 (7%) niedrożność żył siatkówki, u 23 (7%) zaćma, natomiast u pozostałych 35 pacjentów (13%) występowały inne schorzenia wzroku.	Wartości użyteczności związane z ostrością wzroku mierzonej za pomocą tablicy Snellena w lepiej widzącym oku i gorzej widzącym oku.



**Wyniki (użyteczność)**

Publikacja	Cel	Metodyka	Poprawka	Wyniki (użyteczność)																		
				HM-NLP (ruch ręką - brak reakcji na światło) 0,35 0,49																		
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Ostrość wzroku w gorzej widzącym oku (tablica Snellena)</th> <th>Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody TFO</th> <th>Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody SG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>20/40 - 20/50</td> <td>0,86</td> <td>0,93</td> </tr> <tr> <td>20/70 - 20/100</td> <td>0,90</td> <td>0,96</td> </tr> <tr> <td>20/200 - 20/400</td> <td>0,95</td> <td>0,94</td> </tr> <tr> <td>CF-IP (liczenie paków-reakcja na światło)</td> <td>0,88</td> <td>0,92</td> </tr> <tr> <td>NLP (brak reakcji na światło)</td> <td>0,81</td> <td>0,95</td> </tr> </tbody> </table>	Ostrość wzroku w gorzej widzącym oku (tablica Snellena)	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody TFO	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody SG	20/40 - 20/50	0,86	0,93	20/70 - 20/100	0,90	0,96	20/200 - 20/400	0,95	0,94	CF-IP (liczenie paków-reakcja na światło)	0,88	0,92	NLP (brak reakcji na światło)	0,81	0,95
Ostrość wzroku w gorzej widzącym oku (tablica Snellena)	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody TFO	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody SG																				
20/40 - 20/50	0,86	0,93																				
20/70 - 20/100	0,90	0,96																				
20/200 - 20/400	0,95	0,94																				
CF-IP (liczenie paków-reakcja na światło)	0,88	0,92																				
NLP (brak reakcji na światło)	0,81	0,95																				

Wartości użyteczności związane z ostrością wzroku mierzonej za pomocą tablicy Snellena, w zależności od przyczyny.

Ostrość wzroku w lepiej widzącym oku (tablica Snellena)	Retinopatia cukrzycowa	Zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem
Nierazalne od ostrości widzenia 20/20 - 25/25	0,79	0,74
20/30 - 20/40	0,86	0,84
20/50 - 20/100	0,80	0,80
≤ 20/200	0,77	0,71
	0,60	0,59

617 pacjentów z utratą ostrości widzenia spowodowaną retinopatią cukrzycową (354 osoby) lub zwyrodnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem (263 osoby).

Pomiar użyteczności przeprowadzono za pomocą metody handlowania czasem (ang. time trade-off, TTO).

Celem publikacji było porównanie jakości życia pacjentów u których pogorszenie ostrości widzenia było spowodowane retinopatią cukrzycową lub zwyrodnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem.

Brown 2002 [11]

**Publikacje sfinansowane w ramach dodatkowego wyzwalania użyteczności z wiązanych z wystąpieniem komplikacji**

Użyteczność zmierzono u dwóch grup pacjentów: u 25 pacjentów, u których występował dystonia szyjna i u 25 chorych z dystonią czaszkową (20 osób z krótkim powiek i 5 osób z zespołem Meigera).

Pomiar użyteczności przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D i SF-36.

Celem badania była analiza wpływu dystonii ogniskowej i jej leczenia za pomocą toksyny botulinowej typu A na jakość życia pacjentów.

Hilker 2001 [31]

Wartości użyteczności, zmierzona przed rozpoczęciem leczenia za pomocą kwestionariusza EQ-5D, u pacjentów z dystonią czaszkową wynosił 0,59 (SD=0,26), po 6 tygodniach od podania toksyny botulinowej: 0,66 (SD=0,29), po 12 tygodniach od podania toksyny botulinowej: 0,63 (SD = 0,27)

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczność)
Chadda 2009 [12]	Celem analizy było zbadanie efektywności kosztowej produktu Xesomin z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii.	W analizie wykorzystano użyteczności z publikacji Hillier 2001 [31].	pacjenci, u których występuje kurz powiek lub dystonia szyna.	W badaniu wykorzystano wartości użyteczności z publikacji Hillier 2001 [31], przedstawionej powyżej.
Tilden 2016 [61]	Celem analizy była ocena efektywności kosztowej produktu Xesomin z perspektywy płatnika publicznego w Austrii.	W analizie wykorzystano użyteczności z publikacji Hillier 2001 [31].	pacjenci, u których występuje kurz powiek lub dystonia szyna.	W badaniu wykorzystano wartości użyteczności z publikacji Hillier 2001 [31], przedstawionej powyżej.

\* W ramach pierwotnego przeglądu użyteczności nie zidentyfikowano publikacji dotyczących rozważanej populacji docelowej. Dwie analizowane prace po pełnym tekście (Shepard 2009 [57] i Roe 2008 [54]) nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu, lecz z uwagi na problem zdrowotny (choroba ultra-rzadka) oraz uwzględnienie w modelu CUA spadku użyteczności z wiążanego z ograniczeniem widzenia zdecydowano się na przedstawienie tych prac wraz z danymi źródłowymi (t), dwie dodatkowe publikacje stanowiące pierwotne źródło użyteczności: Brown 1989 [8], Brown 2002 [11]

### 3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016
2. Analiza ekonomiczna do zlecenia 133/2016; [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/133/AW/133\\_AW\\_OT\\_4351\\_23\\_Ozurdex\\_DME\\_AE\\_14.07.2016.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/133/AW/133_AW_OT_4351_23_Ozurdex_DME_AE_14.07.2016.pdf)
3. Analiza weryfikacyjna AOTMiT (Nr: AOTM-DS-4351-10/2013); [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/349/AWA/349\\_DS\\_4351\\_10\\_Cystagon\\_nefropatyczna%20cystynozna\\_dziecieca.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/349/AWA/349_DS_4351_10_Cystagon_nefropatyczna%20cystynozna_dziecieca.pdf)
4. [Redacted]
5. Ayaki M, Kawashima M, Negishi K, Kishimoto T, Mimura M, Tsubota K. Sleep and mood disorders in dry eye disease and allied irritating ocular diseases. *Scientific Reports* 2016. 2016; 6: 22480.
6. Bank Danych Lokalnych, GUS; <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start>
7. Brodin-Sartorius A. et al., Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults *Kidney International* (2012) 81, 179–189; doi:10.1038/ki.2011.277; published online 7 September 2011
8. Brown GC, Vision and Quality of life, *Tr. Am. Ophth. Soc.* 1999, Vol. XCVII,
9. Brown GS, S; Brown, M; Kistler, J. Utility values and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000;118(1):47-51.
10. Brown M.M et al., Value-Based Medicine, Comparative Effectiveness, and Cost-effectiveness Analysis of Topical Cyclosporine for the Treatment of Dry Eye Syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(2):146-152
11. Brown MM, Brown GC, Sharma S, et al. Quality of life with visual acuity loss from diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:481–484.
12. Chadda S., Tilden D., Jones D.m Hawthorne M., Wolf T., Sykes D., Cost-effectiveness of Xeomin® in the management of cervical dystonia and blepharospasm. *EJHP.Practice* 2009, 15:38-46
13. Charakterystyka produktu leczniczego Cystadrops® [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cystadrops-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cystadrops-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu: 07-12-2018]
14. Cohen C. at al., Excellent long-term outcome of renal transplantation in cystinosis patients; *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) 10:90; DOI 10.1186/s13023-015-0307-9
15. [Redacted]
16. [Redacted]
17. [Redacted]
18. [Redacted]
19. Digre KB, Brennac KC. Shedding Light on Photophobia. *Journal of Neuroophthalmology.* 2012, 32(1) 68-81.
20. Dureau PB, M; Dufier, J. Evolution of Ocular Manifestations in Nephropathic Cystinosis: A Long-Term Study of a Population Treated With Cysteamine. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2003;40.
21. [Redacted]
22. European Medicines Agency – Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report – Cystadrops. Procedure No. EMEA/H/C/003769/0000; 13 October 2016.
23. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: Natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab.* 2000; 71(1-2): 100 - 120.
24. Gahl WA, Schneider JA, Thoene JG, Chesney R.; Course of nephropathic cystinosis after age 10 years; *J Pediatr.* 1986 Oct;109(4):605-8.
25. GUS. Trwanie zycia 2017. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/> [data dostępu 18-12-2018]
26. GUS; Podstawowe dane z Badania Aktywności Ekonomicznej Ludności wyrównane sezonowo w latach 2010-2018; <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-bezrobotni-bierni-zawodowo-wg-bael/podstawowe-dane-z-badania-aktywnosci-ekonomicznej-ludnosci-wyrownane-sezonowo-w-latach-2010-2018,16,2.html>
27. GUS; Przeciętne miesięczne wynagrodzenie w gospodarce narodowej w latach 1950-2016; <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/przecietne-miesieczne-wynagrodzenie-w-gospodarce-narodowej-w-latach-1950-2016,2,1.html> [data dostępu: 12-04-2017]
28. GUS; Rocznik Statystyczny Pracy 2012; <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-statystyczny-pracy-2012,7,3.html> [data dostępu: 12-04-2017]



29. GUS; Rocznik Statystyczny Pracy 2015; <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-statystyczny-pracy-2015,7,4.html> [data dostępu: 12-04-2017]
30. GUS; Rocznik Statystyczny Pracy 2017; <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-statystyczny-pracy-2017,7,5.html> [data dostępu 18-12-2018]
31. Hilker R, Schischniaschvili M, Ghaemi M, Jacobs A, Rudolf J. Health related quality of life is improved by botulinum neurotoxin type A in long term treated patients with focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(2):193-9.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
34. Kaiser-kupfer MC, R; Minkler, D; Gahl, W. Long term Ocular Manifestations in Nephropathic Cystinosis. *Arch Ophthalmol* 1986;104.
35. Kuhthau K. et al., The Well-Being of Parental Caregivers of Children with Activity Limitations; *Matern Child Health J* (2010) 14:155–163; DOI 10.1007/s10995-008-0434-1
36. Labbe A, Baudouin C, Deschenes G, Lohat C, Charbit M, Guest G, Niaudet P. A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis: the Cystadrops OCT-1 study. *Mol Genet Metab*. 2014; 111(3): 314 – 320.
37. Liang H., Antoine Labbé; Jeannie Le Mouhaër; Céline Plisson; Christophe Baudouin, A New Viscous Cysteamine Eye Drops Treatment for Ophthalmic Cystinosis: An Open-Label Randomized Comparative Phase III Pivotal Study; *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Apr 1;58(4):2275-2283. doi: 10.1167/iovs.16-21080.
38. Liang HB, C; Hassani, R; Baudouin, F; Labbe, A. Photophobia and Corneal Crystal Density in Nephropathic Cystinosis: An In Vivo Confocal Microscopy and Anterior Segment Optical Coherence Tomography Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:3218-25.
39. Living with Cystinosis; Survey Results January 2011
40. Miljanović B, Dana R, Sullivan DA, Schaumburg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *American Journal of Ophthalmology*. 2007 Mar;143(3):409-15. Epub 2007 Jan 2.
41. 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; <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (styczeń – wrzesień 2018 roku) [data dostępu 18-12-2018]
42. 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]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
45. Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016, <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html>; [data dostępu: 18-12-2018]
46. 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
47. 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
48. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.
- [REDACTED]
- [REDACTED]



52. Rachunki kwartalne produktu krajowego brutto w latach 2013-2017; GUS; <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rachunki-narodowe/kwartalne-rachunki-narodowe/rachunki-kwartalne-produktu-krajowego-brutto-w-latach-2013-2017,6,12.html>
53. Renta socjalna; Zakład Ubezpieczeń Społecznych; <http://www.zus.pl/swiadczenia/renty/renta-socjalna/informacje-ogolne> [data dostępu 21-07-2017]
54. Roe R.H., Lass J.H., Brown G.C., Brown M.M., The Value-Based Medicine Comparative Effectiveness and Cost-Effectiveness of Penetrating Keratoplasty for Keratoconus. *Cornea*. 2008, 27 (9): 1001-7
55. 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.
56. Schiffman R. M., et al., Utility Assessment among Patients with Dry Eye Disease. *Ophthalmology* 2003;110:1412-1419
57. Shepard D.S. et al., Economic Appraisal of the Boston Ocular Surface Prosthesis. *Am J Ophthalmol*. 2009, 148(6): 860-8
58. Soohoo N. et al, A Cost-Effectiveness Analysis of the Orphan Drug Cysteamine in the Treatment of Infantile Cystinosis; *Med Decis Making* 1997;17:193-198
59. Stańczak J., Stelmach K., Urbanowicz M.; Małżeństwa oraz dzietność w Polsce; Główny Urząd Statystyczny; Departament Badań Demograficznych i Rynku Pracy, Warszawa, styczeń 2016 r.
60. Świadczenia opiekuńcze; <https://rodzina.gov.pl/swiadczenia/swiadczenia-opiekuncze> [data dostępu 18-07-2017]
61. Tilden D, Guarnieri C, Cost-Effectiveness of Incobotulinumtoxin-A with Flexible Treatment Intervals Compared to Onabotulinumtoxin-A in the Management of Blepharospasm and Cervical Dystonia; *Value In Health* 2016;19(2):145-52.
62. Tsilou ET. et al., Age-Related Prevalence of Anterior Segment Complications in Patients With Infantile Nephropathic Cystinosis; *Cornea* 21(2): 173-176, 2002.
63. Tsilou ET, Rubin BI, Reed G, Caruso RC, Iwata F, Balog J, Gahl WA, Kaiser-Kupfer MI. Nephropathic Cystinosis. Posterior Segment Manifestations and Effects of Cysteamine Therapy. *Ophthalmology*. 2006; 113(6): 1002 - 1009.
64. Tsilou ET, Thompson D, Lindblad AS, Reed GF, Rubin B, Gahl W, Thoene J, Monte M, Schneider JA, Granet DB, Kaiser-Kupfer MI. A multicentre randomised double masked clinical trial of a new formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *The British journal of ophthalmology*. 2003; 87: 28 - 31
65. Tsilou EZ, M, Gahl, W, Sieving, P, Chan, C Ophthalmic Manifestations and Histopathology of Infantile Nephropathic Cystinosis: Report of a Case and Review of the Literature. *Surv Ophthalmol* 2007;52(1):97-105.
66. 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.
67. 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.).
68. 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
69. Van Stralen K.J. et al., Improvement in the Renal Prognosis in Nephropathic Cystinosis; *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 2485-2491, 2011. doi: 10.2215/CJN.02000311
70. Walczak J., Stelmachowski J., Obrzut G. et al., Cost-Effectiveness Analysis of Cysteamine in the Treatment of Patients with Cystinosis – a Rare Disease; *Value In Health* 16 (2013) A383
71. Wittenberg E, Prosser LA.; Disutility of illness for caregivers and families: a systematic review of the literature; *Pharmacoeconomics*. 2013 June ; 31(6): 489-500. doi:10.1007/s40273-013-0040-y.
72. Włodarczyk J., Fairchild C., United States Cost-Effectiveness Study of Two Dry Eye Ophthalmic Lubricants. *Ophthalmic Epidemiology* 2009, 16:22-30
74. Zarządzenie Nr 1/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
75. Zarządzenie nr 114/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia 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. zmianami
76. Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
77. 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)

78. 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 póź. zm.)
79. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie: określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
80. Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
81. Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe (z póź. zm.)
82. Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 sierpnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
83. Zimmermann A., Zimmermann R., Sieroce produkty lecznicze; Tom 65 · nr 1 · 2009



## 4. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów .....	16
Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania Cystadrops® vs 0,10% CH w leczeniu depozytów cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną – badanie CHOC [32] .....	18
Tabela 3. Skuteczność kliniczna produktu leczniczego Cystadrops® w leczeniu depozytów cystyny w rogówce pacjentów z cystynozą nefropatyczną – badanie OCT-1 .....	20
Tabela 4. Częstość występowania komplikacji w obrębie przedniego segmentu oka w poszczególnych grupach wiekowych pacjentów z cystynozą nefropatyczną – badanie Tsilou 2002 .....	24
 .....	25
 .....	27
 .....	28
Tabela 8. Zestawienie badań diagnostycznych .....	30
Tabela 9. Koszt wizyty ambulatoryjnej okulistycznej .....	30
Tabela 10. Koszt leczenia kurczu powiek w ramach programu lekowego .....	31
Tabela 11. Koszt leczenia keratopatii taśmowatej .....	31
Tabela 12. Przeciętne miesięczne koszty pracy – dane GUS (2010-2016) oraz prognoza metodą regresji liniowej na lata horyzontu analizy .....	32
Tabela 13. Oszacowanie kosztów utraconej produktywności [6,52] .....	33
Tabela 14. Koszty laski dla niewidomych .....	34
Tabela 15. Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych w zależności od wieku chorego .....	35
 .....	38
 .....	38
 .....	38
Tabela 19. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu .....	40
Tabela 20. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania Cystadrops® vs BSC .....	42
Tabela 21. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania Cystadrops® vs BSC .....	42
Tabela 22. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania Cystadrops® vs BSC z uwzględnieniem jakości życia rodziców/opiekunów .....	43
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa płatnika publicznego (NFZ) .....	44
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa społeczna .....	45
Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 30.01.2018 r.) .....	51
Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 30.01.2018 r.) .....	52
Tabela 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase (wyszukiwanie zakończone 30.01.2018 r.) .....	52
Tabela 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie ISPOR (wyszukiwanie zakończone 06.02.2018 r.) .....	53
Tabela 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PTFE (wyszukiwanie zakończone 06.02.2018 r.) .....	53
Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie SMDM (wyszukiwanie zakończone 06.02.2018 r.) .....	53
Tabela 31. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu .....	54
Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data zakończenia 06.02.2018 r.) .....	56
Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data zakończenia 06.02.2018 r.) .....	56
Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (data zakończenia 06.02.2018 r.) .....	56
Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry (data zakończenia 06.02.2018 r.) .....	57

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data zakończenia 06.02.2018 r.)	57
Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data zakończenia 06.02.2018 r.)	58
Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (data zakończenia 06.02.2018 r.)	58
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry (data zakończenia 06.02.2018 r.)	59
Tabela 40. Publikacje dotyczące użyteczności	61

## 5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

[REDACTED]	13
[REDACTED]	14
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	54
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dla cystynozy	59
Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – spadek użyteczności w przypadku wystąpienia komplikacji	60