



INAR

A CERTARA COMPANY

Analiza wpływu na system ochrony
zdrowia dla produktu leczniczego
Cystadrops® stosowanego
w leczeniu rogówki, w której
odkładają się kryształki cystyny
u dorosłych i dzieci w wieku
powyżej 2 lat z cystynozą

Institut Arcana

Ul. Pfk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, grudzień 2018



SPIS TREŚCI

[REDAKCYJNE]	3
INDEKS SKRÓTÓW	4
STRESZCZENIE	5
1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	7
1.1. CEL ANALIZY	7
1.2. METODYKA I ZAŁOŻENIA	7
1.2.1. Populacja	7
1.2.2. Perspektywa	8
1.2.3. Horyzont czasowy	8
1.2.4. Porównywane scenariusze	8
1.2.5. Dyskontowanie	9
1.2.6. Współczynnik compliance	9
1.3. OSZACOWANIE POPULACJI	9
1.3.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	9
1.3.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Cystadrops®	11
1.3.3. Populacja, w której produkt Cystadrops® jest obecnie stosowany	12
1.3.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie	12
1.4. UDZIAŁY W RYNKU	12
1.5. KOSZTY	13
[REDAKCYJNE]	13
[REDAKCYJNE]	14
[REDAKCYJNE]	15
[REDAKCYJNE]	17
[REDAKCYJNE]	17
[REDAKCYJNE]	17
1.7. ZUŻYCIE ZASOBÓW	18
1.8. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	18
1.8.1. Analiza podstawowa	18
1.8.2. Analiza scenariuszy skrajnych	19
[REDAKCYJNE]	20
1.9. OGRANICZENIA I DYSKUSJA	21
1.10. WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	22
1.10.1. Aspekty społeczne i etyczne	22
1.11. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE	23
1.11.1. Wnioski końcowe	24
2. PIŚMIENICTWO	26
3. SPIS TABEL	28

The table consists of approximately 10 rows and 3 columns. Most cells are completely obscured by black rectangular redaction bars. Some cells contain a few characters or short words, but they are not legible. There is a light purple horizontal band across some rows, which appears to be a background color or header styling that is partially covered by redaction.

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax: +48 12 263 60 38

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

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
UE	Unia Europejska
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystadrops® (chlorowodorek cysteaminy) [redacted] w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą.

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

Metodyka i założenia

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystadrops® w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u pacjentów z cystynozą nefropatyczną przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2020-2021).



Populację docelową dla produktu Cystadrops®, stanowią chorzy z cystynozą nefropatyczną (w wieku powyżej 2 lat) u których zidentyfikowano kryształki cystyny w rogówce. Wnioskowana populacja docelowa zawiera się w populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym z ChPL [7].

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystadrops® w ramach nowego programu lekowego [redacted] bez rozpatrywania proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) na uwzględnione w analizie leki zmniejszyłyby się o 1 936 PLN w skali roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego (tj. finansowanie produktu Cystadrops® w ramach RDTL).



Szacowane zmiany wydatków wynikających z wprowadzenia refundacji preparatu Cystadrops® przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli ufatwiającej porównanie wyników analizy podstawowej w poszczególnych scenariuszach:

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

Rok	Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Wariant bez uwzględnienia RSS:			
I rok	-1 936	-1 452	-3 388

Rok	Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
II rok	-1 936	-1 452	-3 388

Wnioski końcowe

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 [19], stąd wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Cystadrops® w ramach programu lekowego umożliwi pacjentom z cystynozą skuteczne leczenie rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny.

Terapia produktem Cystadrops® w sposób istotny zmniejsza nasilenie objawów nadwrażliwości na światło [7,28], co skutkuje znaczącą poprawą jakości życia pacjentów. Dodatkowo minimalizuje ryzyko wystąpienia poważnych komplikacji (m.in. keratopatii taśmowatej i uszkodzenia rogówki).

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystadrops® (chlorowodorek cysteaminy) w ramach [REDACTED]

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

1.2. Metodyka i założenia

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [34] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [1] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTMiT).

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Cystadrops® w ramach [REDACTED]

[REDACTED] dołączone do niniejszego dokumentu. W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Microsoft® Office Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

1.2.1. Populacja

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [7] preparat Cystadrops® w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się w populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym z ChPL [7].

Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 1.3.

1.2.2. Perspektywa

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

1.2.3. Horyzont czasowy

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

Zgodnie z art. 31 ust. 4 ustawy refundacyjnej [42]: „Wniosek, o którym mowa w art. 24 ust. 1 pkt 1, albo wniosek o ponowne rozpatrzenie sprawy dotyczący tego wniosku, rozpatruje się w terminie 180 dni, z tym, że w przypadku konieczności uzupełnienia danych niezbędnych do rozpatrzenia wniosku, bieg tego terminu ulega zawieszeniu do dnia otrzymania uzupełnienia danych albo do dnia upływu terminu uzupełnienia wniosku”, stąd z uwagi na często stosowane czasowe „zawieszenia” średni rzeczywisty czas procesu refundacyjnego może znacząco się przedłużyć. Analiza praktyki decyzyjnej *PREDECIZER™* [3] przeprowadzona przez Instytut Arcana za okres listopad 2017 – październik 2018 roku wskazuje, iż średni czas trwania procesu refundacyjnego w przypadku programu lekowego trwa 560 dni (mediana 488 dni), w szczególności czas pomiędzy rekomendacją Prezesa AOTMiT, a pozytywną decyzją refundacyjną wynosi średnio 385 dni (mediana 320,5 dni).

W oparciu o powyższe dane (mediana 320,5 dni od rekomendacji do pozytywnej decyzji MZ) oraz przyjmując efektywny czas procedowania w AOTMiT na poziomie 59 dni [3] (zlecenie wpłynęło w dniu 15 listopada 2018 roku) prawdopodobny termin ewentualnej pozytywnej decyzji refundacyjnej przypada na grudniowe obwieszczenie Ministra Zdrowia (tj. refundacja w ramach programu lekowego od 01 stycznia 2020 roku).

1.2.4. Porównywane scenariusze

[Redacted content]

1.2.5. Dyskontowanie

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

1.2.6. Współczynnik compliance

W oparciu o wyniki badania OCT-1 [20] poziom *compliance* wyniósł ponad 95%,

Ponadto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cystadrops[®] [7] 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[®] [7] 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[®] 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[®]).

W odpowiedzi na uwagę AOTMIT [33]: 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 [46,43].

1.3. Oszacowanie populacji

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cystadrops[®] jest wskazany do stosowania w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych pacjentów i dzieci od 2 roku życia z cystynozą [7].

Cystynozą jest rzadką chorobą dziedziczną powodującą gromadzenie się cystyny w komórkach ciała, w szczególności w nerkach i oczach, prowadząc do ich uszkodzenia [10].

Chorobowość i zapadalność znacząco różnią się pomiędzy poszczególnymi krajami. Jednak tylko w kilku krajach są raportowane dane dotyczące rozpowszechnienia cystynozy wśród nowych urodzeń. We Francji ogólny wskaźnik zapadalności wynosi 1 : 167 000 żywych urodzeń, podobną zapadalność stwierdzono w Niemczech (1:179 000). Nieco wyższy wskaźnik zapadalności odnotowano w Danii (1: 115 000) i Szwecji (1: 260 000), natomiast niższy w Australii (1:192 000). Wysoką zapadalność zaobserwowano w Bretanii we Francji (1: 26 000 żywych urodzeń) oraz w Saguenay-Lac-Saint-Jean w prowincji Quebec w Kanadzie (1:65 000). Natomiast najwyższą częstość występowania cystynozy wśród nowych urodzeń zanotowano wśród Pakistańczyków mieszkających w West Midlands w Wielkiej Brytanii (1:3 600) [15].

Chorobowość dla cystynozy we Francji w 1998 r. została oszacowana na 1,6 na 1 mln populacji [8], natomiast w publikacji Manz 1985 [22] oszacowano chorobowość w Republice Federalnej Niemiec na 1 przypadek na 1,6 mln populacji kraju (bez uwzględnienia populacji Niemieckiej Republiki Demokratycznej). W publikacji Nesterova 2012 [27] autorzy podają, że rozpowszechnienie cystynozy w przybliżeniu wynosi 1:100 000 – 1:200 000. Z tego około 95% chorych ma postać nefropatyczną. Najnowszy raport POLtube (Rejestru Uwarunkowanych Genetycznie Tubulopatii) z maja 2016 r. podaje, że częstość występowania cystynozy w Polsce wynosi 1,7: 1 mln osób, czyli ok. 64 chorych [16].

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

Tabela 2. Liczba pacjentów z cystynozą w poszczególnych krajach

Kraj	Całkowita populacja (2015 r.)	Liczba pacjentów z cystynozą	Źródło
Hiszpania	46 418 269	56*	Ariceta 2015 [5]
Włochy	60 802 085	42*	Mason 2003 [23]
Brazylia	207 847 528	102*	Vaisbich 2010 [44]
USA	321 418 820	500**	Doyle 2015 [14]
Kanada	35 851 774	100**	Nasdaq [26]

* dane rzeczywiste

** oszacowana populacja

Zgodnie z opinią eksperta przedstawioną w Analizie dla produktu leczniczego Cystagon [2], szacowanie prawdopodobnej liczby chorych na cystynozę w Polsce w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z Europy Zachodniej wydaje się prowadzić do zawyżenia wyników. W wyniku historycznych uwarunkowań populacyjnych, takich jak migracje oraz zmiany terytorialne spowodowane przez drugą wojnę światową, doszło do znacznego spadku prawdopodobieństwa wystąpienia lizosomalnych chorób spichrzeniowych (w tym m.in. cystynozy) [36]. Ponadto na świecie występują znaczące różnice w rozpowszechnieniu mutacji genu CTNS i według opinii eksperta w Polsce występuje niższe rozpowszechnienie [2].

Zaprezentowane w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Cystagon, dane NFZ pokazują, że w latach 2009 – 2013 ze świadczeń opieki zdrowotnej w Polsce korzystało od 59 do 30 osób (przy czym 30 pacjentów odnotowano przez 3 kwartały 2013 roku) z rozpoznaniem wg kodu ICD-10: E72.0. Z kolei wg opinii konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii dziecięcej – pani prof. Danuty Zwolińskiej wynika, że na wczesnodziecięcą postać cystynozy nefropatycznej choruje ok. 40 – 50 osób [45].

Poniżej przedstawiono dane uzyskane od NFZ na temat liczby pacjentów, u których postawiono rozpoznanie wg kodu ICD-10: E72.0 „Zaburzenia transportu aminokwasów” w latach 2012 -2016. Wśród tej liczby pacjentów znajdują się też chorzy na cystynozę, jednak nie jest możliwe dokładne wskazanie liczby osób z rozpoznaniem wg kodu ICD-10:E72.01 „Cystynozą”, ponieważ nie jest ono sprawozdawane odrębnie do systemu sprawozdawczo – rozliczeniowego [12].

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

Rok	Liczba pacjentów wg identyfikatora
Dane NFZ w oparciu o Analizę Weryfikacyjną dla produktu Cystagon® [45]	
2009	59
2010	47
2011	54
2012	40
2013 (dane obejmują 3 kwartały)	30

Rok	Liczba pacjentów wg identyfikatora
Dane otrzymane od NFZ [12]	
2012	78
2013	79
2014	58
2015	55
2016	43

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

- 2015 rok leki w programie otrzymywało 3 pacjentów [41,12],
- 2016 rok – 4 pacjentów [40,12]
- 2017 rok – 6 pacjentów [38]
- 2018 (styczeń-czerwiec) – 6 pacjentów [39].

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi w opracowaniu AOTMIT nr: OT.422.43.2018 [9] aktualnie w Polsce zdiagnozowanych chorych z cystynozą nefropatyczną jest 14 osób (POLtube):

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

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

W ramach niniejszej analizy zgodnie z wnioskiem refundacyjnym oraz w oparciu o [redacted] populację docelową stanowią chorzy z cystynozą nefropatyczną (w wieku powyżej 2 lat), u których zidentyfikowano kryształki cystyny w rogowce.

Zgodnie z danymi z Uchwał Rady NFZ [40,37], otrzymanych od NFZ [12] [redacted] do czerwca 2018 roku objętych terapią produktem Cystagon® w ramach programu lekowego Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E72.0) było 6 osób. Dodatkowo według konsultanta krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej Pani prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej tylko 8 osób kwalifikuje się do terapii cysteaminą doustną (tj. 6 pacjentów wcześniej leczonych w programie lekowym plus dodatkowe 2 osoby) [9].

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] w ramach analizy podstawowej przyjęto liczebność populacji docelowej na poziomie 8 osób w skali roku (tzn. tylko pacjenci stosujący Cystagon® w ramach wcześniejszego programu lekowego plus dodatkowe 2 osoby wskazane przez prof. Sykut-Cegielską kwalifikujące się do terapii produktem Cystagon® [9]). W ramach scenariuszy skrajnych rozpatrzono odpowiednio maksymalną liczebność populacji docelowej na poziomie 14 osób (tj. wszyscy aktualnie zdiagnozowani pacjenci z cystynozą nefropatyczną [9]) oraz minimalną na poziomie 6 osób (tj. tylko wcześniej leczone osoby w programie lekowym dla leku Cystagon zdecydowały się na leczenie w nowym programie lekowym).

Tabela 5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej pacjentów, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana

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

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

[REDAKOWANE]

1.3.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

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

Tabela 6. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

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

* Aktualnie brak chorych w Polsce ze zdiagnozowaną łagodną postacią oczną cystynozy (nienefropatyczną), stąd populacja docelowa jest tożsama z liczebnością wszystkich chorych z cystynozą w Polsce

1.4. Udziały w rynku

Aktualnie w Polsce nie istnieje alternatywna aktywna opcja terapeutyczna stosowana w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u pacjentów z cystynozą, stąd pacjenci otrzymywali jedynie najlepszą opiekę wspomagającą (tj. leczenie objawowe BSC), czyli zalecenia postępowania dla pacjentów, których celem jest zredukowanie objawów choroby oraz zminimalizowanie czynników przyspieszających jej progresję (np. stosowanie kropli nawilżających lub kropli z substancją aktywną w przypadku wystąpienia u tych pacjentów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.7. Zużycie zasobów

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

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

1.8. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

1.8.1. Analiza podstawowa

W Tabeli 12 przedstawiono oszacowane koszty z perspektywy płatnika publicznego wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystadrops® w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci powyżej 2 lat z cystynozą nefropatyczną [46].

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

Rok	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
-----	-----------------------	-----------------

	Liczba pacjentów	Łączne koszty [PLN]		Łączne koszty [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
Wyniki bez uwzględnienia RSS						
2020	8	2 584 966		2 583 030		-1 936
2021	8	2 584 966		2 583 030		-1 936
Wyniki z uwzględnieniem RSS						

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystadrops® w ramach nowego programu lekowego *Leczenie cystynozą nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)* [46] bez rozpatrywania proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) na uwzględnione w analizie leki zmniejszyłyby się o 1 936 PLN w skali roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego

1.8.2. Analiza scenariuszy skrajnych

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

- Scenariusz minimalny – przyjęto minimalną liczebność populacji docelowej (6 osób w skali roku), opisaną w rozdziale 1.3.2
- Scenariusz maksymalny – przyjęto maksymalną liczebność populacji docelowej (14 osób w skali roku) wyznaczoną w oparciu o dane NFZ oraz odpowiedzi ekspertów klinicznych – patrz rozdział 1.3.2.

Tabela 13. Założenia przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych

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

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

Tabela 14. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Rok	Liczba pacjentów	Scenariusz „Istniejący”		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
		Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Cystadrops® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Cystadrops® [PLN]	
Wariant bez uwzględnienia RSS						
Analiza podstawowa:						
2020	8	2 584 966		2 583 030		-1 936
2021	8	2 584 966		2 583 030		-1 936
Scenariusz minimalny						

2020	6	1 938 724		1 937 272		-1 452
2021	6	1 938 724		1 937 272		-1 452
Scenariusz maksymalny						
2020	14	4 523 690		4 520 302		-3 388
2021	14	4 523 690		4 520 302		-3 388
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dla założeń przyjętych w scenariuszach skrajnych przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) w wyniku wprowadzenia refundacji preparatu Cystadrops® całkowite inkrementalne oszczędności płatnika w porównaniu do oszczędności inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej ulegną nieznacznemu zmniejszeniu w scenariuszu minimalnym oraz niezacznemu zwiększeniu w scenariuszu maksymalnym.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

1.9. Ograniczenia i dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

- 6 osób tj. tylko wcześniej leczone osoby w programie lekowym dla leku Cystagon zdecydują się na leczenie w nowym programie lekowym;
- 14 osób tj. wszyscy aktualnie zdiagnozowani pacjenci z cystynozą nefropatyczną [9].

1.10. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

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

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

1.10.1. Aspekty społeczne i etyczne

W ramach niniejszej analizy zgodnie z wnioskiem refundacyjnym oraz w oparciu o projekt programu lekowego [16] populację docelową stanowią chorzy z cystynozą nefropatyczną (w wieku powyżej 2 lat) u których zidentyfikowano kryształki cystyny w rogówce.

Cystynozą jest chorobą rzadką, uwarunkowaną genetycznie, o przebiegu ciężkim i przewlekłym, w większości dotyczących dzieci. Należy ona do grupy zaburzeń znanych jako wrodzone błędy metabolizmu. W cystynozie występuje nieprawidłowy metabolizm cystyny, gdzie system transportujący cystynę poza lizosomy jest zaburzony, co prowadzi do gromadzenia się cystyny w komórkach [47]. Kryształki cystyny mogą się gromadzić i uszkadzać czynności różnych tkanek i narządów, takich jak m.in. nerki, mózg, oczy.

Najczęstszymi objawami okulistycznymi wywołanymi przez cystynozę jest odkładanie się kryształków w spojówce i rogówce. Akumulacja kryształów rozpoczyna się w okresie niemowlęcym i wzrasta wraz z wiekiem, stopniowo prowadząc do występowania światłowstrętu, kurczu powiek, keratopatii punktowej, nawrotowej erozji rogówki, keratopatii taśmowatej, keratopatii filamentowej, neowaskularyzacji rogówki oraz zaburzenia ostrości widzenia [21,20,19]. Rokowania w naturalnym przebiegu choroby są niekorzystne – choroba postępuje, powodując kolejne powikłania, prowadzące w konsekwencji do utraty wzroku [19]. Z powodu światłowstrętu, chorzy na cystynozę już od wczesnych lat życia czują potrzebę unikania światła, często nosząc okulary przeciwsłoneczne także wewnątrz pomieszczeń [35]. Podejrzewa się, że istnieje ścisły związek między przewodnictwem bólowym a 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 [13].

Obecnie w Polsce dostępna jest cysteamina w postaci doustnej w ramach RDTL, która jednak nie wpływa na redukcję kryształków cystyny odkładających się w rogówce [20]. Cystadrops® jest jedyną zaakceptowaną opcją terapeutyczną w Unii Europejskiej w leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cystynozą.

Tabela 16. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	Prawdopodobnie pozytywny poprzez znaczące zwiększenie mobilności i samodzielności chorych
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane lub dyskryminowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Finansowanie zapewni równy dostęp do świadczeń populacji spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób / korzyść mała, ale powszechna	Korzyść duża dla wąskiej grupy osób

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Technologia, jako odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia albo dostęp do leczenia jest ograniczony	Tak, obecnie brak jest technologii lekowej dla pacjentów z cystynozą, u których odkładają się kryształki cystyny w rogówce
Powodowanie problemów społecznych	Nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie możliwości terapii refundowanym produktem leczniczym Cystadrops® zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej
Groźba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	Brak
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	Pozytywny wpływ: poprawa jakości życia poprzez ograniczenie światłowstrętu oraz zmniejszenie ryzyka pogorszenia widzenia u pacjentów (tym samym ograniczenie stygmatyzacji chorych na cystynozę)
Wywoływanie ponadprzeciętnego lęku	Nie wywołuje lęku
Powodowanie dylematów moralnych	Proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	Refundacja nie stwarza potrzeby dokonania zmian w prawie/przepisach, z wyjątkiem niewielkiej modyfikacji aktualnego programu lekowego
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Refundacja nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka
Konieczność szczególnego informowania pacjenta/opiekuna	Stosowanie technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta bądź opiekuna – analogicznie jak w ramach wcześniejszego programu lekowego B.61 Leczenia wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej (ICD-10 E 72.0)
Potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych	Nie dotyczy
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie	Nie dotyczy

1.11. Wyniki i wnioski końcowe

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

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze sytuacyjne: „istniejący” [redacted] i „nowy” po wprowadzeniu refundacji preparatu Cystadrops® w ramach programu lekowego.

Wyniki analizy BIA – wariant podstawowy

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cystadrops® w ramach nowego programu [redacted] roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) na uwzględnione w analizie leki zmniejszyłyby się o 1 936 PLN w skali roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego [redacted]

Szacowane zmiany wydatków wynikających z wprowadzenia refundacji preparatu Cystadrops® przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli (Tabela 17), ułatwiającej porównanie wyników analizy podstawowej w poszczególnych scenariuszach.

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach

Rok	Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Wariant bez uwzględnienia RSS			
I rok	-1 936	-1 452	-3 388
II rok	-1 936	-1 452	-3 388

1.11.1. Wnioski końcowe

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 [19], stąd wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Cystadrops® w ramach programu lekowego umożliwi pacjentom z cystynozą skuteczne leczeniu rogówki, w której odkładają się kryształki cystyny.

Terapia produktem Cystadrops® w sposób istotny zmniejsza nasilenie objawów nadwrażliwości na światło [7,28], co skutkuje znaczącą poprawą jakości życia pacjentów. Dodatkowo minimalizuje ryzyko wystąpienia poważnych komplikacji (m.in. keratopatii taśmowatej i uszkodzenia rogówki).

2. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
2. Analiza ekonomiczna cysteaminy (preparat Cystagon®) w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej u pacjentów z postacią wczesno-dziecięcą.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/349/AW/349_AW_4351_10_Cystagon_cystynozna_nefropatyczna_AE_i_BIA_20140217.pdf [data dostępu: 24.03.2017]
3. Analiza Refundacyjnej Praktyki Decyzyjnej (PREDECIZER) – listopad 2018 <http://inar.pl/wp-content/uploads/2018/11/Predecizer-listopad-2018.pdf>
4. [Redacted]
5. Ariceta G, Lara E, Camacho JA, et al. Cysteamine (Cystagon®) adherence in patients with cystinosis in Spain: successful in children and a challenge in adolescents and adults. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015;30:475-480.
6. Ariceta G, et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia* 2015; 35 (3): 304 – 321.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Cystadrops® http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003769/WC500221981.pdf [data dostępu: 28.03.2017]
8. Cordier B., Antignac C., Said MH., Jean G., Lacôte C., Cochat P., La Cystinose en France: Epidémiologie et Etude du Dna. *Archives de Pédiatrie, Volume 6, Supplement 2, 1999, Page S507.*
9. Cystagon (merkaptopmina) we wskazaniu: cystynozą nefropatyczną (ICD-10: E72.0), AOTMiT Nr: 07.422.43.2018.
10. Cystagon; EPAR – Summary for the public, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000125/WC5D0037758.pdf [data dostępu: 24.01.2017]
11. [Redacted]
12. Dane otrzymane od Narodowego Funduszu Zdrowia, Centrala w Warszawie; Departament Gospodarki Lekami. 08 marca 2017 r.
13. Digre KB, Brennac KC. Shedding Light on Photophobia. *Journal of Neuroophthalmology.* 2012; 32(1) 68-81.
14. Doyle M, Werner-Lin A. That eagle covering me: transitioning and connected autonomy for emerging adults with cystinosis. *Pediatric Nephrology* 2015;30:281-291.
15. Elmonem M. A. et al. Cystinosis: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2016, 11: 47
16. Genetycznie uwarunkowane tubulopatie w Polsce – dane z rejestru POLtube. Konferencja PTNefDz Toruń 12-14 maja 2016. <http://ptnfd.org/wp-content/uploads/2014/09/POLtube-raport-maj-2016.pdf> [data dostępu: 25.01.2017]
17. Główny Urząd Statystyczny, Prognoza ludności na lata 2014-2050. http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-1_5.html [data dostępu: 26.01.2017]
18. [Redacted]
19. [Redacted]
20. Labbe A. et al., 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)
21. Labbe A, Naudet P., Loirat C., Charbit M., Guest G., Baudouin C., In Vivo Confocal Microscopy and Anterior Segment Optical Coherence Tomography Analysis of the Cornea in Nephropathic Cystinosis. *Ophthalmology* 2009; 116: 870-876
22. Manz F., Gretz N., Cystinosis in the federal republic of Germany. Coordination and analysis of the data. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 8 (1985) 2-4.
23. Mason S, Pepe G, Dall'Amico R, et al. Mutational spectrum of the CTNS gene in Italy. *European journal of human genetics* 2003;11:503-508.
24. 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/komunikat-dgl,7124.html> [data dostępu: 14-12-2018 roku]
25. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. <http://nfz.gov.pl/a-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [data dostępu: 23.03.2017 r.]

26. Nasdaq Globenewswire. Raptor's PROCYSBI® New Drug Submission Accepted by Health Canada with Priority Review <https://globenewswire.com/news-release/2016/03/21/821869/0/en/Raptor-s-PROCYSBI-New-Drug-Submission-Accepted-by-Health-Canada-with-Priority-Review.html> [data dostępu: 23.03.2017]
27. Nesterova G., Gahl W. A., Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 2013, 28 (1): 51-59
- [REDACTED]
- [REDACTED]
30. 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
31. 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.
32. Opinia nr 14/2017 z dnia 1 grudnia 2017 roku Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cystadrops (merkaptamina), krople do oczu, roztwór, 3,8 mg/ml we wskazaniu cystynozą nefropatyczna (ICD-10: E72.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
- [REDACTED]
34. 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.
35. Tsilou E, Zhou M, Gahl W, et al. Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. *Survey Ophthalmol* 2007;52:97-105.
36. Tylki-Szymańska A., Czartoryska B., Ługowska A., Górska D., The prevalence and diagnosis of lysosomal storage diseases in Poland. *European Journal of Pediatrics* 2001 Apr; 160(4):261-2.
37. Uchwała Nr 18/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 r.
38. 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.
39. Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r.
40. Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r.
41. Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r.
42. 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.).
43. 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
44. Vaisbich M.H., Koch V.H., Report of Brazilian Multicenter Study on Nephropathic Cystinosis. *Nephron Clin Pract* 2010; 114: c12 - c18
45. Wniosek o objęcie refundacją leku Cystagon (dwuwinian cysteaminy) we wskazaniu: leczenie cystynozą nefropatyczną u pacjentów z postacią wczesnodziecięcą. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-DS.-4351-10/2013
- [REDACTED]
47. Zachwieja J. Cystynozą – choroba sieroca. Współczesne poglądy na patogenezę i możliwości leczenia. *Przegląd Lekarski* 2006, 63, Suplement 3, 29-31
48. Zarządzenie nr 114/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia z dnia 20 listopada 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (z późn. zm.)
49. Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późn. zm.)

3. SPIS TABEL

Tabela 1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach	5
Tabela 2. Liczba pacjentów z cystynozą w poszczególnych krajach.....	10
Tabela 3. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg kodu ICD-10; E72.0 – dane NFZ	10
.....	11
Tabela 5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej pacjentów, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana.....	12
Tabela 6. Zestawienie oszacowań liczebności populacji.....	12
.....	13
.....	14
.....	14
.....	15
.....	18
Tabela 12. Wpływ refundacji preparatu Cystadrops® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej.....	18
Tabela 13. Założenia przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych.....	19
Tabela 14. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych.....	19
.....	20
Tabela 16. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych.....	22
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach	24
.....	24