



Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38



**Produkt Ketosteril® stosowany
w połączeniu z dietą ze znacznie
ograniczoną podażą białka
u pacjentów w IV i V stadium
przewlekłej choroby nerek
- analiza ekonomiczna**



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

30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	7
2. INDEKS SKRÓTÓW	8
3. STRESZCZENIE	9
4. ANALIZA EKONOMICZNA PRODUKTU KETOSTERIL®	11
4.1. Metodyka	11
4.1.1. Cel analizy	11
4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	11
4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	14
4.1.4. Perspektywa	14
4.1.5. Horyzont czasowy	14
4.1.6. Dyskontowanie	14
4.1.7. Technika analityczna	15
4.2. Model decyzyjny	15
4.2.1. Opis modelu	15
4.2.2. Założenia modelu	17
4.2.1. Parametry modelu	19
4.2.1.1. Dane o skuteczności VLPD+KA versus LPD	19
4.2.1.2. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów	20
4.2.1.3. Zestawienie kosztów	29
4.2.1.4. Prawdopodobieństwa przejść w modelu	29
4.2.1.5. Współczynnik <i>compliance</i>	31
4.2.1.6. Użyteczności	32
4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji	35
4.4. Wyniki analizy koszty-użyteczność	36
4.4.1. Analiza podstawowa	36
4.4.2. Analiza wrażliwości	37
4.4.2.1. Założenia jednokierunkowej analizy wrażliwości	37
4.4.2.2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości	39
4.4.3. Analiza scenariuszy skrajnych	43
4.4.3.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych	43
4.4.3.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych	44
4.4.4. Analiza progowa	45
4.4.4.1. Wyniki analizy progowej – analiza podstawowa	45
4.4.4.2. Wyniki analizy progowej – analiza wrażliwości	45
4.4.4.3. Wyniki analizy progowej – analiza scenariuszy skrajnych	46
4.5. Przegląd analiz ekonomicznych	46
4.6. Ograniczenia analizy	47

4.7. Dyskusja i wnioski	49
5. ZAŁĄCZNIK	51
5.1. Kalkulacja kosztów monitorowania leczenia	51
5.2. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	53
██████ ████████████████████████████████████	57
5.3. Strategia wyszukiwania użyteczności	58
5.3.1. Diagram wyszukiwania użyteczności	60
6. SPIS TABEL	61
7. SPIS WYKRESÓW	63
8. SPIS RYSUNKÓW	64
9. PIŚMIENNICTWO	65

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Lista osób zaangażowanych w tworzenie raportu HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTED]	Starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	<ul style="list-style-type: none">▪ Analiza koszty-żyteczność
[REDAKTED]	Starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	<ul style="list-style-type: none">▪ Analiza koszty-żyteczność
[REDAKTED]	ekspert	<ul style="list-style-type: none">▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTED]	ekspert medyczny w dziedzinie nefrologii	<ul style="list-style-type: none">▪ Konsultacje merytoryczne▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: 28 września 2012 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. 12 263 60 38
email: kontakt@inar.pl

2. INDEKS SKRÓTÓW

AEs	działania niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CUA	analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
d	dość
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
GFR	współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LPD	dieta niskobiałkowa (ang. <i>low-protein diet</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OR	iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
PChN	przewlekła choroba nerek
PL	program lekowy
PNN	przewlekła niewydolność nerek
RRT	leczenie nerkozastępcze (ang. <i>renal replacement therapy</i>)
QALY	zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life-Years</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i>)
SNN	schyłkowa niewydolność nerek
VLPD	dieta o znacznym ograniczeniu podaży białka (ang. <i>very low-protein diet</i>)
VLPD+KA	ketoanalogi aminokwasów w skojarzeniu z dietą o znacznym ograniczeniu podaży białka (ang. <i>very low-protein diet supplemented by ketoanalogs</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest przeprowadzenie analizy koszty-żyteczność stosowania produktu leczniczego Ketosteril® w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) (głównie u pacjentów z filtracją kłębuszkową (GFR) < 25 ml/min) w skojarzeniu z dietą o znacznym

obniżeniu podaży białka (VLPD+KA, ang. *very low-protein diet supplemented by ketoanalogs*) w porównaniu ze stosowaniem diety niskobiałkowej (LPD, ang. *low-protein diet*).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Ocenę opłacalności stosowania produktu Ketosteril® w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek wykonano w ramach analizy koszty-żyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). ██████████
██████████
██████████

inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność (ICUR), wyrażający koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem VLPD+KA. Dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji zaczerpnięto z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [19].

Wartości użyteczności zaczerpnięto z publikacji *Gorodetskaya 2005* [11], a następnie na podstawie analizy *Lee 2009* [18] oraz ze względu na dużą rozbieżność wyników użyteczności pozyskanych metodą TTO oraz HUI-3 w analizie podstawowej oszacowano średnią pomiędzy użytecznościami w skali TTO oraz HUI-3.

Analizę przeprowadzono dla porównania schematu: stosowanie diety o znacznym obniżeniu podaży białka (0,3-0,4 g/kg/d) wspomaganej ketoanalogami aminokwasów (Ketosteril®, jako substytut aminokwasów egzogennych) vs dieta niskobiałkowa (0,6-0,65 g/kg/d).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) w dożywnym horyzoncie czasowym. Stopa dyskontowa wynosiła 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. Ze względu na zerową wartość całkowitych kosztów z perspektywy pacjenta w stosunku do całkowitych kosztów ponoszonych po wprowadzeniu refundacji produktu Ketosteril® wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) będą takie same jak wyniki z perspektywy NFZ.

Populację docelową analizy stanowili dorośli pacjenci w IV lub V stadium przewlekłej choroby nerek z przeciwwskazaniem (w tym brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego, stosujący jednocześnie dietę z ograniczeniem podaży białka do 40 g/d (GFR metodą MDRD lub klirens kreatyniny <30 ml/min., nPCR ≤ 0,6g/kg/24 h).

W skonstruowanym modelu uwzględniono następujące koszty medyczne: ketoanalogów aminokwasów (produkt Ketosteril®), związane z podaniem leku w ramach programu lekowego, diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem ketoanalogów aminokwasów w ramach programu lekowego, monitorowania diety niskobiałkowej oraz leczenia nerkozastępczego. Wykorzystano polskie dane kosztowe (stan na 28.08.2012 r.).

W celu oceny stabilności wyników przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych. Przeprowadzono również analizę progową (oszacowano cenę zbytu netto produktu Ketosteril®, przy której ICUR jest równy wysokości progu opłacalności w Polsce tj. 99 543 PLN).

Jednostką efektywności w analizie były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem –

Wyniki analizy koszty-użyteczność

Terapia VLPD+KA jest bardziej kosztowna, jednakże przynosi lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (dodatkowe 0,656 QALY).

Otrzymany inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) wynosi **20 302,74 PLN/QALY**, co oznacza, że w przypadku zastosowania diety

o znacznym obniżeniu podaży białka wspomaganą ketoanalogami aminokwasów (produktem Ketosteril®) – VLPD+KA zamiast wyłącznie diety niskobiałkowej – LPD, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 20 302,74 PLN z perspektywy NFZ. Taki sam wynik analizy koszty-użyteczność otrzymamy przyjmując perspektywę wspólną.

Wnioski końcowe

Produkt Ketosteril® jest jedynym obecnie dostępnym w Polsce ketoanalogiem aminokwasów stosowanym w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z PNN. Utworzenie programu lekowego z zastosowaniem ketoanalogów aminokwasów (Ketosteril®) umożliwi chorym z przewlekłą chorobą nerek w IV oraz V stadium choroby dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii [19], która pozwoli skutecznie zapobiegać rozwojowi niedożywienia, a nawet poprawić stan odżywienia chorych niedożywionych, umożliwiając opóźnienie konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Takie postępowanie jest korzystne zarówno dla pacjenta jak i z ekonomicznego punktu widzenia (oszczędności dla płatnika publicznego związane z opóźnieniem czasu do dializoterapii).

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) [34], wartość progową współczynnika ICUR można przyjąć zgodnie z zasadą:

- $ICUR < PKB \text{ per capita}$ – technologia wysoce efektywna kosztowo,
- $PKB \text{ per capita} < ICUR < 3 \times PKB \text{ per capita}$ – technologia efektywna kosztowo,
- $ICUR > 3 \times PKB \text{ per capita}$ – technologia nieefektywna kosztowo.

Obecnie w Polsce wartość PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju jest równa 33 181 PLN.

Przyjmując powyższe granice opłacalności należy uznać, że stosowanie VLPD+KA w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek stanowi strategię **wysoce efektywną kosztowo** w porównaniu do stosowania wyłącznie LPD, gdy miarą efektu jest QALY ($ICUR=20\ 302,74\ \text{PLN} < PKB=33\ 181\ \text{PLN}$).

4. ANALIZA EKONOMICZNA PRODUKTU KETOSTERIL®

4.1. Metodyka

4.1.1. Cel analizy

Celem opracowania jest przeprowadzenie analizy koszty-użyteczność produktu leczniczego Ketosteril® stosowanego w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) (głównie u pacjentów z filtracją kłębuszkową (GFR) < 25 ml/min) w skojarzeniu z dietą o znacznym obniżeniu podaży białka (VLPD+KA, ang. *very low-protein diet supplemented by ketoanalogs*) w porównaniu ze stosowaniem diety niskobiałkowej (LPD, ang. *low-protein diet*).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.*

4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania produktu Ketosteril® w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych w przewlekłą niewydolnością nerek (głównie u pacjentów z filtracją kłębuszkową (GFR) < 25 ml/min.) wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [19]. Kryteria doboru danych w oparciu o schemat PICOS (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, typ badań klinicznych) przyjęto zgodnie ze wspomnianym opracowaniem, oceniającym efektywność kliniczną interwencji, jako substytutu aminokwasów egzogennych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

Populacja (P)

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci w IV lub V stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) z przeciwwskazaniem (w tym brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego, stosujący jednocześnie dietę z ograniczeniem podaży białka do 40 g/d (GFR metodą MDRD lub klirens kreatyniny <30 ml/min., nPCR ≤ 0,6g/kg/24 h). Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku z ramienia ocenianej interwencji (produkt Ketosteril® [3]) oraz z populacją analizowaną w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [19].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest stosowanie diety o znacznym obniżeniu podaży białka wspomaganą ketoanalogami aminokwasów (Ketosteril®), jako substytutami aminokwasów egzogennych [3] (VLPD+KA). Stosowanie produktu Ketosteril® w połączeniu z dietą o bardzo małej zawartości białek

wiąże się ze zmniejszeniem podaży azotu przy jednoczesnym uniknięciu niedożywienia, obniżeniem stężenia fosforu, zmniejszeniem kwasicy metabolicznej, hiperkalcemii oraz spowolnienia postępu przewlekłej niewydolności nerek [4, 27, 3]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Ketosteril® stosowany jest w dawkach od 4 do 8 tabletek połykanych w całości trzy razy dziennie w czasie posiłków (dla pacjentów dorosłych o masie ciała 70 kg). Ketosteril® stosuje się, dopóki współczynnik filtracji kłębuszkowej utrzymuje się poniżej wartości 25 ml/min, a pacjent przestrzega ograniczeń białkowych <40 g/dobę (u dorosłych) [3].

W 2004 roku produkt Ketosteril® finansowany był ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach programu zdrowotnego, chociaż w praktyce był dostępny jedynie w 7 województwach. Jednak w 2005 roku leczenie ketoanalogami aminokwasów u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w okresie przeddializacyjnym zostało wycofane ze świadczeń gwarantowanych w zakresie programów zdrowotnych [16]. Zgodnie z aktualnym wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r.) produkt Ketosteril® nie znajduje się obecnie na tym wykazie [23].

Komparator (C)

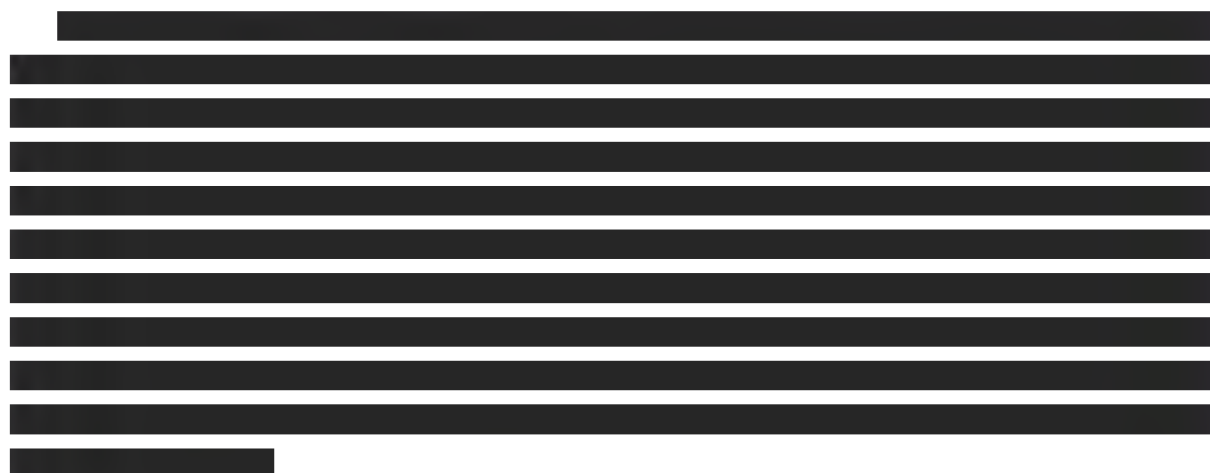
Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię” [1]. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Odpowiednio skomponowana dieta, uwzględniająca stadium choroby, wyniki badań biochemicznych oraz choroby towarzyszące stanowi ważny element zapobiegania i leczenia zaburzeń metabolicznych w przewlekłej chorobie nerek. Zasadniczym celem leczenia dietetycznego jest uzyskanie i utrzymanie prawidłowego stanu odżywienia, spowolnienie/zahamowanie rozwoju uszkodzenia nerek i zapobieganie zaburzeniom metabolicznym występującym w przebiegu CKD (hiperkaliemii, hiperfosfatemii, hipokalcemii) [6, 25].

Dieta niskobiałkowa (LPD) jest jedną z podstawowych metod nefarmakologicznego hamowania progresji PChN. W V stadium choroby dieta ta zapobiega nadmiernemu powstawaniu toksyn mocznicowych [6, 25]. Dodatkową korzyścią płynącą ze stosowania diety niskobiałkowej jest jednoczesne zmniejszenie spożycia fosforu i sodu, zawartych w pokarmach wysokobiałkowych. Zgodnie z zaleceniami *National Kidney Foundation* (NKF) podaż białka w diecie należy modyfikować w zależności od stopnia uszkodzenia nerek określonego na podstawie wskaźnika przesączania kłębuszkowego. U chorych z GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² niewymagających leczenia nerkozastępczego podaż białka powinna wynosić 0,6 g/kg mc./dobę. Jeśli pacjent nie jest w stanie stosować takiej diety lub występuje deficyt kaloryczny, który może prowadzić do niedożywienia, podaż białka należy zwiększyć do 0,75 g/kg mc./dobę. Trzeba podkreślić, że przynajmniej 50%

spożywanego białka powinno stanowić białko pełnowartościowe, zawierające wszystkie niezbędne aminokwasy [6, 25, 26]. W okresie leczenia zachowawczego w przewlekłej chorobie nerek zaleca się dietę o umiarkowanej zawartości białka 0,8–1,0 g/należną masę ciała/d. W przypadku jeśli współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) wynosi <25 ml/min, można zalecać ograniczenie spożycia białka do 0,6–0,75 g/kg/d [29].

Należy pamiętać, że dieta z ograniczeniem podaży białka stanowi tylko jeden z istotnych elementów zintegrowanego systemu leczenia zachowawczego stosowanego u pacjentów z niewydolnością nerek. Jednakże odpowiednio wcześnie rozpoczęte leczenie zachowawcze z zastosowaniem diety z ograniczoną zawartością białka może pozwolić na zwolnienie postępu niewydolności nerek i odsunięcie konieczności rozpoczęcia terapii nerkozastępczej nawet o sześć do ośmiu lat [26].



W oparciu o przeanalizowane informacje na temat polskich i zagranicznych standardów leczenia zachowawczego zaburzeń metabolizmu białek w przewlekłej chorobie nerek, po uwzględnieniu wytycznych AOTM oraz dostępnych badań klinicznych, dieta niskobiałkowa jest adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji.

W związku z powyższym oraz ze względu na fakt, iż obecnie w Polsce nie jest refundowany żaden lek z grupy ketoanalogów aminokwasów, niniejszą analizę przeprowadzono dla porównania VLPD+KA vs LPD.

Efekty zdrowotne (O)

Przyjętą miarą efektywności klinicznej w modelu są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY; ang. *Quality Adjusted Life-Years*) przy zastąpieniu terapii standardowej (LPD) leczeniem z zastosowaniem diety o znacznym obniżeniu podaży białka wspomaganą ketoanalogami aminokwasów (VLPD+KA).

Podstawowy wynik analizy, tj. inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania terapii VLPD+KA zamiast wyłącznie LPD.

4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

1. Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
2. Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
3. Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Niniejsza analiza koszty-użyteczność została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [19].

4.1.4. Perspektywa

Analizę koszty-użyteczność przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia). Preparat Ketosteril® w sytuacji pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie dostępny w ramach programu lekowego. W związku z tym nie było konieczności przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy, ze względu na zerową wartość kosztów z perspektywy pacjenta w stosunku do całkowitych kosztów ponoszonych przez płatników po wprowadzeniu refundacji.

4.1.5. Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, który jest taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. Przewlekła niewydolność nerek jest postępującą, niewyleczalną chorobą, która prowadzi do leczenia nerkozastępczego oraz powoduje wysoką śmiertelność. Z tego względu zasadne jest rozpatrzenie dożywotniego horyzontu czasowego analizy.

4.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1]. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów,
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Na poniższym rysunku znajduje się schemat modelu Markowa, opisujący przebieg choroby od momentu rozpoczęcia leczenia za pomocą VLPD+KA lub LPD.

Rysunek 1
Schemat modelu – stosowanie ketoanalogów u chorych z PChN



Model obejmował następujące stany:

- ✓ „terapia przeddializacyjna”;
- ✓ „progresja”;
- ✓ „leczenie nerkozastępcze”;
- ✓ „zgon” – stan terminalny (pochłaniający).

Populację wyjściową w modelu stanowią pacjenci dorośli (tj. wiek pacjentów powyżej 18 roku życia) w IV lub V stadium PChN.

Możliwe przejścia pomiędzy stanami modelu (takie same w obu porównywanych ramionach) przedstawiono poniżej.

- ✓ „Terapia przeddializacyjna”: W tym stanie znajdowali się pacjenci w IV lub V stadium PChN rozpoczynający terapię VLPD+KA lub LPD. Pacjenci pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:
 - „terapia przeddializacyjna”
 - „progresja”,
 - „zgon”.
- ✓ „Progresja”: Pacjenci trafiają do tego stanu po wystąpieniu progresji choroby, ale gdy jeszcze nie wymagają dializoterapii. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:

- „progresja”
 - „leczenie nerkozastępcze”,
 - „zgon”.
- ✓ „Leczenie nerkozastępcze”: Pacjenci trafiają do tego stanu, gdy wymagają rozpoczęcia dializoterapii. Pozostają w tym stanie, aż do wystąpienia zgonu. Po zakończeniu cyklu możliwe jest przejście do stanu:
- „leczenie nerko zastępcze”
 - „zgon”.
- ✓ „Zgon” – stan terminalny (absorbujący).

4.2.2. 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 podstawowej przyjęto dożywni horyzont czasowy taki sam dla pomiaru kosztów, jak i wyników zdrowotnych. Ze względu na schemat oceny skuteczności leczenia VLPD+KA oraz LPD oraz [REDACTED] długość cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na 3 miesiące.
- W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu użyto korekty połowy cyklu.
- Średnią dawkę produktu Ketosteril® ustalono na podstawie danych zawartych w ChPL [3].
- Pacjenci rozpoczynający terapię przeddializacyjną pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia progresji choroby lub zgonu.
- Po progresji choroby może nastąpić potrzeba leczenia nerkozastępczego [REDACTED] [REDACTED] pacjent kontynuuje leczenie VLPD+KA lub LPD do momentu rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Dane o przejściu na dializoterapię zaczerpnięto [REDACTED] oraz *Mircescu 2007* [21].
- Zgodnie ze stanowiskiem Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie nefrologii [4] założono, że pacjenci, którzy przechodzą na leczenie nerkozastępcze przerywają terapię VLPD+KA oraz LPD.
- Pacjenci, którzy przechodzą na dializoterapię pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia zgonu.
- Założono, że czas od dializoterapii do przeszczepu nerki (średni czas oczekiwania na przeszczep nerki od rozpoczęcia dializ do przeszczepienia w Polsce wynosił w 2011 roku

2 lata i 11 miesięcy [17]) nie różni się u pacjentów poddanych uprzednio wyłącznie diecie niskobiałkowej oraz u pacjentów poddanych diecie niskobiałkowej wspomaganej ketoanalogami aminokwasów. Dlatego też koszty przeszczepu nerek są kosztami nieróżniącymi i nie zostały uwzględnione w analizie.

- Ryzyko zgonu pacjentów zróżnicowano ze względu na stan modelu w jakim się znajdują: okres przeddializacyjny, okres po progresji oraz okres dializoterapii. Dane zaczerpnięto z analizy ekonomicznej *Scalone 2010* [30] oraz z badania *Go 2004* [10]. Na podstawie [redacted] *Mircescu 2007* [21] oraz *Malvy 1999* [20] założono, że [redacted]
- Nie uwzględniono ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*), gdyż w badaniu klinicznym *Mircescu 2007* [21], w którym analizowano wystąpienie AEs nie wystąpiły żadne działania niepożądane. Poza tym w badaniu *Jungers 1987* [15] jedynie u jednego pacjenta z grupy stosującej ketodietę odnotowano hiperkalcemię, która miała łagodny przebieg i była przejściowa. To działanie niepożądane ustąpiło po przerwaniu stosowania witaminy D. A więc zastosowanie diety ze znacznie ograniczoną zawartością białka uzupełnianą ketoanalogami aminokwasów (preparat Ketosteril®) jest bezpieczną i dobrze tolerowaną terapią.
- W modelu nie uwzględniono wycofania się pacjentów z leczenia, gdyż zgodnie z badaniami włączonymi do analizy efektywności klinicznej [19] głównym powodem utraty pacjentów z badania była konieczność rozpoczęcia terapii nerkozastępczej. Potrzeba rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego jest uwzględniona w modelu jako odrębny stan zdrowotny. Utrata pacjentów z innych przyczyn była niewielka. Ponadto obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans utraty pacjentów z badania w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy nie jest istotny statystycznie.
- Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia oszacowano wykorzystując dane dla pacjentów z GFR 15-30 ml/min, GFR<15 ml/min nie poddanych dializoterapii oraz GFR<15 ml/min poddanych dializoterapii zaczerpniętych z publikacji *Gorodetskaya 2005* [11];
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów odpowiednio na poziomie 5% i 3,5% w skali roku [1].

Ilustrację graficzną struktury skonstruowanego modelu dla terapii VLPD+KA oraz LPD przedstawia poniższy rysunek.

Rysunek 2
Skruktura modelu Markowa



4.2.1. Parametry modelu

4.2.1.1. Dane o skuteczności VLPD+KA versus LPD

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 4 pierwotne, jednośrodkowe badania z randomizacją (podtyp II A): ██████████ *Mircescu 2007* [21], *Feiten 2005* [7], *Malvy 1999* [20]. W odnalezionych badaniach efektywność ketoanalogu aminokwasów (preparat Ketosteril®) podawanego w połączeniu z dietą z ograniczoną podażą białka do 40 g/d bezpośrednio porównywano z dietą niskobiałkową u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium IV lub V oraz przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego. Odnalezione piąte badanie z randomizacją *Jungers 1987* [15] dotyczy stosowania analizowanego produktu w populacji pacjentów w zaawansowanym stadium choroby (V stadium PNN).

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej stosowania VLPD+KA i LPD, wyekstrahowane z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej opisano poniżej. We włączonych do analizy badaniach klinicznych głównym punktem końcowym była ocena progresji przewlekłej niewydolności nerek (PChN): wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek (SNN) lub 50% redukcja szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR – ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT – ang. *Renal Replacement Therapy*) oraz wystąpienia zgonów. Ze względu na niski odsetek zgonów we włączonych badaniach klinicznych, krótki okres obserwacji, małą próbę pacjentów poddaną analizie, jak również brak podziału przypadków zgonu w zależności od współczynnika GFR oraz okresu dializacyjnego, dane o śmiertelności wśród pacjentów z PChN zaczerpnięto z badania *Go 2004* [10] oraz analizy ekonomicznej *Scalone 2010* [30]. W badaniu *Jungers 1987* [15] zamieszczono dane odnośnie liczby pacjentów, u których wystąpiła potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT) – dializy, podczas trwania eksperymentu (do 18 miesięcy). Obliczony iloraz szans potrzeby rozpoczęcia RRT wynosi

0,15 (95% CI: 0; 5,19) i nie wykazuje istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi. Ze względu na bardzo małą próbę pacjentów (14 pacjentów) w tym badaniu i rozbieżne wyniki w stosunku do tych otrzymanych [redacted] oraz *Mircescu 2007* [21] dane z publikacji *Jungers 1987* [15] uwzględniono w analizie wrażliwości.

Poniższa tabela zestawia liczby pacjentów, którzy osiągnęli oceniany punkt końcowy w okresie obserwacji badania oraz skalkulowane na tej podstawie odsetki pacjentów oraz parametry RR uwzględnione w analizie podstawowej jak również w analizie wrażliwości.

Tabela 1
Dane o skuteczności VLPD+KA oraz LPD

Badanie, okres obserwacji	VLPD+KA			LPD			RR/OR (95% CI)
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Potrzeba rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego (RRT)							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Mircescu 2007</i> [21], 48 tyg.	27	1	3,70%	26	7	26,92%	OR: 0,15 (0,00; 5,19)
<i>Jungers 1987</i> [15], 18 miesięcy	7	5	71%	7	7	100%	
Zgon w okresie przeddializacyjnym							
<i>Go 2004</i> [10], 52 tyg.	bd		11,36%	bd		11,36%	-
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Mircescu 2007</i> [21], 48 tyg.	27	0	0,00%	26	0	0,00%	[redacted]
<i>Malvy 1999</i> [20], 18 miesięcy	25	2	8,00%	25	2	8,00%	
Zgon po progresji choroby							
<i>Go 2004</i> [10], 52 tyg.	bd		14,14%	bd		14,14%	-
Zgon w okresie dializoterapii							
<i>Scalone 2010</i> [30], 3,24 lata	30	16	53,33%	30	16	53,33%	-

4.2.1.2. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). Koszty z perspektywy wspólnej nie różnią się od tych skalkulowanych z perspektywy NFZ ze względu na zerowy udział kosztów z perspektywy pacjenta w kosztach całkowitych.

W analizie kosztów uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszty ketoanalogów aminokwasów (produkt Ketosteril®);
- Koszty związane z podaniem leku w ramach programu lekowego;
- Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem ketoanalogów aminokwasów w ramach programu lekowego;
- Koszty monitorowania diety niskobiałkowej;
- Koszty leczenia nerkozastępczego.

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, gdyż na ogół oceniana interwencja nie wywołuje poważnych bądź ciężkich AE [15, 21], co pozwala wnioskować o dobrym profilu bezpieczeństwa preparatu Ketosteril® [19]. Z uwagi na trudności związane z oszacowaniem kosztów bezpośrednich niemedycznych (tj. koszty transportu chorego, diety niskobiałkowej) w analizie zdecydowano ograniczyć się do kosztów bezpośrednich medycznych. Z uwagi na przyjętą perspektywę analizy (NFZ) nie przedstawiono kosztów pośrednich. Nie zidentyfikowano żadnych składników kosztów, które różniąc się dla porównywanych interwencji wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Dla kluczowych kosztów mających największy udział w koszcie całkowitym i inkrementalnym wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych [3, 4, 22, 27, 28]. Koszty oszacowano metodą kosztów ogólnych.

Poniżej przedstawiono proponowany schemat postępowania terapeutycznego leczenia za pomocą diety niskobiałkowej oraz produktu Ketosteril® w zależności od funkcji nerek opracowany na podstawie Stanowiska Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii dotyczącego stosowania ketoanalogów aminokwasów i roztworu aminokwasów w leczeniu niedożywienia i zapobieganiu mu u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek [4].

Tabela 2
Proponowany schemat leczenia za pomocą diety niskobiałkowej oraz produktu Ketosteril® w zależności od funkcji nerek [4]

Stadium	GFR	Dzienna podaż białka	Suplementacja produktem Ketosteril®
I	>90	Dieta prawidłowa (zaleca się podaż białka nie większą niż 0,75–0,8 g białka/kg mc.)	-
II	60–89	Dieta prawidłowa (zaleca się podaż białka nie większą niż 0,75–0,8 g białka/kg mc.)	-
III	30–59	Dieta niskobiałkowa (0,3–0,4 do maks. 0,6 g białka/kg mc.)	3 × 4–8 tabletek/dzień*
IV	15–29	Dieta niskobiałkowa (0,3–0,4 do maks. 0,6 g białka/kg mc.)	3 × 4–8 tabletek/dzień*
V	<10–15 – leczenie zachowawcze – dializa	Dieta niskobiałkowa (0,3–0,4 do maks. 0,6 g białka/kg mc.)	3 × 4–8 tabletek/dzień*
		Dieta wysokobiałkowa (1,0–1,3 g białka/kg mc.)	3 × 4–8 tabletek/dzień*

*Długotrwałe leczenie: 1 tabletki/6 kg nmc./dobę lub 0,1 g Ketosterilu®/kg nmc./dobę

Ponieważ populację docelową stanowią pacjenci w IV i V stadium choroby koszty zapobiegania i leczenia następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z PNN obliczono dla tej grupy chorych.

W celu wyznaczenia kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów posłużono się następującymi źródłami danych:

[REDACTED]

- Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu terapeutycznego wyznaczono w oparciu o wycenę punktową z „Katalogu świadczeń i zakresów” zawartą w Załączniku nr 1k do Zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku [39] oraz średnią wartość punktu rozliczeniowego, dla świadczeń szpitalnych rozliczanych w systemie JGP, w wysokości 52 PLN (na podstawie „Informatora o umowach na rok 2012” [14]).
- Koszt monitorowania terapii z zastosowaniem Ketosterilu® wyznaczono w oparciu o załącznik nr 1l do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. („Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych”), Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 4 listopada 2011 roku (załączniki nr 5a oraz 7) oraz średnią wartość punktu rozliczeniowego [14, 35, 36, 37].
- Koszty monitorowania terapii u pacjentów stosujących niskobiałkową dietę (wizyta u nefrologa) wyznaczono w oparciu o Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 4 listopada 2011 roku (załączniki nr 5a oraz 7) oraz średnią wartość punktu rozliczeniowego, dla ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych (świadczenia w zakresie nefrologii) w wysokości 9,17 PLN [14, 36, 37].
- Koszty dotyczące hemodializy oraz dializoterapii otrzewnowej oszacowano z wykorzystaniem katalogu świadczeń NFZ obowiązującego w roku 2012 zgodnie z Zarządzeniem Nr 51/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 sierpnia 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie [38].
- Ceny punktów świadczeń wyznaczone zostały na podstawie udostępnionego przez NFZ Informatora o umowach zawierającego dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2012 roku przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ [14].

Pomiar zużycia zasobów przeprowadzony został metodą kosztów ogólnych przy użyciu następujących źródeł danych oraz założeń:

- Dawkowanie produktu Ketosteril® przyjęto zgodnie z dawkowaniem z badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [19], informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [3] oraz proponowanym schematem dawkowania zgodnie ze Stanowiskiem Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii [4].

- Liczbę wizyt monitorujących terapię z zastosowaniem ketoanalogów aminokwasów opracowano na podstawie opisu programu „Leczenie chorób nerek ketoanalogami aminokwasów” oraz Stanowiska Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii [4, 27].
- Na podstawie danych z literatury [28] oszacowano częstość stosowania dializy otrzewnowej oraz hemodializy.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oraz oszacowano bezpośrednio koszty medyczne z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia, które wykorzystano w dalszej części analizy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Nazwa handlowa	Postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu* [PLN/op.]	Cena hurtowa** [PLN/op.]	Źródła danych
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Nazwa handlowa	Postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu* [PLN/op.]	Cena hurtowa** [PLN/op.]	Źródła danych

Parametr	Warunki objęcia refundacją

Nazwa handlowa (opakowanie)	Cena hurtowa [PLN/opakowanie]	Wysokość limitu finansowania [PLN/opakowanie]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]

Nazwa handlowa	Zużycie zasobu/ dzień [tabl.]	Koszt jednostkowy z perspektywy NFZ [PLN/tabl.]	Koszty/pacjenta [PLN]		Źródła danych
			dzień	3 miesiące*	
					+

4.2.1.2.2 Koszty związane z podaniem leku w ramach programu lekowego

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek kwalifikowani do leczenia ketoanalogami aminokwasów powinni mieć wykonane badania, w skład których wchodzi: pomiar nPCR i wydalanie mocznika; klirens kreatyny; ocena zmian stopnia odżywiania przez okres co najmniej miesiąca (np. skala SGA – *Subjective Global Assessment*); pomiar GFR metodą MDRD; pomiar stężenia albumin; pomiar stężenia wapnia w surowicy; pomiar stężenia fosforanów w surowicy [27]. Przyjęto, że badania diagnostyczne wykonywane przy kwalifikacji pacjenta do programu lekowego będą rozliczane w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu terapeutycznego” [39].

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ketosteril® zawierający ketoanalogi aminokwasów jest przeznaczony do stosowania doustnego [3].

. W analizie wrażliwości przyjęto, że podanie produktu Ketosteril® będzie realizowane w trybie hospitalizacji jednodniowej w ośrodku udzielającym świadczeń z zakresu nefrologii [39].

Tabela 7
Koszt jednostkowy świadczenia związanego z podaniem produktu Ketosteril®

Terapia	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Ketosteril®	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.06.0000004	2	52,00	104,00	[3, 39]

4.2.1.2.3 Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem ketoanalogów aminokwasów w ramach programu lekowego

Schemat monitorowania terapii z zastosowaniem aminokwasów opracowano na podstawie opisu programu „Leczenie chorób nerek ketoanalogami aminokwasów” oraz Stanowiska Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii [4, 27]. W czasie terapii należy przeprowadzić następujące badania monitorujące leczenie:

- Co 30 dni: konsultacja nefrologiczna; pomiar nPCR (lub wydalanie mocznika); pomiar stężenia albumin (w przypadku nPCR $\geq 0,64$ g/24 h (lub wydalanie mocznika większe niż przy kwalifikacji); pomiar stężenia wapnia w surowicy; pomiar stężenia fosforanów w surowicy.
- Co 90 dni: konsultacja nefrologiczna; pomiar nPCR (lub wydalanie mocznika); pomiar GFR metodą MDRD; pomiar bezbłonkowej masy ciała; pomiar zasobu zasad; pomiar stężenia albumin; pomiar stężenia wapnia w surowicy; pomiar stężenia fosforanów wapnia w surowicy; pomiar stężenia fosforanów w surowicy.

Dodatkowo należy przeprowadzić pomiar nPCR (lub wydalanie mocznika) po 30 dniach od pomiaru wskazującego na nadmierne spożycie białek (nPCR $\geq 0,64$ g/kg lub wydalanie mocznika większe niż 0,19 g/kg/24 h).

W trakcie terapii konieczne jest comiesięczne monitorowanie czynności nerek oraz stężeń wapnia i fosforu w osoczu. Stan odżywienia w czasie stosowania diety niskobiałkowej powinno się kontrolować co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co 3 miesiące [4].

W przypadku programów lekowych koszty badań diagnostycznych realizowanych w danym programie rozlicza się ryczałtem [40]. W analizie przyjęto, że monitorowanie leczenia ketoanalogami aminokwasów będzie finansowane w ramach nowego świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorób nerek ketoanalogami aminokwasów”. Wycenę punktową nowego świadczenia oszacowano zakładając, że pacjent w ciągu roku odbędzie 6 wizyt specjalistycznych 2-go typu (monitorowanie co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, następnie co 3 miesiące [4]). Zakładając 6 wizyt specjalistycznych 2-go typu przypadających na pacjenta w ciągu roku (koszt $6 \times 64,19$ PLN = 385,14 PLN, szczegóły Tabela 30) oszacowano wycenę punktową świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorób nerek ketoanalogami aminokwasów” ($385,14$ PLN / 52 PLN / 1 pkt. = $7,41$ pkt. ~ 7 pkt. ryczałt roczny). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Ryczałt za diagnostykę można rozliczać jednorazowo raz w roku bądź w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje 1) [40]. Roczny koszt przeliczono na 3 miesięczne cykle modelu.

Tabela 8
Kalkulacja kosztów diagnostyki w programie lekowym leczenia ketoanalogami aminokwasów

Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia/rok [PLN]	Źródła danych
Diagnostyka w programie leczenia chorób nerek ketoanalogami aminokwasów	7 (6x64,19 PLN/ 52 PLN/pkt.)	52	364,00	[4, 14]

4.2.1.2.4 Koszty monitorowania diety niskobiałkowej

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek stosujący dietę niskobiałkową powinni kontrolować stan odżywienia co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co 3 miesiące [4]. Ponadto w trakcie terapii konieczne jest monitorowanie czynności nerek oraz stężeń wapnia i fosforu w osoczu. Przyjęto, że jednakowe badania są wykonywane u pacjentów przyjmujących ketoanalogi aminokwasów w połączeniu z dietą niskobiałkową oraz u pacjentów stosujących wyłącznie dietę niskobiałkową.

Koszt monitorowania terapii z zastosowaniem diety niskobiałkowej oszacowano przyjmując, że wykonanie powyższych badań diagnostycznych będzie rozliczane, jako wizyta specjalistyczna 2-go typu (konieczność wykazania co najmniej 3 badań z listy W1 – szczegóły przedstawiono w załączniku 5.1). Koszt monitorowania leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9
Koszt monitorowania leczenia pacjentów stosujących niskobiałkową dietę

Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Schemat monitorowania	Liczba świadczeń w ciągu roku	Całkowity koszt [PLN]	Źródła danych
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	64,19 (7x9,17*PLN)	Co miesiąc przez 3 miesiące, następnie co 3 miesiące	6	385,14	[4, 27, 36, 37]

*średnia cena punktu na rok 2012 w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych - świadczenia w zakresie nefrologii [14]

4.2.1.2.5 Koszty leczenia nerkozastępczego

Leczenie ketodietą (ketonalogi aminokwasów wraz z dietą niskobiałkową) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy przerwać, jeżeli zostaje rozpoczęte u pacjenta leczenie nerkozastępcze. Leczenie nerkozastępcze obejmuje dializoterapię (hemodializę lub dializę otrzewnową) oraz przeszczep nerki. Zakładając, że czas od dializoterapii do przeszczepu nerki nie różni się u pacjentów poddanych uprzednio wyłącznie diecie niskobiałkowej oraz u pacjentów poddanych diecie niskobiałkowej wspomaganą ketoanalogami aminokwasów, koszty przeszczepu nerek są kosztem nieróżniącym. Z tego względu, w analizie oszacowano jedynie koszty dializoterapii (hemodializy oraz dializy otrzewnowej).

W tabeli poniżej zestawiono koszt jednostkowy hemodializy oraz dializy otrzewnowej.

Tabela 10
Koszt jednostkowy hemodializy oraz dializy otrzewnowej

Nazwa zakresu, nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa*	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Hemodializoterapia hemodializa (5.10.00.0000052)	świadczenie	1	413,98	413,98**	[14, 38]
Dializoterapia otrzewnowa dializa otrzewnowa (5.10.00.0000051)	punkt	18	12,22	219,96***	

*waga jednostki rozliczeniowej; **średnia cena punktu na rok 2012 w zakresie świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie - hemodializoterapia [14]; *** średnia cena punktu na rok 2012 w zakresie świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie - dializoterapia otrzewnowa [14]

Hemodializa jest najczęściej stosowaną metodą leczenia nerkozastępczego. W 2007 roku objętych nią było ~93% chorych wymagających leczenia dializami [22, 28]. Hemodializa jako technika oczyszczania zewnątrzustrojowego wykorzystuje 2 prawa fizykochemiczne. Są nimi prawo różnicy stężeń oraz prawo różnicy ciśnień. Klasyczna hemodializa wykonywana jest w stacjach dializ trzy razy w tygodniu co drugi dzień i trwa 4-5 godzin [22].

Dializa otrzewnowa (wewnątrzustrojowa) polega na wprowadzeniu do jamy brzusznej płynu dializacyjnego, do którego z krwi na zasadzie osmozy przenika woda i zbędne produkty przemiany materii. Przeprowadzanie dializy otrzewnowej wymaga założenia pacjentowi na stałe cewnika w jamie brzusznej, przez który podawany jest płyn dializacyjny. Dializy otrzewnowe prowadzone są w domu pacjenta po uprzednim opracowaniu programu leczenia, który uwzględnia m.in. skład płynu dializacyjnego, liczbę, objętość i czas trwania wymian, jak również diurezę resztkową i parametry transportu otrzewnowego. Dializy otrzewnowe wykonuje się w warunkach szpitalnych jedynie w przypadku wystąpienia wskazań nagłych lub w przypadku braku innej możliwości leczenia nerkozastępczego [22]. Podczas stosowania dializy otrzewnowej częściej dochodzi do zdarzeń niepożądanych (np. dializacyjne zapalenie otrzewnej) niż w przypadku stosowania hemodializy, co związane jest z koniecznością usunięcia cewnika i przejście pacjenta do programu leczenia hemodializami [22].

Poniżej przedstawiono kalkulację średniego kosztu dializoterapii przypadającego na pacjenta, przy założeniu, że zdecydowanie częściej (92,73%) wykorzystywana jest hemodializa [28].

Tabela 11
Średni koszt dializoterapii w Polsce

Składowa kosztów	Częstość wykonywania /miesiąc	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt miesięczny [PLN]	Koszt roczny [PLN]	Odsetek pacjentów	Średni roczny koszt [PLN]
hemodializa	13*	413,98	5 381,74	64 580,88	92,73%	59 885,85
dializa otrzewnowa	30**	219,96	6 598,80	79 185,60	7,27%	5 756,79
Średni koszt dializoterapii						65 642,64

* przy założeniu, że rok ma 365, a hemodializa jest wykonywana 3 razy w tygodniu [22]; **przy założeniu, że rok ma 365 dni, a dializa otrzewnowa jest wykonywana codziennie [22]

4.2.1.3. Zestawienie kosztów

W tabeli poniżej zestawiono koszty całkowite stosowania diety o znacznym obniżeniu podaży białka wraz z produktem Ketosteril® przypadające na pacjenta objętego programem lekowym oraz koszty całkowite stosowania wyłącznie diety niskobiałkowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) w przeliczeniu na cykl modelu. Koszty z perspektywy wspólnej nie różnią się od tych skalkulowanych z perspektywy NFZ.

Tabela 12
Koszty przypadające na cykl modelu na 1 pacjenta z PNN – perspektywa NFZ/wspólna

Parametr	Koszty
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt związany z podaniem produktu Ketosteril®/ cykl – IV stadium PChN	104,00
Koszt związany z podaniem produktu Ketosteril®/ cykl– V stadium PChN	312,00
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia z zastosowaniem produktu Ketosteril®/cykl	91,00
Koszty monitorowania diety niskobiałkowej/ pierwszy cykl modelu [PLN]	192,57
Koszty monitorowania diety niskobiałkowej/ kolejne cykle modelu [PLN]	64,19
Koszty dializoterapii/cykl [PLN]	16 410,66

4.2.1.4. Prawdopodobieństwa przejść w modelu

4.2.1.4.1 Progresa PChN

Prawdopodobieństwo progresji w modelu obliczono na podstawie danych o odsetku pacjentów, u których wystąpiła SNN lub 50% redukcja eGFR, zaczerpniętych z badania włączonego do analizy efektywności klinicznej [8] oraz [REDAKTOWANE]

Mając dane prawdopodobieństwo progresji $p_{prog_VLPD+KA}$ w grupie VLPD+KA oraz wartość ryzyka względnego $RR_{VLPD+KA\ vs\ LPD}$ dla porównania interwencji z LPD, prawdopodobieństwo progresji dla LPD obliczono ze wzoru:

$$p_{prog_LPD} = \frac{p_{prog_VLPD+KA}}{RR_{VLPD+KA\ vs\ LPD}}$$

Następnie prawdopodobieństwo progresji w grupie LPD oraz VLPD+KA przeliczono na 3 miesięczny cykl modelu (13 tygodni) według standardowej formuły:

$$p_{prog} = 1 - \left(1 - p_{prog_{48\ tyg.}}\right)^{\frac{\text{długość cyklu w tyg.}}{48}}$$

Wyniki powyższych kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13
Prawdopodobieństwo progresji VLPD+KA vs LPD

Parametr	VLPD+KA	LPD

4.2.1.4.2 Potrzeba rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego

Prawdopodobieństwo przejścia do leczenia nerkozastępczego w modelu obliczono na podstawie danych o odsetku pacjentów, u których wystąpiła potrzeba rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego (RRT), zaczerpniętych z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [8] oraz na podstawie parametru RR (patrz rozdział 4.2.1.1). Prawdopodobieństwo przejścia do leczenia nerkozastępczego w ramieniu VLPD+KA obliczono na podstawie metaanalizy proporcji. Ponadto przeprowadzono metaanalizę parametru RR (ang. *Relative Risk* – ryzyko względne) dla porównania VLPD+KA vs LPD. W przypadku, gdy nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników badań metaanalizę wyników przeprowadzono, używając modelu efektów stałych (ang. *fixed effect model*), natomiast dla punktów końcowych, które osiągnęły znamienność statystyczną w teście niejednorodności, zastosowano model efektów losowych (ang. *random effect model*). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect* (wersja 2.6.8).

Mając dane prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego $p_{RRT_VLPD+KA}$ w grupie VLPD+KA oraz wartość ryzyka względnego $RR_{VLPD+KA\ vs\ LPD}$ dla porównania interwencji z LPD, prawdopodobieństwo progresji dla LPD obliczono ze wzoru:

$$p_{RRT_LPD} = \frac{p_{RRT_VLPD+KA}}{RR_{VLPD+KA\ vs\ LPD}}$$

Następnie prawdopodobieństwo progresji w grupie VLPD+KA oraz LPD przeliczono na 3 miesięczny cykl modelu (13 tygodni) według standardowej formuły:

$$p_{RRT} = 1 - \left(1 - p_{RRT_{48\ tyg.}}\right)^{\frac{\text{długość cyklu w tyg.}}{48}}$$

Wyniki powyższych kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14
Prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego VLPD+KA vs LPD

Parametr	VLPD+KA	LPD

4.2.1.4.3 Zgon

Żałożono, że w każdym momencie czasowym modelu, u pacjentów z PChN może wystąpić zgon. Biorąc pod uwagę oszacowaną wartość parametru RR dla porównania VLPD+KA vs LPD na podstawie danych z badań klinicznych [Mircescu 2007 [21] oraz Malvy 1999 [20] założono, [redacted] Biorąc pod uwagę krótki okres obserwacji w badaniach, małą próbę pacjentów oraz brak zróżnicowania ryzyka zgonu ze względu na GFR oraz okres dializoterapii

ryzyko zgonu oszacowano na podstawie danych zaczerpniętych z badania Go 2004 [10] oraz analizy ekonomicznej Scalone 2010 [30]. Prawdopodobieństwo zgonu chorych na PChN zróżnicowano ze względu na stan modelu, w którym znajduje się pacjent.

Prawdopodobieństwo zgonu w czasie terapii przeddializacyjnej oraz po progresji choroby oszacowano na podstawie danych zaczerpniętych z badania Go 2004 [10]. Celem tego badania było oszacowanie współczynnika przesączenia kłębuszkowego (GFR), wśród 1 120 295 dorosłych pacjentów nie poddanych dializie lub przeszczepowi nerki, u których stężenie kreatyniny w surowicy było mierzone pomiędzy 1996 a 2000 r. Zbadano wielowymiarową zależność między szacunkowym GFR a ryzykiem zgonu, ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji. Roczne ryzyko zgonu u pacjentów z GFR 15-29 ml/min oraz GFR<15 ml/min przeliczono na prawdopodobieństwo zgonu na cykl modelu według standardowej formuły:

$$p_{zgon_cykl} = 1 - \left(1 - p_{zgon_{52\ tyg.}}\right)^{\frac{\text{długość cyklu w tyg.}}{52}}$$

Ryzyko zgonu pacjentów w czasie dializoterapii zaczerpnięto z analizy ekonomicznej Scalone 2010 [30], której celem była ocena korzyści i kosztów stosowania VLPD vs dializoterapia u pacjentów w V stadium PChN. Prawdopodobieństwo zgonu w okresie obserwacji równym 3,24 lata przeliczono na prawdopodobieństwo zgonu na cykl modelu według standardowej formuły:

$$p_{zgon_cykl} = 1 - \left(1 - p_{zgon_{3,24\ lata}}\right)^{\frac{\text{długość cyklu w tyg.}}{3,24 \cdot 52}}$$

Wyniki powyższych kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15
Prawdopodobieństwo zgonu VLPD+KA vs LPD

Parametr	VLPD+KA	LPD
prawdopodobieństwo zgonu w okresie terapii przeddializacyjnej/cykl		0,030
prawdopodobieństwo zgonu po progresji choroby/cykl		0,037
prawdopodobieństwo zgonu w okresie dializoterapii/cykl		0,057

4.2.1.5. Współczynnik *compliance*

Nie odnaleziono bezpośrednich danych o współczynniku *compliance* w badaniach klinicznych. [redacted] oraz Mircescu 2007 [21] oceniano spożycie białka (*protein intake*) podane w g/kg/dobę na początku badania oraz dla okresu obserwacji i leczenia [redacted] natomiast w badaniu Feiten 2005 [7] dla 4 miesięcy leczenia. W publikacji badania Malvy 1999 [20] autorzy przedstawili ocenę spożycia białka poprzez pojawienie się azotu mocznikowego w g/dobę na początku badania i średnio po 18 miesiącach obserwacji. [redacted] Natomiast z uwagi

na krótki okres obserwacji oraz różnice w definicji analizowanego punktu końcowego dane z badań *Feiten 2005* oraz *Malvy 1999* przeanalizowano osobno.

[REDACTED]

Jedynie w próbie klinicznej *Malvy 1999* [20] podano liczbę pacjentów, która zrezygnowała ze stosowania się do zalecanej diety. Było to odpowiednio 6 na 25 pacjentów w grupie VLPD+KA oraz 2 na 25 w grupie LPD. Szacowany odsetek pacjentów, którzy stosowali się do zalecanej diety w okresie badania można traktować jako stopień stosowania się do zaleceń terapeutycznych (*compliance*). Otrzymany iloraz szans przestrzegania *compliance* przez pacjentów w badaniu *Malvy 1999* nie wykazuje istotności statystycznej [20] dla porównania VLPD+KA vs LPD. Po przeprowadzeniu metaanalizy proporcji otrzymano odsetek pacjentów rezygnujących ze stosowania diety równy 17%, następnie oszacowano odsetek pacjentów rezygnujących z diety na cykl modelu (3%) i na tej podstawie wyliczono współczynnik *compliance* (stopień oceny dyscypliny terapeutycznej) równy 97% w grupie VLPD+KA oraz LPD. Na podstawie stanowiska Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie nefrologii [4] leczenie ketodietą należy zakończyć, jeżeli pacjent nie utrzymuje diety z ograniczeniem białka 0,4-0,6 g/kg/dobę, co można stwierdzić nie wcześniej niż po 3 miesiącach terapii.

[REDACTED]

4.2.1.6. Użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowotnych PChN przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończono dnia 23.07.2012 r.) oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [2]. Analizowano również doniesienia z innych źródeł m. in. materiały z konferencji tematycznych oraz przegląd referencji odnalezionych publikacji. Poszukiwano publikacji oceniających użyteczności pacjentów w okresie przeddializacyjnym w stadium IV oraz V PChN oraz dializacyjnym. W procesie selekcji próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą, rekomendowaną przez NICE - EQ-5D, jednakże nie odnaleziono wartości pasujących bezpośrednio do stanów modelu. Strategię wyszukiwania w bazie *Pubmed* skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject*

Headings). W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

1. Nieadekwatna populacja,
2. Brak użyteczności stanów zdrowia (dotyczy również badań, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności),
3. Wartości użyteczności występujące w danej publikacji nie odpowiadają stanom zdefiniowanym w modelu wykorzystanym w bieżącej analizie,
4. Brak klasyfikacji użyteczności stanów zdrowia w zależności od poziomu GFR.

Strategię wyszukiwania użyteczności w bazie *Pubmed* oraz diagram opisujący wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 5.3.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono publikację *Gorodetskaya 2005* [11], której celem było określenie relacji pomiędzy funkcją nerek a jakością życia przy użyciu kwestionariuszy HUI - 3 oraz TTO u 205 osób z IV-V stadium PChN (eGFR <30 ml/min/1,73 m²). Stosunek między eGFR a zmianą dotyczącą jakości życia i użyteczności w czasie oceniano za pomocą modeli regresji efektów mieszanych. Modele zostały dostosowane do wieku, płci, rasy oraz obecności cukrzycy.

Metoda handlowania czasem (TTO) jest jedną z najczęściej stosowanych metod bezpośrednich pomiaru użyteczności. Metoda ta polega na określeniu czasu, o który badany, będący w określonym stanie zdrowia, byłby gotowy skrócić swoje życie w zamian za powrót do pełnego zdrowia [24]. Określenie zależnej od zdrowia jakości życia lub użyteczności danego stanu zdrowia w systemie HUI jest jedną z metod pośredniego pomiaru użyteczności. Metoda HUI opisuje stan zdrowia jednostki w danym momencie, biorąc pod uwagę jej zdolność do działania w zakresie każdego z atrybutów (domeny) stanu zdrowia. HUI-3 jest najnowszą i potencjalnie najbardziej użyteczną wersją systemu HUI, która zawiera 8 atrybutów z 5-6 poziomami funkcjonowania [24].

W odnalezionym opracowaniu opublikowano wartości użyteczności pacjentów z PChN: o wskaźniku GFR pomiędzy 15-30 ml/min, o wskaźniku GFR < 15 ml/min nie wymagających dializ oraz o wskaźniku GFR < 15 ml/min wymagających dializ. W tabeli poniżej zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia w skali TTO oraz HUI-3 zaczerpnięte z publikacji *Gorodetskaya 2005* [11].

Tabela 16
Wartości użyteczności stanów zdrowia – Gorodetskaya 2005 [11]

Parametr	Wartość użyteczności	
	skala TTO	skala HUI - 3
GFR 15-30	0,85	0,55
GFR <15, bez dializ	0,85	0,54
GFR <15, + dializy	0,77	0,54

Ponadto odnaleziono analizę ekonomiczną Lee 2009 [18], w której opracowano model decyzyjny użyteczności kosztów stosowania obecnej praktyki dializacyjnej względem trzech mniej kosztownych alternatywnych oraz względem braku dializoterapii. Wartości użyteczności przedstawione w wymienionej analizie zaczerpnięto z publikacji Gorodetskaya 2005 [11], a następnie ze względu na dużą rozbieżność wyników użyteczności pozyskanych metodą TTO oraz HUI-3 w analizie podstawowej oszacowano średnią pomiędzy użytecznościami w skali TTO oraz HUI-3, natomiast w analizie wrażliwości wykorzystano wartości minimalne użyteczności wyznaczone metodą HUI-3 oraz maksymalne wyznaczone metodą TTO. W niniejszej analizie oszacowano użyteczności w sposób analogiczny do analizy Lee 2009 [18] - wartość średnią wykorzystano w analizie podstawowej, natomiast wartości w skali TTO oraz skali HUI-3 w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 17
Wartości użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa

Parametr	Wartość użyteczności	Źródła danych
GFR 15-30	0,70	[11]
GFR<15, bez dializ	0,70	
GFR<15, + dializy	0,66	

Odnaleziono również publikację Tajima 2010 [31], Dale 2008 [5] oraz Greiner 2001 [12], w których oceniano jakość życia przy pomocy skali EQ-5D. W badaniu Tajima 2010 [31] oceniono jakość życia pacjentów z PChN w podziale na stadia choroby. Jakość życia w IV stadium wynosiła 0,839, natomiast w V stadium 0,798. W publikacji Greiner 2001 podano, iż wartość użyteczności w czasie dializoterapii wynosi 0,76. Publikacja Dale 2008, opisująca przegląd literatury wykonany w bazach medycznych między 1990 a 2006 rokiem w celu odnalezienia użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej chorobie nerek, również podaje tę wartość użyteczności u pacjentów poddanych dializoterapii. Wartości te dopasowano do stadiów modelu i wykorzystano w analizie wrażliwości. Wartości wykorzystane w analizie wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18
Wartości użyteczności stanów zdrowia – Tajima 2010, Greiner 2001, Dale 2008

Parametr	Wartość użyteczności w skali EQ-5D	Źródła danych
GFR 15-30	0,839	[31]
GFR<15, bez dializ	0,798	
GFR<15, + dializy	0,760	[5, 12]

4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższych tabelach zestawiono elementy kosztów oraz efektów zdrowotnych stosowania produktu Ketosteril® u chorych z PNN w porównywanych grupach, bez podania końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Wyniki zostały przedstawione dla dożywotniego horyzontu czasowego z perspektywy NFZ. Wyniki z perspektywy wspólnej nie różnią się od tych skalkulowanych z perspektywy NFZ. Wartości, w przeliczeniu na pacjenta, pochodzą z obliczeń wykonanych w modelu analizy koszty-użyteczność. Koszty dyskontowano przy stopie równej 5%, natomiast efekty - 3,5%.

Opis poszczególnych elementów kosztów przedstawiono w rozdziale 4.2.1.2, a wyników zdrowotnych w rozdziale 4.2.1.4.

Zestawienie konsekwencji zdrowotnych oraz niezagregowanych kosztów dla porównania: VLPD+KA vs LPD w rozważanej populacji pacjentów z PNN przedstawiono w poniższej tabeli. Jednostką efektywności w analizie były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY; ang. *Quality Adjusted Life-Years*).

Tabela 19
Wyniki analizy koszty-konsekwencje

Parametr	VLPD+KA	LPD
Koszty		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania diety niskobiałkowej [PLN]	0	719,93
Koszty dializoterapii [PLN]	51 376,02	129 931,93
Łączne koszty [PLN]	143 961,51	130 651,86
Efekty zdrowotne		
Lata życia skorygowane o jakość w stanie "terapia przeddializacyjna" [QALY]	2,105	1,014
Lata życia skorygowane o jakość w stanie "progresja" [QALY]	1,314	0,912
Lata życia skorygowane o jakość w stanie "terapia nerkozastępcza" [QALY]	0,547	1,384
Lata życia skorygowane o jakość w stanie "zgon" [QALY]	0,000	0,000
Łącznie	3,966	3,310

Największy udział w całkowitych wydatkach związanych z zastosowaniem produktu Ketosteril®

[REDACTED] oraz koszty dializoterapii (35,69% wydatków)

całkowitych). W przypadku leczenia z zastosowaniem LPD największy udział mają koszty dializoterapii (99,45% wydatków całkowitych).

Na wykresie poniżej przedstawiono procentowy udział poszczególnych składowych kosztów uwzględnionych schematów zapobiegania i leczenia następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z PNN (VLPD+KA vs LPD).

Wykres 1
Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z PNN



4.4. Wyniki analizy koszty-użyteczność

4.4.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność, gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Różnica w kosztach, różnica w efektach oraz wartość współczynnika ICUR dla przyjętego horyzontu czasowego (dożywotni) obliczono w porównaniu do terapii stanowiącej aktualną praktykę - LPD. Wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) nie różnią się od wyników z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Wartości, w przeliczeniu na pacjenta, pochodzą z obliczeń wykonanych w modelu analizy koszty-użyteczność skonstruowanym w programie *TreeAge® Pro*. Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR obliczany jest wg następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{VLPD+KA} - \text{koszt}_{LPD}}{\text{efekt}_{VLPD+KA} - \text{efekt}_{LPD}}$$

Tabela 20
Wyniki analizy koszty-użyteczność

Strategia leczenia	VLPD+KA vs LPD	
	VLPD+KA	LPD
Koszt leczenia [PLN]	143 961,51	130 651,86
Koszt inkrementalny [PLN]	13 309,65	
Efekt [QALY]	3,966	3,310
Efekt inkrementalny [QALY]	0,656	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	20 302,74	

Terapia VLPD+KA jest bardziej kosztowna, jednakże przynosi lepsze efekty w postaci uzyskanych lat życia skorygowanych o jakość (dodatkowe 0,656 QALY).

Otrzymany inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) wynosi **20 302,74 PLN/QALY**, co oznacza, że w przypadku zastosowania diety o znacznym obniżeniu podaży białka wspomaganą ketoanalogami aminokwasów (produktem Ketosteril®) zamiast wyłącznie diety niskobiałkowej (LPD), koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 20 302,74 PLN z perspektywy NFZ. Taki sam wynik otrzymamy przyjmując perspektywę wspólną.

4.4.2. Analiza wrażliwości

4.4.2.1. Założenia jednokierunkowej analizy wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy użyteczności kosztów. Dla horyzontu badań klinicznych przeprowadzono analizę dodatkową.

Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu następujących zmian dla parametrów analizy użyteczności kosztów:

- kosztowe:
 - podanie ketoanalogów aminokwasów będzie realizowane w trybie hospitalizacji jednodniowej w ośrodku udzielającym świadczeń z zakresu nefrologii [9, 28];
 - średnie zużycie preparatu Ketosteril® na poziomie 15 tabletek/dobę [7, 8, 9, 21, 33];
 - *compliance* na poziomie 97% (patrz rozdział 4.2.1.5);
- efekty zdrowotne:
 - minimalne oraz maksymalne prawdopodobieństwo progresji w grupie LPD oszacowane na podstawie dolnych i górnych granic przedziałów ufności parametru RR;

- minimalne oraz maksymalne prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w grupie LPD oszacowane na podstawie dolnych i górnych granic przedziałów ufności parametru RR;
- minimalne oraz maksymalne prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w grupie VLPD+KA oszacowane na podstawie dolnych i górnych granic przedziałów ufności wyników metaanalizy proporcji;
- prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w grupie VLPD+KA oraz LPD oszacowane na podstawie meta analizy proporcji danych z badania *Jungers 1987* [15] (ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w porównywanych grupach);

➤ użyteczności:

- alternatywne wartości użyteczności - na podstawie danych z publikacji *Gorodetskaya 2005* [11] wyznaczone metodą TTO;
- alternatywne wartości użyteczności - na podstawie danych z publikacji *Gorodetskaya 2005* [11] wyznaczone metodą HUI-3;
- alternatywne wartości użyteczności - na podstawie danych z publikacji *Tajima 2010* [31], *Dale 2008* [5] oraz *Greiner 2001* [12] wyznaczone metodą EQ-5D;

➤ dyskontowanie:

- stopa dyskontowa (0% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych),
- stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych),
- stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 5% dla efektów zdrowotnych),

W tabeli poniżej zestawiono parametry wykorzystane w analizie wrażliwości.

Tabela 21
Wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – koszty, dyskontowanie

Parametr	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości		Źródła danych
		minimalna	maksymalna	
Dane kosztowe [PLN]				
Podanie ketoanalogów aminokwasów	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu: 104 PLN	-	podanie w ramach hospitalizacji jednodniowej: 468 PLN	[14, 39]
Dawka dobową produktu Ketosteril®	18 tabletek	15 tabletek	-	[7, 8, 9, 21, 33]
Compliance	100%	97%	-	patrz rozdział 4.2.1.5

Parametr	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości		Źródła danych
		minimalna	maksymalna	
Dyskontowanie				
Koszty	5%	0%	-	[1]
Efekty	3,5%	0%	5%	

Na podstawie badań klinicznych uwzględnionych w analizie oszacowano alternatywne wielkości prawdopodobieństw zdarzeń rozważanych w modelu. Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22
Wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – efekty zdrowotne, użyteczności

Parametr	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości		Źródła danych
		minimalna	maksymalna	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ryzyko zgonu	0,030	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Alternatywne wartości użyteczności	GFR 15-30: 0,70	patrz Tabela 16 oraz Tabela 18		[5, 11, 12, 31]
	GFR<15, bez dializ: 0,70			
	GFR<15, + dializy: 0,66			

4.4.2.2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania VLPD+KA vs LPD zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	VLPD+KA		LPD		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]				
Stan podstawowy	143 961,51	3,966	130 651,86	3,310	13 309,65	0,656	20 302,74	-
Koszt podania ketoanalogów aminokwasów – hospitalizacja jednodniowa	155 835,83	3,966	130 651,86	3,310	25 183,97	0,656	38 416,01	89,22%
Dawka dobową produktu Ketosteril® równa 15 tabletek	129 375,75	3,966	130 651,86	3,310	-1 276,11	0,656	VLPD+KA terapia dominująca	-
Compliance na poziomie 97%	141 302,45	3,966	130 651,86	3,310	10 650,60	0,656	16 246,58	-19,98%
Min p progresji w grupie LPD	143 961,51	3,966	109 389,29	3,558	34 572,22	0,407	84 844,52	317,90%
Max p progresji w grupie LPD	143 961,51	3,966	147 200,50	3,108	-3 239,00	0,858	VLPD+KA terapia dominująca	-
Min p rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w grupie LPD	143 961,51	3,966	102 202,12	3,483	41 759,38	0,483	86 475,64	325,93%
Max p rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w grupie LPD	143 961,51	3,966	155 415,14	3,154	-11 453,63	0,812	VLPD+KA terapia dominująca	-
Min p rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w grupie VLPD+KA	133 505,88	4,061	130 651,86	3,310	2 854,02	0,751	3 802,18	-81,27%
Max p rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w grupie VLPD+KA	153 021,29	3,878	130 651,86	3,310	22 369,43	0,568	39 383,06	93,98%

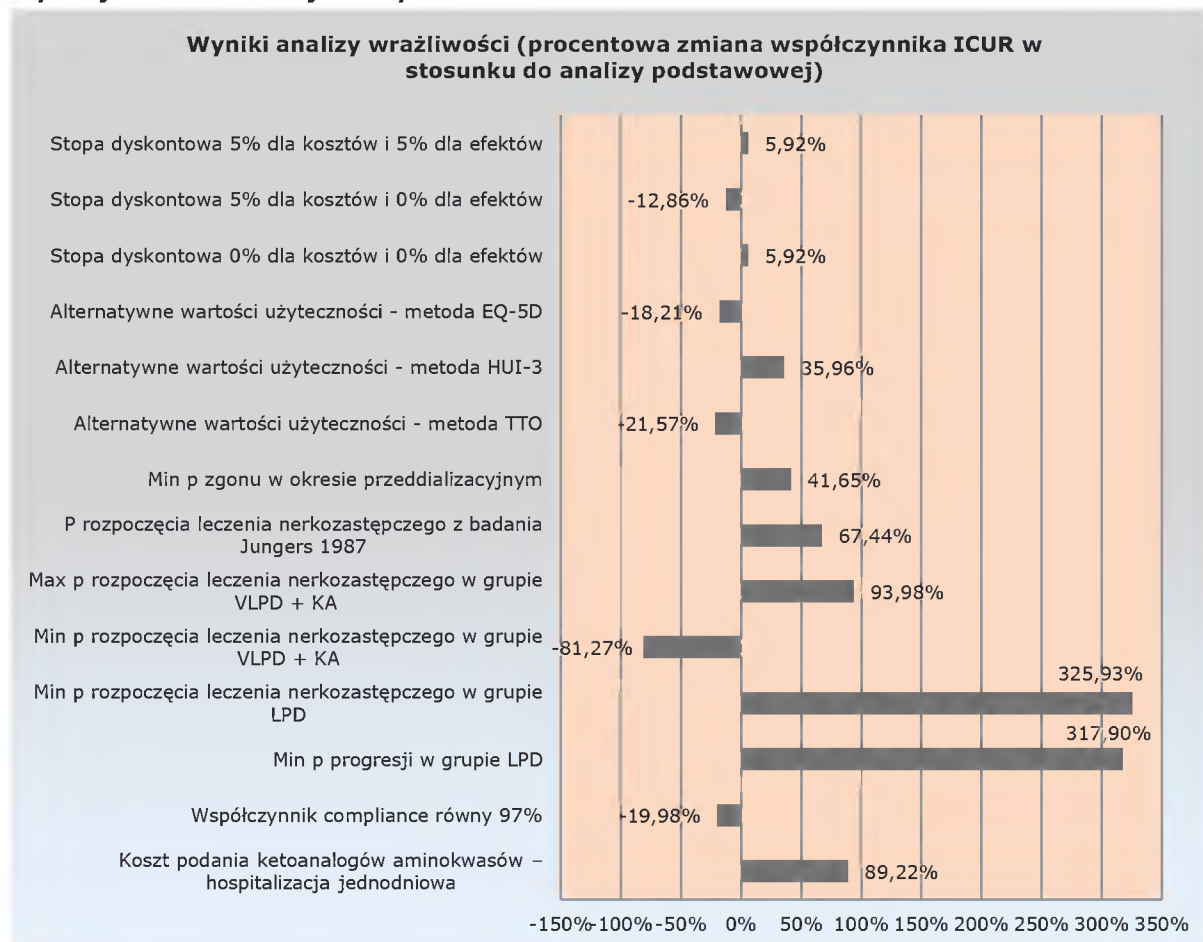
Parametr	VLPD+KA		LPD		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]				
p rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w grupie VLPD+KA oraz LPD na podstawie danych z <i>Jungers 1987</i>	178 442,76	3,602	161 800,71	3,113	16 642,05	0,490	33 994,83	67,44%
Min p zgonu w okresie przeddializacyjnym	214 112,67	5,978	158 319,82	4,038	55 792,85	1,940	28 757,91	41,65%
Alternatywne wartości użyteczności - metoda TTO	143 961,51	4,790	130 651,86	3,954	13 309,65	0,836	15 923,00	-21,57%
Alternatywne wartości użyteczności - metoda HUI-3	143 961,51	3,115	130 651,86	2,633	13 309,65	0,482	27 603,38	35,96%
Alternatywne wartości użyteczności - metoda EQ-5D	143 961,51	4,651	130 651,86	3,849	13 309,65	0,802	16 604,86	-18,21%
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	174 986,11	4,551	158 808,15	3,799	16 177,96	0,752	21 505,54	5,92%
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	143 961,51	4,551	130 651,86	3,799	13 309,65	0,752	17 692,66	-12,86%
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	143 961,51	3,744	130 651,86	3,125	13 309,65	0,619	21 505,54	5,92%

p - prawdopodobieństwo

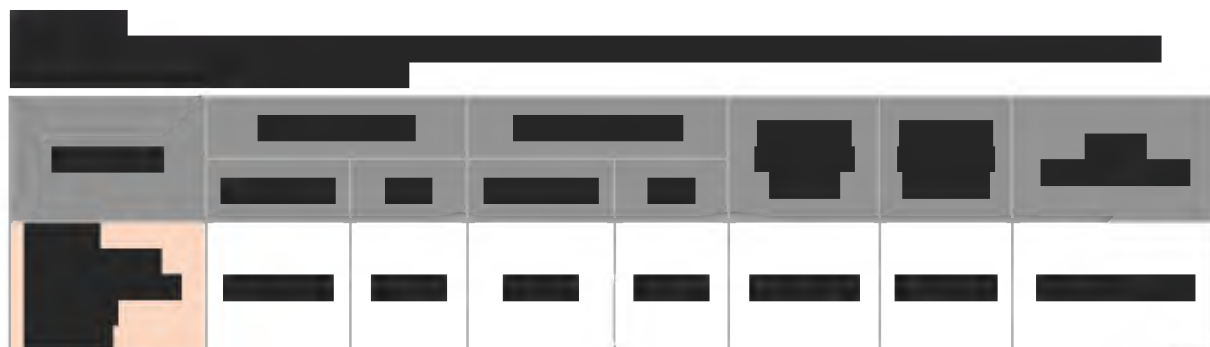
Jednokierunkowa analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty stosowania VLPD+KA w porównaniu z LPD, wykazała generalnie stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie VLPD+KA jest strategią droższą ale bardziej skuteczną w porównaniu z LPD. Jedynie w przypadku założenia dawki produktu Ketosteril® na poziomie 15 tabletek/dobę, maksymalnego prawdopodobieństwa progresji w grupie LPD (oszacowanego przez założenie dolnej wartości przedziału ufności parametru RR) oraz maksymalnego prawdopodobieństwa rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w grupie LPD (oszacowanego przez założenie dolnej wartości przedziału ufności parametru RR) terapia VLPD+KA staje się terapią dominującą, czyli tańszą i bardziej skuteczną w porównaniu z LPD. Największe zmiany w porównaniu do wyjściowych wartości współczynnika ICUR wystąpiły przy założeniu minimalnego prawdopodobieństwa rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w grupie LPD (wzrost ICUR o 325,93%) oraz minimalnego prawdopodobieństwa progresji w grupie LPD (wzrost ICUR o 317,90%). Największe obniżenie wartości współczynnika ICUR w stosunku do analizy podstawowej, powoduje założenie minimalnego prawdopodobieństwa rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w grupie VLPD+KA (spadek ICUR o 81,27%).

Graficzną interpretację wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawia poniższy wykres.

Wykres 2
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości



[redacted] oraz Mircescu 2007 [21]
wynoszącym 48 tygodni.



The table contains redacted information, likely representing economic data for different treatment scenarios. The structure is a grid with multiple columns and rows, where most cells are obscured by black boxes. A few cells in the top-left corner are highlighted in orange.

Wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej dla 48 tygodniowego horyzontu czasowego wykazały, że leczenie z udziałem VLPD+KA jest droższe oraz bardziej skuteczne od stosowania LPD. Ponieważ efekty terapii ujawniają się w dłuższym okresie leczenia, horyzont badań jest zbyt krótki by wykazać korzyści z opóźnienia leczenia nerkozastępczego przy stosowaniu VLPD+KA.

4.4.3. Analiza scenariuszy skrajnych

4.4.3.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych. Rozważono wpływ jednoczesnej zmiany krytycznych wartości parametrów modelu, przy których następuje znaczne zmniejszenie („scenariusz optymistyczny”) oraz zwiększenie („scenariusz pesymistyczny”) wartości kosztu inkrementalnego oraz inkrementalnego współczynnika koszty-żyteczność (ICUR).

Rozważanymi parametrami w analizie scenariuszy skrajnych były:

- W scenariuszu optymistycznym:
 - średnie zużycie preparatu Ketosteril® na poziomie 15 tabletek/dobę;
 - maksymalne prawdopodobieństwo progresji w grupie LPD;
 - maksymalne prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w grupie LPD;
 - minimalne prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w grupie VLPD+KA.
- W scenariuszu pesymistycznym:
 - podanie ketoanalogów aminokwasów będzie realizowane w trybie hospitalizacji jednodniowej w ośrodku udzielającym świadczeń z zakresu nefrologii;
 - minimalne prawdopodobieństwo progresji w grupie LPD;
 - minimalne prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w grupie LPD;

- maksymalne prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w grupie VLPD+KA.

4.4.3.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej dla porównania VLPD+KA vs LPD dla rozważanej populacji pacjentów zestawiono w poniższej tabeli.

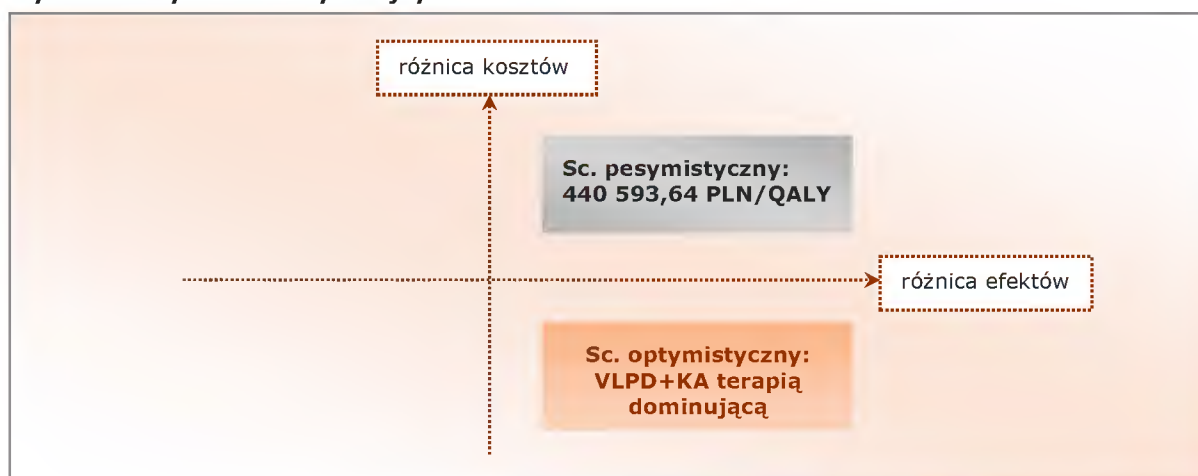
Tabela 25
Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego [PLN/QALY] (%)
	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD		
Stan podstawowy	143 961,51	130 651,86	3,97	3,31	20 302,74	-
Scenariusz optymistyczny	117 669,53	174 859,250	4,06	2,93	VLPD+KA terapią dominującą	-
Scenariusz pesymistyczny	163 355,97	85 217,660	3,88	3,70	440 593,64	2 070,12%

Analiza wartości skrajnych wykazała, że leczenie VLPD+KA staje się terapią tańszą i bardziej skuteczną niż stosowanie LPD (terapią dominującą) przy założeniach scenariusza optymistycznego, natomiast w scenariuszu pesymistycznym VLPD+KA pozostaje terapią droższą i bardziej skuteczną niż stosowanie LPD. Współczynnik ICUR przy założeniach scenariusza pesymistycznego wynosi 440 593,64 PLN/QALY (zwiększenie wartości podstawowej współczynnika ICUR o 2 070,12%).

Porównanie wyników analizy podstawowej oraz scenariuszy skrajnych przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 3
Wyniki analizy scenariuszy skrajnych



4.4.4. Analiza progowa

W rozdziałach poniżej przedstawiono cenę zbytu netto produktu Ketosteril® (nieuwzględniającą należnego podatku od towarów i usług) za opakowanie, przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności - **99 543 PLN**.

4.4.4.1. Wyniki analizy progowej – analiza podstawowa

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej dla analizy podstawowej.

Tabela 26
Wyniki analizy progowej – analiza podstawowa

Parametr	Cena zbytu netto [PLN]	
	1 tabletką	opakowanie 100 tabl.
Cena zbytu netto produktu Ketosteril®, przy której współczynnik ICUR dla porównania VLPD+KA vs LPD jest równy wysokości progu opłacalności – 99 543 PLN	3,98394	398,39

4.4.4.2. Wyniki analizy progowej – analiza wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej dla analizy wrażliwości (wartości ceny zbytu netto produktu Ketosteril®, przy której ICUR wynosi 99 543 PLN, przy założeniu zmiany poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości).

Tabela 27
Wyniki analizy progowej – analiza wrażliwości

Parametr analizy wrażliwości	Cena zbytu netto [PLN]	
	1 tabletką	opakowanie 100 tabl.
Koszt podania ketoanalogów aminokwasów – hospitalizacja jednodniowa	3,64473	364,47
Dawka dobową produktu Ketosteril® równa 15 tabletek	4,78073	478,07
Compliance na poziomie 97%	4,10600	410,60
Min p progresji w grupie LPD	2,67109	267,11
Max p progresji w grupie LPD	5,03161	503,16
Min p rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w grupie LPD	2,68026	268,03
Max p rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w grupie LPD	5,13638	513,64
Min p rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w grupie VLPD+KA	4,39084	439,08
Max p rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w grupie VLPD+KA	3,55694	355,69
P rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego zaczerpnięte z badania <i>Jungers 1987</i>	3,81611	381,61

Parametr analizy wrażliwości	Cena zbytu netto [PLN]	
	1 tabletkę	opakowanie 100 tabl.
Min p zgonu w okresie przeddializacyjnym	5,08115	508,12
Alternatywne wartości użyteczności - metoda TTO	4,49669	449,67
Alternatywne wartości użyteczności - metoda HUI-3	3,49091	349,09
Alternatywne wartości użyteczności - metoda EQ-5D	4,39909	439,91
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	3,87968	387,97
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	4,25895	425,90
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	3,87968	387,97

4.4.4.3. Wyniki analizy progowej – analiza scenariuszy skrajnych

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej dla analizy scenariuszy skrajnych (wartości ceny zbytu netto produktu Ketosteril®, przy której ICUR wynosi 99 543 PLN, przy założeniu zmiany parametrów uwzględnionych w scenariuszu optymistycznym i pesymistycznym).

Tabela 28
Wyniki analizy progowej – analiza scenariuszy skrajnych

Parametr analizy wrażliwości	Cena zbytu netto [PLN]	
	1 tabletkę	opakowanie 100 tabl.
Scenariusz optymistyczny	7,85558	785,56
Scenariusz pesymistyczny	0,62913	62,91

4.5. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu Ketosteril® w połączeniu z dietą niskobiałkową w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN).

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową produktu Ketosteril®, 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),*



oraz medyczne serwisy internetowe:

- *NICE (National Institute for Clinical Excellence),*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*: „*Economic evaluation*”, natomiast w bazie CRD: „*NHSEED*”.

Wyszukiwanie zakończono dnia 23.07.2012 r.

Odnalezione pozycje w wyniku wyszukiwania analiz ekonomicznych 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.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji oraz limity ograniczające wyszukiwanie do analiz ekonomicznych zastosowane w bazie *PubMed* (ta sama strategia wyszukiwania w poszczególnych bazach) zamieszczono w załączniku (Rozdział 5.2). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 5.2.1. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono opublikowanych analiz farmakoekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu Ketosteril® stosowanego w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w skojarzeniu z dietą o znacznym obniżeniu podaży białka.

4.6. Ograniczenia analizy

Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników. Poniżej przedstawiono pokrótce potencjalne ograniczenia analizy:

- Niewielka liczba badań oceniających efektywność analizowanych schematów leczenia oraz relatywnie krótki czas obserwacji oraz mała próba pacjentów włączonych do badań klinicznych.

- Ze względu na brak wystarczających informacji w charakterystyce wyjściowej pacjentów w poszczególnych badaniach klinicznych niemożliwie było skalkulowanie średniej dawki produktu Ketosteril® stosowanego w badaniach. Dawkowanie to oszacowano w sposób przybliżony i uwzględniono w analizie wrażliwości (patrz rozdział 4.2.1.2.1). Nie odbiegało ono znacząco od tego założonego w analizie głównej. [redacted] *Mircecu 2007* [21] oraz *Feiten 2005* [7]) dawkowanie preparatu Ketosteril® było takie same (1 tabletka/5 kg masy ciała/dobę, co w przeliczeniu na zawartość tabletki wynosi ok. 0,13 g/kg/d), natomiast w eksperymencie *Malvy 1999* [20] oceniany ketoanalog podawano w dawce od 0,14 do 0,2 g/kg/d (co w przeliczeniu na tabletki wynosi 1 tabletka/3,2 - 4,5 kg/d). Należy jednak podkreślić, że główne dane o skuteczności leczenia ketoanalogami aminokwasów [redacted] oraz *Mircecu 2007* [21]. Z badania *Malvy 1999* [20] pochodzą jedynie dane o zgonach pacjentów w okresie przeddializacyjnym, które zostały uwzględnione w analizie wrażliwości.
- Pacjenci biorący udział w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej przyjmowali dodatkowo leki przeciwnadciśnieniowe, inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACEI) i/lub blokery receptora angiotensyny (ARBs), wapń, roztwory wodne witamin, sacharozę żelaza, suplementy witaminy B, żelazo, związki wiążące fosforany, suplement witaminy D3, kwas nikotynowy, witaminę C, kwas foliowy, tiaminy, ryboflawinę, witaminy B6 oraz B12, wapń lub wodorotlenek glinu. Przyjmowanie powyższych leków i suplementów diety może wpłynąć na wiarygodność otrzymanych wyników. Jednakże odsetki przyjmowania poszczególnych dodatkowych leków i suplementów były porównywalne między rozważanymi schematami leczenia (VLPD+KA vs LPD) [19] i dlatego można założyć, że mają taki sam wpływ na wyniki analizy w obu grupach terapeutycznych.
- Z powodu braku odpowiednich danych (brak odsetka pacjentów włączonych do badań w stadium IV oraz V) przyjęto prawdopodobieństwo zgonu w okresie przeddializacyjnym dla pacjentów z GFR 15-29 ml/min/1,73 m². Pacjenci rozpoczynający terapię ketoanalogami aminokwasów w badaniach klinicznych, z których zaczerpnięto dane o skuteczności leczenia mieli szacunkowy GFR < 30 ml/min/1,73 m², tak więc część pacjentów może się znajdować już w stadium V PChN.

4.7. Dyskusja i wnioski

Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. 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 porównywanych interwencji.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu Ketosteril® w połączeniu z dietą niskobiałkową w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje, które były analizowane w formie pełnych tekstów, jednak żadna z nich nie została włączona do analizy. Powodem wykluczenia były: nieadekwatna interwencja (produkt Alfa Kappa), nieadekwatna populacja (jedynie pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek) oraz brak danych o kosztach i efektach porównywanych interwencji. Ponadto w żadnej z odnalezionych analiz nie wykorzystano techniki analitycznej (CUA, CEA), takiej jak w niniejszej analizie. Z tego powodu nie było możliwości porównania wyników analizy z wynikami odnalezionych analiz ekonomicznych.

Odniesienie do progu opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami określonymi w 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 [32] oraz Raportem w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej 103/130 wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) 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). Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w ust. 2 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 załączniku nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009 (Monitor Polski Nr 99, poz. 1003) ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości **33 181 PLN**. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy **3 x 33 181 PLN**, tj. **99 543 PLN/QALY**.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) [34], wartość progową współczynnika ICUR można przyjąć zgodnie z zasadą:

- $ICUR < PKB \text{ per capita}$ – technologia wysoce efektywna kosztowo,
- $PKB \text{ per capita} < ICUR < 3 \times PKB \text{ per capita}$ – technologia efektywna kosztowo,
- $ICUR > 3 \times PKB \text{ per capita}$ – technologia nieefektywna kosztowo.

Przyjmując powyższe granice opłacalności należy uznać, że stosowanie VLPD+KA w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek stanowi strategię wysoce efektywną kosztowo w porównaniu do stosowania wyłącznie LPD, gdy miarą efektu jest QALY ($ICUR=20\ 302,74 \text{ PLN} < PKB=33\ 181 \text{ PLN}$).

Wnioski końcowe

Produkt Ketosteril® jest jedynym obecnie dostępnym w Polsce ketoanalogiem aminokwasów stosowanym w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z PNN. Decyzję o wdrożeniu terapii powinien podjąć specjalista nefrolog. Utworzenie programu lekowego z zastosowaniem ketoanalogów aminokwasów (Ketosteril®) umożliwi chorym z przewlekłą chorobą nerek w IV oraz V stadium choroby dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii, która pozwoli skutecznie zapobiegać rozwojowi niedożywienia, a nawet poprawić stan odżywienia chorych niedożywionych, umożliwiając opóźnienie konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Takie postępowanie jest korzystne zarówno dla pacjenta jak i z ekonomicznego punktu widzenia (oszczędności dla płatnika publicznego związane z opóźnieniem czasu do dializoterapii).

5. ZAŁĄCZNIK

5.1. Kalkulacja kosztów monitorowania leczenia

Na podstawie opisu programu „Leczenie chorób nerek ketoanalogami aminokwasów” oraz Stanowiska Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii [4, 27] oszacowano koszty monitorowania pacjentów stosujących dietę niskobiałkową wraz z podażą ketoanalogów aminokwasów. Poniżej scharakteryzowano, w jaki sposób została wybrana grupa świadczeń specjalistycznych na podstawie której, skalkulowano koszty monitorowania leczenia [36, 37].

Tabela 29
Kalkulacja kosztów monitorowania terapii z zastosowaniem ketoanalogów aminokwasów w skojarzeniu z dietą niskobiałkową

Rodzaj badań		Typ listy	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych realizowanych w trybie ambulatoryjnym	Wartość punktowa	Uwagi	Źródła danych
Badania wykonywane co 30 dni:	konsultacja nefrologiczna	-	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1	[4, 27, 36, 37]
	pomiar nPCR (lub wydalanie mocznika)	W1				
	pomiar stężenia albumin (w przypadku nPCR $\geq 0,64$ g/24 h (lub wydalanie mocznika większe niż przy kwalifikacji))	W1				
	pomiar stężenia wapnia w surowicy	W1				
	pomiar stężenia fosforanów w surowicy	W1				
Badania wykonywane co 90 dni:	konsultacja nefrologiczna	-	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1	[4, 27, 36, 37]
	pomiar nPCR (lub wydalanie mocznika)	W1				
	pomiar GFR metodą MDRD	W1				
	pomiar bezobrzękowej masy ciała	W1				
	pomiar zasobu zasad	W1				

Rodzaj badań		Typ listy	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych realizowanych w trybie ambulatoryjnym	Wartość punktowa	Uwagi	Źródła danych
	pomiar stężenia alubmin	W1				
	pomiar stężenia wapnia w surowicy	W1				
	pomiar stężenia fosforanów wapnia w surowicy	W1				
	pomiar stężenia fosforanów w surowicy	W1				

W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednostkowy świadczenia specjalistycznego 2-go typu.

Tabela 30
Koszt jednostkowy świadczenia specjalistycznego 2-go typu

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa świadczenia	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9,17*	64,19	[14, 36, 37]

* średnia cena punktu na rok 2012 w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych - świadczenia w zakresie nefrologii [14]

5.2. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu Ketosteril® stosowanego w PChN.

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

[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]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

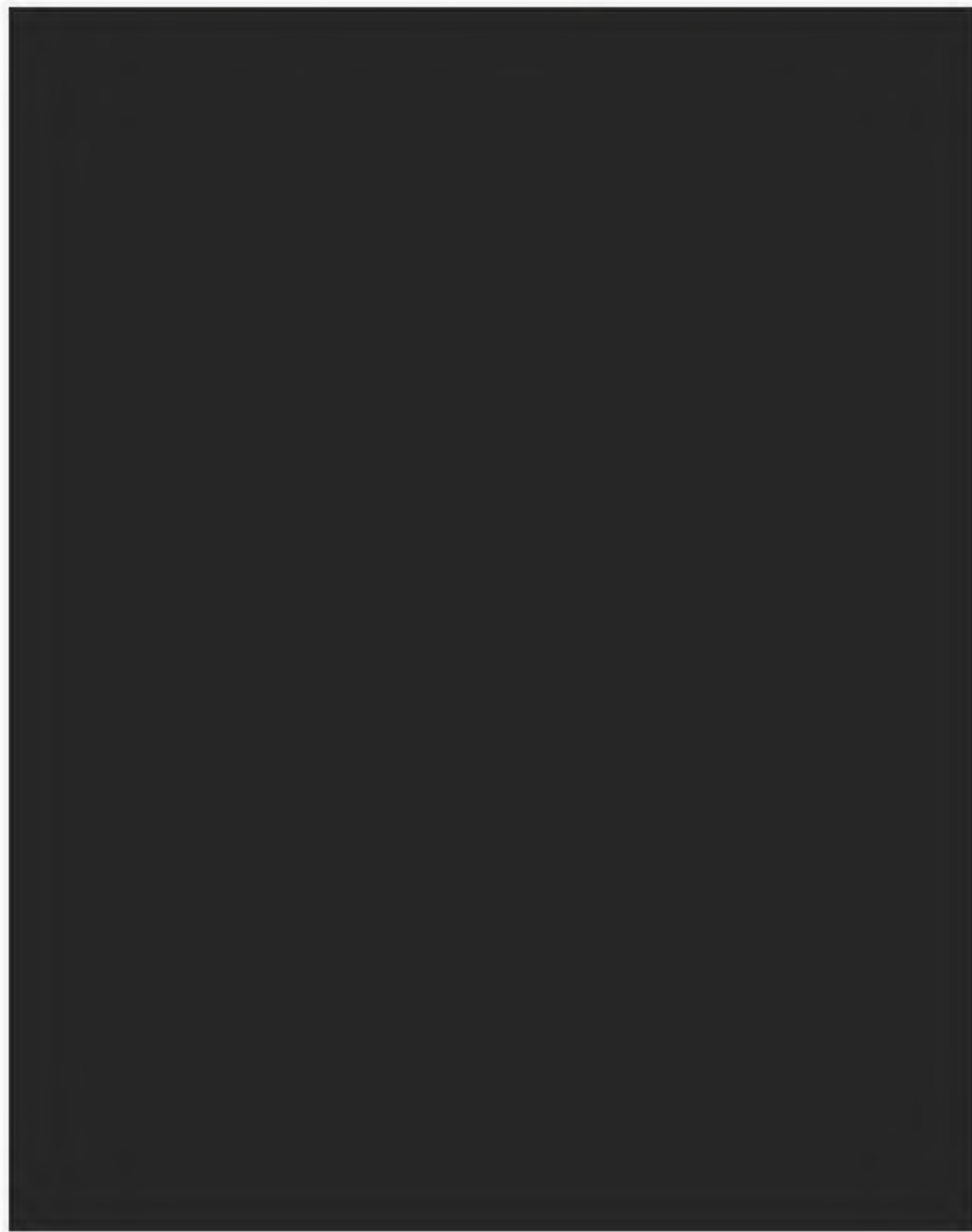
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■
■	■■■■■	■

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



5.3. Strategia wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia dla PChN.

Tabela 33

█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█

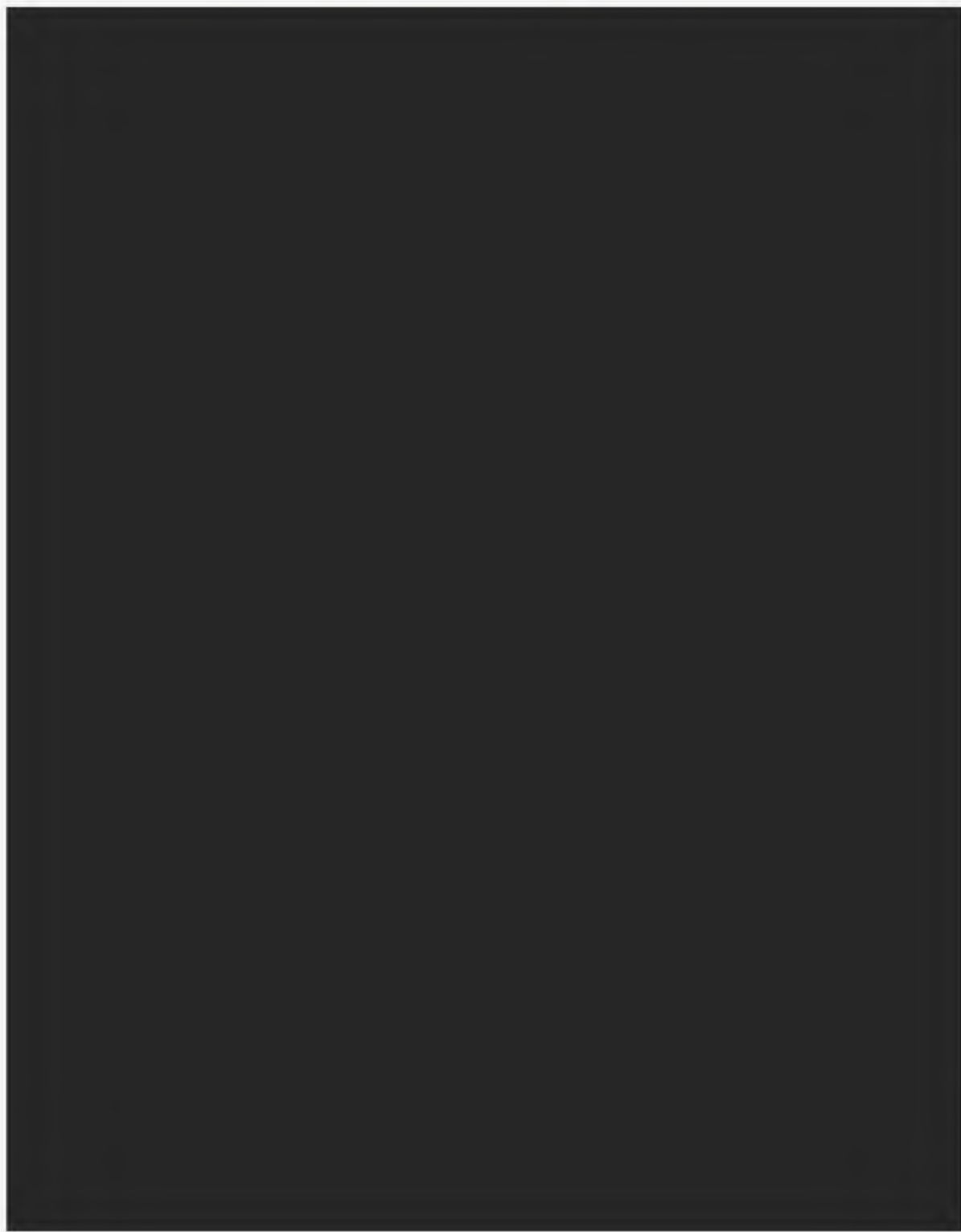
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

5.3.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności (QUOROM).

Wykres 5

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) - użyteczności



6. SPIS TABEL

Tabela 1 Dane o skuteczności VLPD+KA oraz LPD	20
Tabela 2 Proponowany schemat leczenia za pomocą diety niskobiałkowej oraz produktu Ketosteril® w zależności od funkcji nerek [4]	21
.....	23
.....	24
.....	24
.....	25
Tabela 7 Koszt jednostkowy świadczenia związanego z podaniem produktu Ketosteril®	25
Tabela 8 Kalkulacja kosztów diagnostyki w programie lekowym leczenia ketoanalogami aminokwasów	27
Tabela 9 Koszt monitorowania leczenia pacjentów stosujących niskobiałkową dietę	27
Tabela 10 Koszt jednostkowy hemodializy oraz dializy otrzewnowej	28
Tabela 11 Średni koszt dializoterapii w Polsce	28
Tabela 12 Koszty przypadające na cykl modelu na 1 pacjenta z PNN – perspektywa NFZ/wspólna	29
Tabela 13 Prawdopodobieństwo progresji VLPD+KA vs LPD	30
Tabela 14 Prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego VLPD+KA vs LPD	30
Tabela 15 Prawdopodobieństwo zgonu VLPD+KA vs LPD	31
Tabela 16 Wartości użyteczności stanów zdrowia – <i>Gorodetskaya 2005</i> [11]	33
Tabela 17 Wartości użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa	34
Tabela 18 Wartości użyteczności stanów zdrowia – <i>Tajima 2010, Greiner 2001, Dale 2008</i>	34
Tabela 19 Wyniki analizy koszty-konsekwencje	35
Tabela 20 Wyniki analizy koszty-użyteczność	37
Tabela 21 Wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – koszty, dyskontowanie	38
Tabela 22 Wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – efekty zdrowotne, użyteczności	39
Tabela 23 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości	40
.....	43
Tabela 25 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych	44
Tabela 26 Wyniki analizy progowej – analiza podstawowa	45
Tabela 27 Wyniki analizy progowej – analiza wrażliwości	45
Tabela 28 Wyniki analizy progowej – analiza scenariuszy skrajnych	46
Tabela 29 Kalkulacja kosztów monitorowania terapii z zastosowaniem ketoanalogów aminokwasów w skojarzeniu z dietą niskobiałkową	51
Tabela 30 Koszt jednostkowy świadczenia specjalistycznego 2-go typu	52

[Redacted]	
[Redacted]53
[Redacted]	
[Redacted]55
Tabela 33 [Redacted]	
[Redacted]58

7. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z PNN	36
Wykres 2 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości	42
Wykres 3 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych	44
Wykres 4 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne....	57
Wykres 5 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) - użyteczności.....	60

8. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1 Schemat modelu – stosowanie ketoanalogów u chorych z PChN	16
Rysunek 2 Skruktura modelu Markowa.....	19

9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1.
 2. Baza: *Cost-Effectiveness Analysis Registry*: <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
 3. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Ketosteril® – dostarczona przez firmę Zlecającą.
 4. Czekalski S., Rutkowski B., Małgorzewicz S., Dębska-Ślizień A. w imieniu Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii i Grupy Ekspertów. *Stanowisko Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii dotyczące stosowania ketoanalogów aminokwasów i roztworu aminokwasów w leczeniu niedożywienia i zapobieganiu mu u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek*. Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 2, 183–188.
 5. Dale P.L., Hutton J., Elgazzar H. *Utility of health states in chronic kidney disease: a structured review of the literature*. Curr Med Res Opin. 2008 Jan;24(1):193-206.
 6. Dąbrowski P., Olszanecka-Glinianowicz M., Chudek J. *Żywność w przewlekłej chorobie nerek*. Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2011, tom 7, nr 4, 229–237.
 7. Feiten S.F., Draibe S.A., Watanabe R., et al. *Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients*. European Journal of Clinical Nutrition (2005) 59, 129–136.
-
9. Garneata L., Hildegard Stancu S., Capusa C., Mircescu G.. *Severe hypoproteic diet supplemented with ketoanalogues in predialyzed patients with chronic kidney disease*. Nephrology Dialysis Transplantation Plus 2010 3(Supplement 3): iii275–iii547. Su217, p: 75.
 10. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al. *Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization*. The new England journal of medicine 2004;351:1296-305.
 11. Gorodetskaya I., Zenios S., McCulloch C.E., Bostrom A., et al. *Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease*. Kidney Int. 2005 Dec;68(6):2801-8.
 12. Greiner W., Obermann K., Graf v.d. Schulengurg J.-M. *Socio-economic evaluation of kidney transplantation in Germany*. Archives of Hellenic Medicine 2001, 18 (2): 147-155.
 13. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Komunikat DGL:
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5047>
 14. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2012 (stan na 28.08.2012 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
 15. Jungers P., Chauveau Ph., Ployard F., et al. *Comparison of ketoacids and low protein diet on advanced chronic renal failure progression*. Kidney International, Vol. 32, Suppl. 22 (1987), pp. S-67-S-71.
 16. Koton-Czarnecka M. *Pogorszenie rokowań dla pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek*. Puls Medycyny: <http://pulsmedycyny.pl/2578970,57794,pogorszenie-rokowan-dla-pacjentow-z-przewlekla-niewydolnoscia-nerek>

17. Krajowa Lista Oczekujących na przeszczepienie (KLO), stan na 4.11.2011 r.:
<http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2012/005.pdf>
18. Lee C.P., Chertow G.M., Zenios S.A. *An empiric estimate of the value of life: updating the renal dialysis cost-effectiveness standard*. Value Health. 2009 Jan-Feb;12(1):80-7.
20. Malvy D., Maingourd C., Pengloan J., et al. *Effects of Severe Protein Restriction with Ketoanalogues in Advanced Renal Failure*. Journal of the American College of Nutrition, Vol. 18, No. 5, 481-486 (1999).
21. Mircescu G., Garneata L., Hildegard Stancu S., et al. *Effects of a Supplemented Hypoproteic Diet in Chronic Kidney Disease*. Journal of Renal Nutrition, Vol 17, No 3 (May), 2007: pp 179-188.
22. Myśliwiec M., Rutkowski B., Wańkowicz Z., Durlik M. *Ostre uszkodzenie nerek i przewlekła choroba nerek*. W: *Choroby wewnętrzne*. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, str. 1353-1378.
23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.
24. Orlewska E. *Podstawy farmakoekonomiki*. UNIMED, Warszawa, 1999.
25. Pałubicka K., Kaczkan M., Rutkowski B., Małgorzewicz S. *Edukacja żywieniowa pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie leczenia zachowawczego*. Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 4, 306-312.
26. Pietrzyk J.A. *Żywność*. Wydanie VI, 2010:
<http://osod.info/wp-content/uploads/2012/05/%C5%BBywność-wyd.-VI-2010.pdf>
28. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R., Czekalski S., Durlik M., Bautembach S. *Polski Rejestr Nefrologiczny. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2007*. Gdańsk 2009.
29. Rutkowski B., Małgorzewicz S., Łysiak-Szydłowska W. wraz z Grupą Ekspertów. *Stanowisko dotyczące rozpoznawania oraz postępowania w przypadku niedożywienia dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek*. Forum Nefrologiczne, 2010, tom 3, nr 2, 138-142.
30. Scalone L., Borghetti F., Brunori G., et al. *Cost-benefit analysis of supplemented very low-protein diet versus dialysis in elderly CKD5 patients*. Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 907-913.
31. Tajima R., Kondo M., Kai H., et al. *Measurement of health-related quality of life in patients with chronic kidney disease in Japan with EuroQol (EQ-5D)*. Clin Exp Nephrol (2010) 14: 340-348
32. 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.
33. Waga i nadwaga Polaków – wyniki badań ankietowych. firma Estymator, wrzesień 2006.
34. WHO. *Choosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE)*:
http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html

35. Załącznik nr 1l do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) („Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych”).
36. Załącznik Nr 5a do Zarządzenia Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – „Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”.
37. Załącznik Nr 7 do Zarządzenia Nr 81/2011/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – „Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych”.
38. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 51/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 sierpnia 2012 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie).
39. Załącznik nr 1k do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) („Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)”).
40. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).