



IGNORANTIA NOCET

**Ketosteril[®] (ketoanalogi aminokwasów)
w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą
w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek,
u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego
lub niewystarczającego metabolizmu białek**

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 08.08.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 8 sierpnia 2019 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia OT.4331.14.2019.AW.3 z dnia 19 kwietnia 2019 r. Pierwotnie analiza została zakończona 7 grudnia 2018 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza kosztów; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	7
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	11
2. Strategia analityczna.....	12
3. Perspektywa	12
4. Ocena wyników zdrowotnych.....	13
4.1. Skuteczność kliniczna	13
4.2. Profil bezpieczeństwa	15
5. Technika analityczna.....	18
6. Modelowanie.....	19
6.1. Struktura modelu.....	19
6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	21
6.3. Jakość życia w modelu Markowa	27
6.4. Horyzont czasowy w modelu	28
6.5. Dyskontowanie.....	30
7. Analiza kosztów.....	30
7.1. Koszt leków.....	32
7.1.1. Dawkowanie leków.....	32
7.1.2. Ceny leków	33
7.2. Koszty podania i przepisania leku	34

7.3. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	34
7.4. Koszty kwalifikacji do <i>Programu lekowego</i>	36
7.5. Koszty leczenia nerkozastępczego	36
7.6. Koszty suplementacji	37
8. Założenia i dane wejściowe	39
9. Wyniki analizy	40
9.1. Analiza kosztów-użyteczności	40
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	44
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	47
10.1. Analiza wartości skrajnych	47
11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	63
11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	65
11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) ..	65
12. Walidacja modelu	68
12.1. Walidacja wewnętrzna	68
12.2. Walidacja konwergencji	73
12.3. Walidacja zewnętrzna	74
13. Ograniczenia i założenia	74
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	76
15. Dyskusja	77
16. Załączniki	79

16.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	79
16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	79
16.1.2. Strategia wyszukiwania	80
16.1.3. Selekcja badań.....	81
16.1.4. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	83
16.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	83
16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	83
16.2.2. Strategia wyszukiwania	84
16.2.3. Selekcja badań.....	84
16.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	87
16.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	87
16.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej	92
16.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	93
17. Spis tabel	96
18. Spis rysunków	100
19. Bibliografia.....	102

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CKD	ang. <i>chronic kidney disease</i> – przewlekła choroba nerek
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
HR	ang. <i>hazard ratio</i>
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
LPD	ang. <i>low protein diet</i> – dieta niskobiałkowa
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PChN	Przewlekła Choroba Nerek
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RRT	ang. <i>renal replacement therapy</i> – terapia nerkozastępcza
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
VLPD	ang. <i>very low protein diet</i> – dieta bardzo niskobiałkowa

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów, KA) u dorosłych chorych na przewlekłą chorobą nerek (PChN), u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy na PChN w IV-V stadium, bez cech niedożywienia (eGFR <30 ml/min na 1,73m², białkomocz <1g/g moczu), których nie kieruje się na leczenie nerkozastępcze. Chorzy przed włączeniem do terapii powinni przestrzegać diety ubogobiałkowej (tj. 0,6 g białka/kg/dzień). Ponadto od momentu włączenia do programu lekowego chorzy powinni stosować dietę, w której spożycie białka wynosi 0,3 g/kg m.c./dobę, przy czym dopuszczalne są odchylenia od tej wartości, jednak nie większe niż do poziomu powyżej 0,4 g/kg m.c./dobę.

Na etapie konsultacji projektu programu lekowego w Ministerstwie Zdrowia eksperci kliniczni zaproponowali zmiany w kryteriach kwalifikacji i kontynuacji terapii. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych kwalifikacja do terapii została poszerzona o stadium III. Zmiana ta pociągnęła za sobą konsekwencje w postaci zwiększenia poziomu białka w diecie w momencie kwalifikacji do terapii (tj. 0,8 g białka/kg/dzień) oraz zmianę w spożyciu białka od momentu włączenia do terapii (do poziomu 0,4 g/kg m.c./dobę, przy czym dopuszczalne są odchylenia od tej wartości, jednak nie większe niż do poziomu powyżej 0,6 g/kg m.c./dobę). Należy zakładać, że dla tak zdefiniowanego programu lekowego chorzy w stadium IV-V i tak będą spełniali kryteria kwalifikacji i kontynuacji terapii (w odniesieniu do diety) jak z pierwotnej wersji projektu programu lekowego (celem osiągnięcia jak najwyższego efektu terapii), a zmienione kryteria w nowszej wersji projektu programu lekowego w praktyce dotyczyć będą wyłącznie chorych w stadium III (którzy zgodnie z wytycznymi klinicznymi mogą spożywać wyższe dawki białka niż chorzy w stadium IV-V).

METODYKA

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie zastosowanie diety bardzo niskobiałkowej (VLPD, ang. *very low protein diet*) z podażą ketoanalogów aminokwasów (VLPD+KA) porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. przestrzeganiem diety niskobiałkowej (LPD, ang. *low-protein diet*).

Do oceny opłacalności stosowania VLPD+KA względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY). Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach badania klinicznego: *Garneata 2016*.

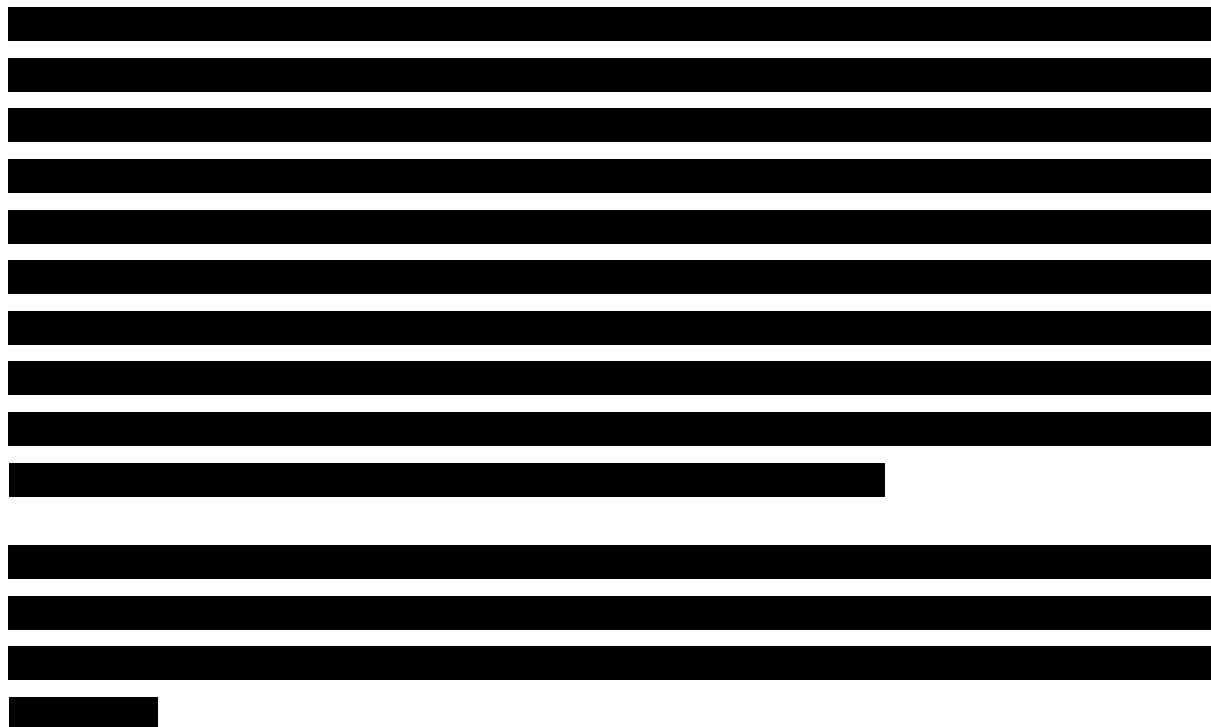
W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa dostosowano dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty kwalifikacji do *Programu lekowego*, koszty leczenia nerkozastępczego oraz koszty suplementacji.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

[Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej](#)



Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania VLPD+KA z LPD mają: dawkowanie KA oraz współczynnik HR progresji przewlekłej choroby nerek KA vs LPD.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować, iż opłacalnym jest stosowanie produktu leczniczego Ketosteril® w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w praktyce klinicznej i lek ten należy uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną w terapii chorych na przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Preparat Ketosteril® pozwala na obniżenie podaży białka w diecie nawet do 0,3 g/kg/dobę, dzięki czemu możliwe jest skuteczne wydłużenie czasu do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej bez ryzyka niedożywienia. Zastosowanie terapii związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują poprawę jakości życia i skuteczne spowolnienie progresji PChN. W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że stosowanie VLPD+KA zamiast LPD jest droższe, co wynika z dodatkowego kosztu leku w ramieniu VLPD+KA.

Biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność leczenia produktem Ketosteril® oraz fakt, iż leczenie VLPD+KA jest najskuteczniejszą metodą w terapii chorych z populacji docelowej finansowanie Ketosteril® z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

W analizie wykazano, że wnioskowana technologia jest technologią opłacalną kosztowo.

Finansowanie Ketosteril® u chorych przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu choroby nerek. Ponadto, finansowanie Ketosteril® wpłynie na **spowolnienie progresji PChN, znacznie rzadszą konieczność rozpoczęcia kosztownego leczenia nerkozastępczego** w ciągu roku w porównaniu do LPD oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów, KA) u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (PChN), u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na przewlekłą chorobę nerek w stadium IV lub V, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek i których nie kieruje się jeszcze na RRT (ang. *renal replacement therapy* – terapia nerkozastępcza).

Interwencja:

- ⊕ ketoanalog aminokwasów (KA).

Komparator:

- ⊕ przestrzeganie diety niskobiałkowej (LPD).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊗ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu przewlekłej choroby nerek w stadium IV lub V, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek i których nie kieruje się jeszcze na RRT [15].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [15, 16].

Na etapie konsultacji projektu programu lekowego w Ministerstwie Zdrowia eksperci kliniczni zaproponowali zmiany w kryteriach kwalifikacji i kontynuacji terapii. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych kwalifikacja do terapii została poszerzona o stadium III. Przedstawiony schemat PICO został więc poszerzony w taki sposób, aby finalna analiza umożliwiała wnioskowanie odnośnie opłacalności stosowania w Polsce leku Ketosteril® dla populacji w stadium III-V.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu dostosowanym do warunków polskich, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla VLPD+KA względem LPD stosowanych w Polsce, w leczeniu dorosłych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia bez dializ oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [15] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań¹*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki*

¹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [41]);

- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [35].

4. Ocena wyników zdrowotnych

4.1. Skuteczność kliniczna

W porównaniu bezpośrednim VLPD+KA z komparatorem skuteczność terapii była oceniana na podstawie badań klinicznych (*Garneata 2016* [20], *Mircescu 2007* [26] oraz *Feiten 2005* [19]) dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ progresja PChN (definiowana jako konieczność rozpoczęcia RRT lub >50% redukcja początkowego wyniku eGFR; punkt końcowy oceniony w badaniach: *Garneata 2016*, *Mircescu 2007*);
- ⊕ ocena funkcji nerek (punkt końcowy oceniony w badaniach: *Garneata 2016*, *Mircescu 2007*);
- ⊕ ciśnienie krwi i stosowanie leków hipotensyjnych (punkt końcowy oceniony w badaniach: *Garneata 2016*, *Mircescu 2007*, *Feiten 2005*);
- ⊕ suplementacja (punkt końcowy oceniony w badaniach: *Garneata 2016*, *Mircescu 2007*, *Feiten 2005*).

Spośród powyższych, progresja PChN, ocena funkcji nerek oraz suplementacja okazały się punktami różniącymi porównywane interwencje w sposób istotny statystycznie.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatorów wykorzystano następujący punkt końcowy:

- ⊕ progresja PChN (badanie *Garneata 2016*).

W badaniu *Garneata 2016* udowodniono, że VLPD+KA **skutecznie spowalnia progresję PChN**. Odnotowano istotną statystycznie (w opinii analityków także klinicznie) różnicę względem LPD, przy znacznej sile interwencji (NNT=4). Wykorzystując analizę Coxa wykazano, że przy stosowaniu VLPD+KA ryzyko progresji PChN zmniejszy się o 90% w porównaniu do LPD, co świadczy o znacznie większej skuteczności opiniowanej technologii

w tym zakresie w porównaniu do terapii alternatywnej. Progresję PChN oceniano na podstawie konieczności rozpoczęcia RRT lub >50% redukcji eGFR, był to więc złożony punkt końcowy, jednak analiza jego składowych oddzielnie potwierdza przewagę VLPD+KA nad LPD. Wykazano, że stosowanie VLPD+KA **wiąże się ze znacznie rzadszą koniecznością rozpoczęcia RRT** w ciągu roku w porównaniu do LPD. Różnica w zakresie ryzyka rozpoczęcia RRT pomiędzy grupami była istotna statystycznie a siła interwencji wysoka (NNT=10). W pilotażowym eksperymencie różnica ta była nawet większa, a siła interwencji znaczna (NNT=5). W opinii analityków różnice te można ocenić jako istotne klinicznie. Na podstawie tych wyników można wnioskować, że jakość życia chorych, która jest ściśle związana z RRT znacznie dłużej pozostawała wysoka w grupie VLPD+KA względem LPD. Ponadto, **odsetek chorych, u których wartość eGFR uległa redukcji o >50% był istotnie statystycznie mniejszy** w grupie VLPD+KA niż w LPD. Siła interwencji była duża (NNT=7), a różnicę tę można określić jako istotną klinicznie.

Pilotażowe badanie *Mircescu 2007* wykazało, że stosowanie VLPD+KA jest związane z **istotnie statystycznie rzadszym występowaniem pogorszenia czynności nerek**, a siła interwencji w tym zakresie jest duża (NNT=4). Pogorszenie czynności nerek określano na podstawie eGFR oraz poziomu białka w moczu. Na podstawie wyników badania *Garneata 2016* w populacji ITT udowodniono, że przy stosowaniu VLPD+KA **spadek eGFR był istotnie statystycznie i klinicznie mniejszy** niż w przypadku LPD, co świadczy na korzyść opiniowanej technologii (jednak podczas eksperymentu pilotażowego nie uzyskano podobnych wyników). Z kolei proteinuria utrzymywała się na zbliżonym (podwyższonym) poziomie bez względu na zastosowaną interwencję.

Spowalnianie progresji PChN jest możliwe m.in. przy zachowaniu odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi (<130/75 mmHg). Wykazano, że drastyczne obniżenie podaży białka w diecie (grupa VLPD+KA) **nie wpływa negatywnie na ciśnienie krwi chorych** w porównaniu do LPD. Wśród chorych stosujących preparat Ketosteril® nie było więc konieczności częstszego stosowania leków obniżających ciśnienie krwi niż u chorych leczonych za pomocą LPD.

Należy podkreślić, że stosowanie VLPD+KA **pozwała na zmniejszenie ilości przyjmowanych suplementów**. Wykazano statystycznie istotne różnice między grupami w częstości suplementacji wodorowęglanem sodu oraz witaminą D, w obydwu przypadkach siła interwencji jest duża (NNT wynosiło odpowiednio 5 i 4). Suplementacja wapnia także była mniejsza w grupie VLPD+KA, jednak odnotowane różnice nie były statystycznie istotne.

Na etapie konsultacji projektu programu lekowego w Ministerstwie Zdrowia eksperci kliniczni zaproponowali zmiany w kryteriach kwalifikacji i kontynuacji terapii. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych kwalifikacja do terapii została poszerzona o stadium III i finalnie obejmuje chorych w stadium III-V. Dla tak zdefiniowanej populacji docelowej w *Analizie klinicznej* wykonano powtórny przegląd systematyczny.

W związku z powyższym przeglądem, do *Analizy klinicznej* włączono również dodatkowe (w stosunku dla pierwotnego przeglądu w populacji IV-V) badanie *Milovanova 2018*. Należy jednak podkreślić, iż odnalezione badanie nie zmienia wniosków z niniejszej analizy odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa leku Ketosteril® i oszacowanie efektów zdrowotnych dla łącznej populacji docelowej w stadium III-V na podstawie badania klinicznego najwyższej jakości *Garneata 2016* jest uzasadnione.

4.2. Profil bezpieczeństwa

Preparat Ketosteril® jest bezpieczny. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* [15] wykazała, iż możliwe jest bezpieczne obniżenie podaży białka przy jednoczesnym stosowaniu KA.

Jedynym wymienionym w ChPL (Charakterystyka Produktu Leczniczego) działaniem niepożądanym jest występująca bardzo rzadko hiperkalcemia. Występowanie hiperkalcemii potwierdzają wyniki wszystkich badań włączonych do analizy, w których obserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia wapnia w surowicy krwi. W przypadku wystąpienia hiperkalcemii zaleca się zmniejszenie dawki witaminy D, co było obserwowane w badaniu *Garneata 2016*.

Bezpieczeństwa preparatu Ketosteril® nie można jednak oceniać w odseparowaniu od bezpieczeństwa stosowania diety bardzo niskobiałkowej. Podczas drastycznego obniżania podaży białka z dietą największe ryzyko stanowi niedożywienie. Bezpieczeństwo stosowania VLPD+KA oceniono więc przede wszystkim za pomocą parametrów odnoszących się do ryzyka związanego z bardzo niską podażą białka i ocenie poddano stan odżywienia, parametry antropometryczne oraz parametry biochemiczne.

W żadnym z badań **nie odnotowano pogorszenia stanu odżywienia** ocenianego za pomocą subiektywnej skali SGA. W skali tej oceniane są parametry takie jak utrata masy ciała, stosowana dieta, niepożądane objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, jadłowstręt, biegunka), wydolność fizyczna (czy chory pracuje, chodzi, leży), a także czy

choroba główna wpływa na wzrost zapotrzebowania metabolicznego. W badaniach włączonych do analizy większość chorych miała prawidłowy stan odżywienia i nie obserwowano różnic między grupami.

Udowodniono, że stosowanie VLPD+KA nie powoduje pogorszenia parametrów antropometrycznych takich jak BMI, TSF, MAMC, LBM, czy masa tkanki tłuszczowej, oznacza to, że podczas stosowania preparatu Ketosteril® można bezpiecznie obniżyć podaż białka w diecie nawet do 0,3 g/kg/dobę.

Spośród parametrów biochemicznych u chorych stosujących VLPD+KA odnotowano **istotnie statystycznie, a także klinicznie mniejsze stężenie** w surowicy: kwasu moczowego, mocznika, fosforanów, PTH, produktów przemian wapniowo-fosforanowych oraz CRP. **Świadczy to o korzystnym wpływie zastosowanej terapii**, ponieważ po zastosowaniu terapii wartości tych parametrów znajdowały się bliżej normy. W odniesieniu do stężenia fosforanów w surowicy różnic nie odnotowano jedynie w krótkookresowym badaniu *Feiten 2005*, jednak różnice widoczne były podczas oceny stężenia fosforanów w moczu. Warto zaznaczyć, że w badaniu tym obserwowano istotne statystycznie różnice między grupami w ilości przyjmowanych fosforanów razem z dietą, co prawdopodobnie ma wpływ na uzyskane wyniki.

Odnotowano także istotnie statystycznie większe stężenie wodorowęglanów wśród chorych przyjmujących VLPD+KA w badaniach *Garneata 2016* i *Mircescu 2007*. Stężenie to przekroczyło normę, podczas gdy u chorych stosujących LPD pozostało w granicach normy, w konsekwencji więc różnica między grupami była statystycznie istotna. Z kolei w badaniu *Feiten 2005* stężenie to było powyżej normy już na początku badania i pozostało bez istotnych zmian, czyli nadal podwyższone do zakończenia badania.

W badaniach *Garneata 2016* i *Mircescu 2007* w grupach VLPD+KA obserwowano znaczący wzrost stężenia wapnia w surowicy i odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami po okresie leczenia. Jest to opisywane w ChPL działanie niepożądane preparatu Ketosteril®, które jest dobrze poznane i możliwe do kontrolowania poprzez redukcję podaży witaminy D. Należy mieć jednak na uwadze, że stężenie wapnia było znacznie poniżej granicy normy u uczestników tych badań. Podwyższenie stężenia wapnia (pomimo że jest działaniem niepożądanym) w przypadku chorych w tych badaniach powodowało przybliżenie do granic uznawanych za normę, a zatem można wnioskować o korzystnym wpływie u tych chorych. W badaniu *Feiten 2005* z kolei rejestrowano stężenie wapnia zjonizowanego, w obydwu

grupach stężenie to mieściło się w granicach normy przed rozpoczęciem badania i pozostało bez większych zmian po okresie leczenia, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Wyniki niemal każdego z analizowanych parametrów świadczą o tym, że obniżenie podaży białka nawet do 0,3 g/kg/dobę dzięki zastosowaniu preparatu Ketosteril® nie powoduje pogorszenia parametrów świadczących o niedożywieniu chorego.

Autorzy badań włączonych do analizy nie zarejestrowali żadnych zdarzeń niepożądanych podczas okresu obserwacji. Nie odnotowywano także zgonów.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania preparatu Ketosteril® oceniany jest jako pozytywny.

Analizie poddano także *adherence/compliance*, czyli stosowanie się do zaleceń terapeutycznych. Ocena tego parametru jest niezwykle istotna podczas wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie VLPD+KA i LPD.

Spżycie białka znajdowało się na zalecanym poziomie, tj. 0,3 g/kg/dobę w grupach badanych i 0,6 g/kg/dobę w grupach kontrolnych. Podaż energii nie różniła się między grupami. Jedynie w krótkookresowym badaniu *Feiten 2005* można obserwować odstępstwa od zaleceń dietetycznych. Brak stosowania się do zaleceń dietetycznych obserwowany w badaniu *Feiten 2005* prawdopodobnie jest przyczyną niespójności w niektórych parametrach biochemicznych ocenianych także w badaniach *Garneata 2016* i *Mircescu 2007*.

Na etapie konsultacji projektu programu lekowego w Ministerstwie Zdrowia eksperci kliniczni zaproponowali zmiany w kryteriach kwalifikacji i kontynuacji terapii. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych kwalifikacja do terapii została poszerzona o stadium III i finalnie obejmuje chorych w stadium III-V. Dla tak zdefiniowanej populacji docelowej w *Analizie klinicznej* wykonano powtórny przegląd systematyczny.

W związku z powyższym przeglądem do *Analizy klinicznej*, włączono również dodatkowe (w stosunku dla pierwotnego przeglądu w populacji IV-V) badanie *Milovanova 2018*. Należy jednak podkreślić, iż odnalezione badanie nie zmienia wniosków z niniejszej analizy odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa leku Ketosteril® i oszacowanie efektów zdrowotnych dla łącznej populacji docelowej w stadium III-V na podstawie badania klinicznego najwyższej jakości *Garneata 2016* jest uzasadnione.

Ponadto według raportu PSUR dla leku Ketosteril® nie zgłoszono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, nie stwierdza się żadnego ważnego zidentyfikowanego lub potencjalnego ryzyka bądź ważnych brakujących informacji odnoszących się do stosowania tego produktu leczniczego.

Podsumowując, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż stosowanie preparatu Ketosteril® pozwala na bezpieczne obniżenie podaży białka w diecie, dzięki czemu możliwe jest skuteczne wydłużenie czasu do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej bez ryzyka niedożywienia.

5. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*² (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [35, 39].

Dodatkowo zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano: analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [39]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności)

² Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [40]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016* [31] PKB per capita wyniosło w Polsce 46 651 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **139 953 PLN**.

6. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania KA+VLPD vs LPD w rozpatrywanym wskazaniu dostosowano do warunków polskich model Markowa uzyskany od Zamawiającego.

6.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [3]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 213 cyklom. Przyjęto więc czas modelowania równy 213 cyklom, co przekłada się na 17,75-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni³). W ramieniu VLPD+KA przeżycie po tym okresie wyniosło 3,8%, w ramieniu komparatora 3,0%.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013.

W modelu uwzględniono trzy stany:

1. CKD 4+ (brak dializ),
2. Dializy,

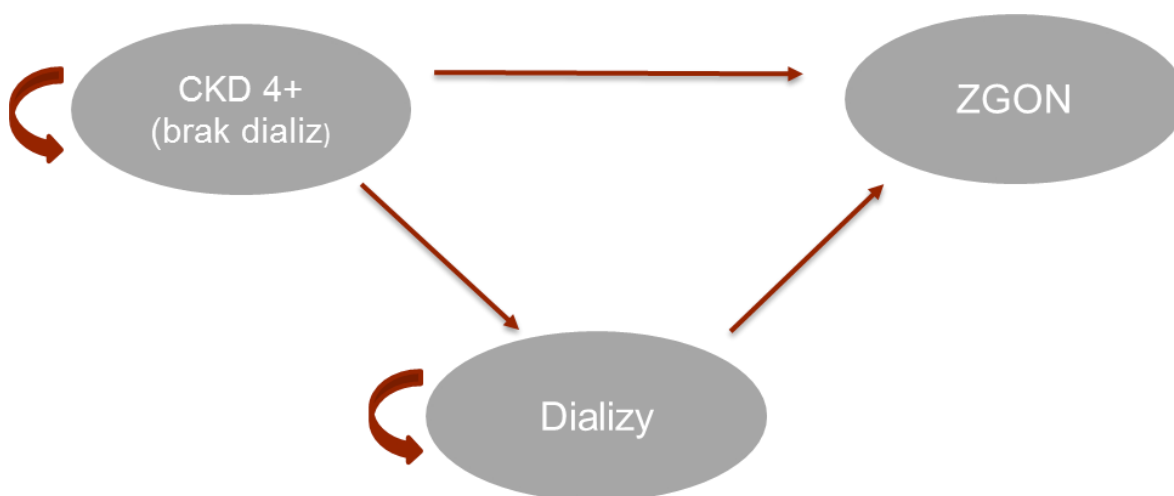
³ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

3. zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach miesięcznych, w horyzoncie dożywotnim.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w których chory pojawia się w modelu jest stan CKD 4+ (brak dializ). W stanie CKD 4+ (brak dializ) chory może pozostać do momentu wystąpienia konieczności leczenia dializami (wówczas przechodzi do stanu Dializy) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON).

Stan Dializy jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Chory jest w tym stanie dializowany (hemodializa lub dializa otrzewnowa) i może przejść z tego stanu do śmierci (stan ZGON).

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. z CKD 4+ (brak dializ), oraz Dializy.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 6.3.

Na etapie konsultacji projektu programu lekowego w Ministerstwie Zdrowia eksperci kliniczni zaproponowali zmiany w kryteriach kwalifikacji i kontynuacji terapii. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych kwalifikacja do terapii została poszerzona o stadium III i finalnie obejmuje chorych w stadium III-V. Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdziałach 4.1., oraz 4.2. wnioskowanie dla populacji III-V jest analogiczne jak dla populacji IV-V. Przedstawiony więc w niniejszym rozdziale model jest adekwatny dla poszerzonej populacji docelowej.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

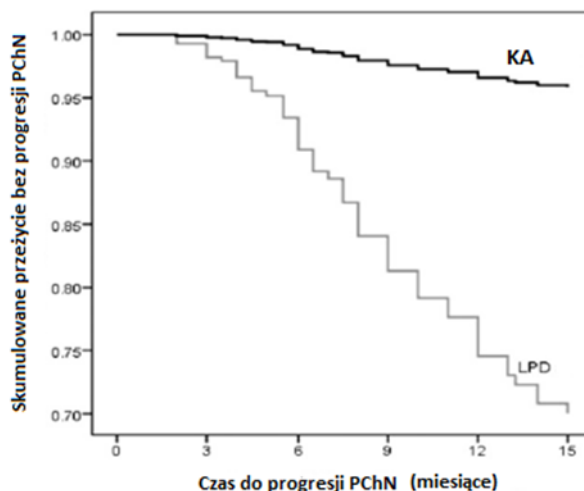
6.2.Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

W tym rozdziale opisano w jaki sposób dane kliniczne z badania *Garneata 2016* zostały włączone do modelu ekonomicznego. Pierwszorzędowy punkt końcowy progresja PChN z wyżej wspomnianego badania, który wykorzystano w niniejszej analizie był złożony, definiowany jako konieczność rozpoczęcia RRT lub >50% redukcja początkowego wyniku eGFR (progresja PChN). W poniższej tabeli oraz na poniższym rysunku przedstawiono dane opublikowane w badaniu *Garneata 2016*, które wykorzystano w niniejszej analizie.

Tabela 1
Dane z badania *Garneata 2016*

Parametr	KA	LPD	CI 95%	
Skumulowane prawdopodobieństwo progresji PChN w 1 roku	12%	39%	n/d	n/d
Skorygowany HR dla progresji PChN w 1 roku	0,1	n/d	0,05	0,2
Prawdopodobieństwo wdrożenia RRT w 1 roku	11%	30%	n/d	n/d

Rysunek 2.
Dane empiryczne przeżycia bez progresji PChN w ramieniu VLPD+KA oraz w ramieniu LPD z badania *Garneata 2016*

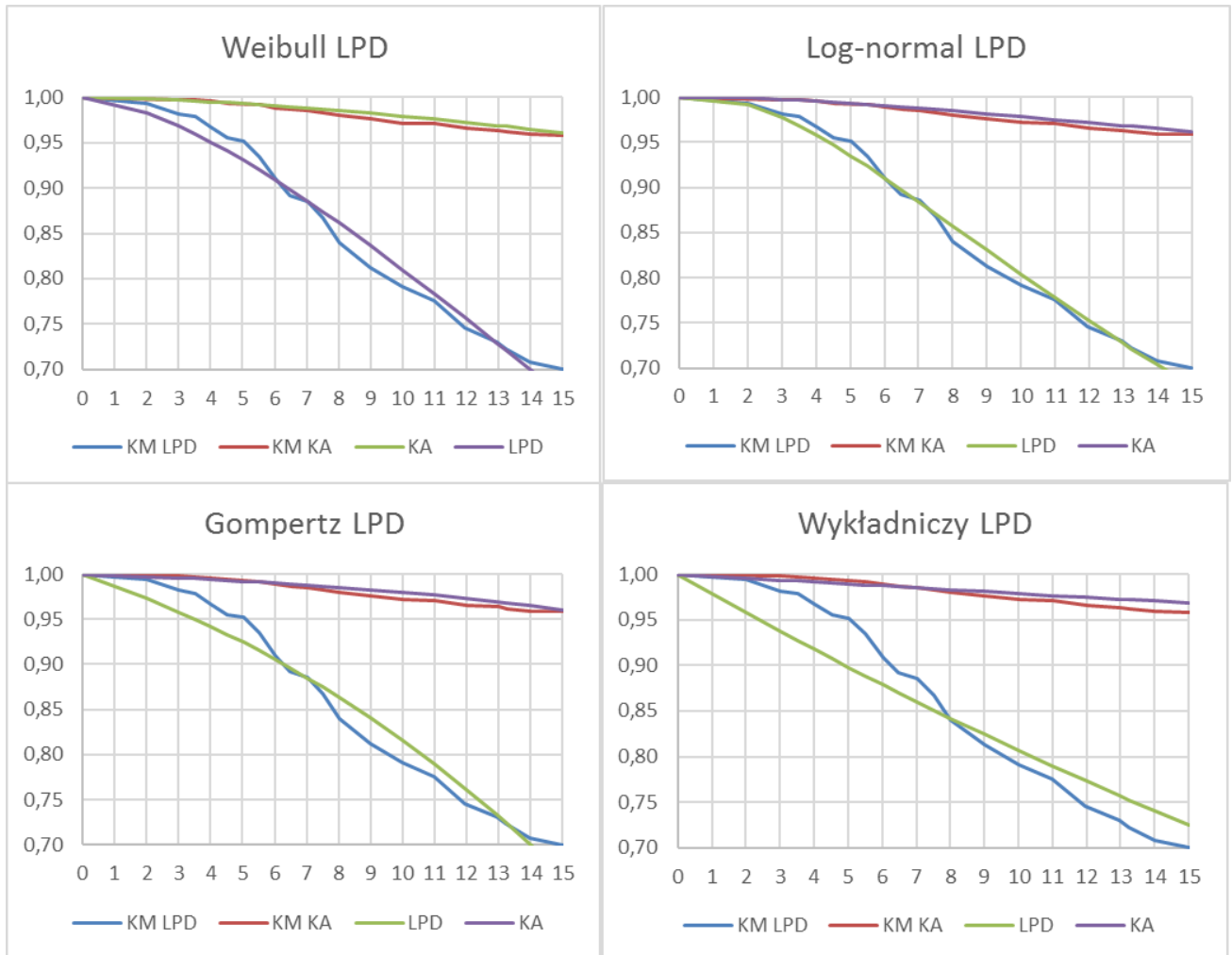


Przejście ze stanu zdrowia CKD 4+ (brak dializ) do stanu Dializy – ekstrapolacja danych z badania *Garneata 2016*

Prawdopodobieństwo pozostania chorego (otrzymującego leczenie przy pomocy VLPD+KA albo LPD) w stanie CKD 4+ (brak dializ) zostało określone za pomocą dopasowania rozkładu parametrycznego do danych Kaplana-Meiera (KM) odczytanych z wykresu, z publikacji *Garneata 2016* [20] za pomocą programu *Engauge*. Rozkłady parametryczne dopasowano do danych KM dla ramienia LPD a następnie uwzględniając HR dla progresji z badania *Garneata 2016* równy 0,1 wyznaczano krzywą dla ramienia VLPD+KA. Testowano również dopasowywanie rozkładów parametrycznych do danych KM dla KA a następnie przy użyciu odwróconego HR wyznaczano krzywą dla LPD. Użycie funkcji parametrycznej wymaga oszacowania nieznanymi parametrów tej funkcji. Do rozważanych funkcji parametrycznych zaliczono: Gompertza, Weibulla, Logarytmiczno-normalną oraz Wykładniczą. Parametry funkcji parametrycznych oszacowano przy pomocy funkcji Solver w programie MS Excel. Na poniższych rysunkach zestawiono dopasowane krzywe do danych KM dla ramienia LPD (przy uwzględnieniu HR uzyskano krzywe dla ramienia VLPD+KA) oraz dopasowane krzywe do danych KM dla ramienia VLPD+KA (przy uwzględnieniu odwróconego HR uzyskano krzywe dla ramienia LPD). Skumulowane przeżycie bez progresji PChN zostało przedstawione w okresie 15 miesięcznym.

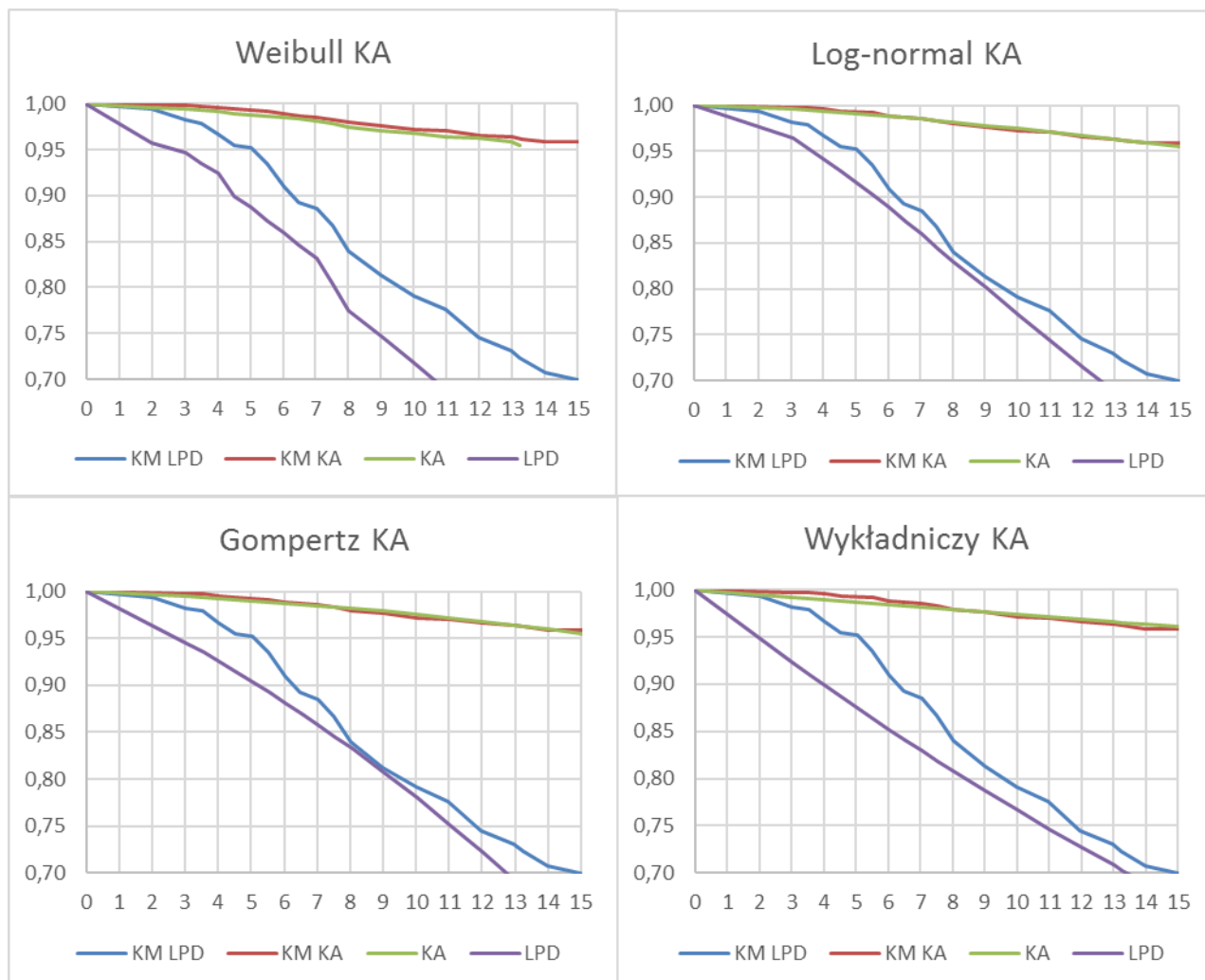
Rysunek 3.

Dane empiryczne oraz dopasowane funkcja parametryczne modelujące czas przeżycia bez progresji PChN (dopasowanie do krzywych KM dla LPD)



Rysunek 4.

Dane empiryczne oraz dopasowane funkcje parametryczne modelujące czas przeżycia bez progresji PChN (dopasowanie do krzywych KM dla VLPD+KA)



Najlepsze dopasowanie do danych empirycznych uzyskano dla rozkładu Gompertza. Dopasowane funkcje parametryczne zostały ocenione pod kątem ich dopasowania do danych poprzez ocenę graficzną, obliczenie błędu względnego, różnicę AUC (AUC ang. *Area Under the Curve* - obszar pod krzywą) w ciągu 15 miesięcy oraz różnicę w prognozowanym czasie życia. Parametry na podstawie których dokonano wyboru najlepszego dopasowania zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2
Rozkłady i ich dopasowania

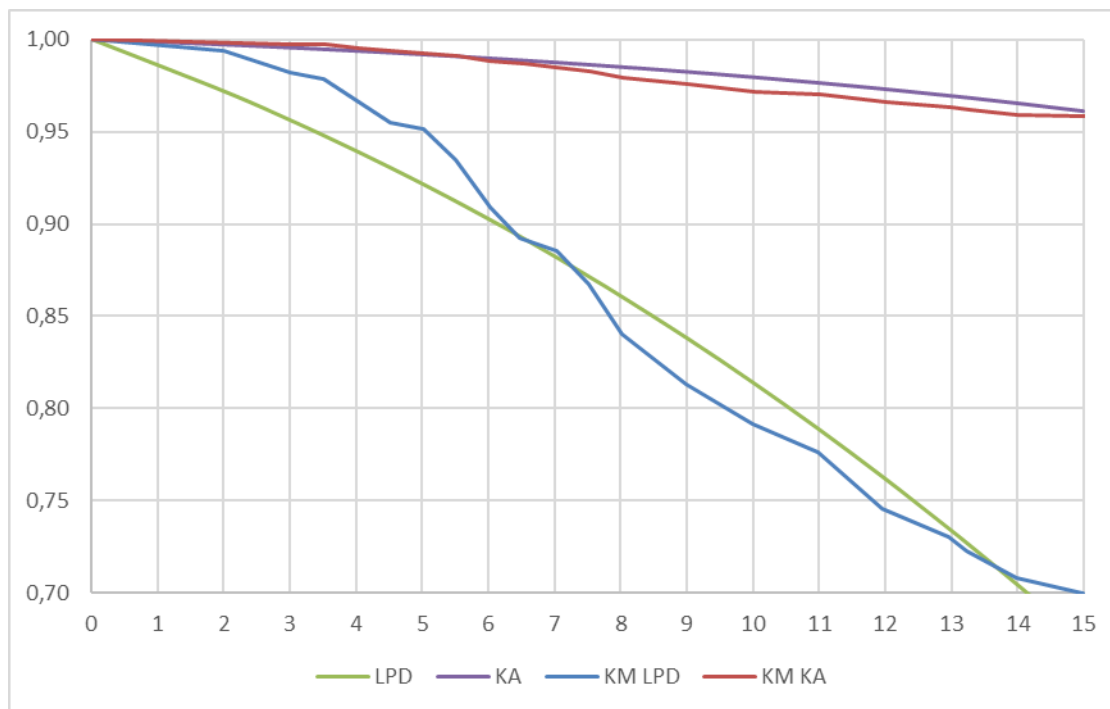
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

Warto zauważyć, iż dwa rozważane w analizie dopasowania funkcji parametrycznych: Logarytmiczno-normalna oraz Wykładnicza dają zupełnie nierealne wyniki w dłuższym horyzoncie czasowym analizy. W związku z powyższym zostały one odrzucone. Interpretacja geometryczna dopasowania tych rozkładów została szczerzej przedstawiona w rozdziale walidacji rozdział 12.1. Rozkład Weibulla (mimo również odstającego wyniku w dłuższym horyzoncie analizy) przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Rozkład Gompertza, który okazał się być najlepszym dopasowaniem uwzględniono w analizie podstawowej (wiarygodna ekstrapolacja w długim okresie). Parametry rozkładu dopasowano dodatkowo w programie R uzyskując również odchylenia oszacowanych parametrów. Metoda dopasowania parametrów przy pomocy Solvera w programie MS Excel oraz przy pomocy programu R dała taki sam błąd dopasowania krzywych. W analizie podstawowej uwzględniono parametry rozkładu Gompertza uzyskane z programu R, natomiast w analizie wrażliwości przetestowano parametry uzyskane Solverem w programie MS Excel.

Dopasowaną funkcję parametryczną czasu przeżycia wolnego od progresji PChN do danych empirycznych, uwzględnioną w analizie podstawowej przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 5.

Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia bez progresji PChN w okresie 15 miesięcy



Dopasowana dla CKD 4+ funkcja parametryczna (Gompertza) wyraża się następującym wzorem:

$$\exp(-\theta(e^{b \cdot x} - 1))$$

gdzie:

θ – parametr kształtu;

b – parametr skali.

Jak wspomniano wcześniej, pierwszorzędowy punkt końcowy z badania *Garneata 2016* jest złożony, definiowany jako konieczność rozpoczęcia RRT lub >50% redukcja początkowego wyniku eGFR. Powyżej 50% redukcja początkowego wyniku eGFR nie została uwzględniona w modelowaniu ekonomicznym, ponieważ nie wiąże się z natychmiastowymi implikacjami praktycznymi. Aby to uwzględnić zastosowano współczynnik korygujący dla proporcji zdarzeń eGFR w odniesieniu do wszystkich zdarzeń uwzględnionych na krzywej KM (proporcja RRT: 91,7% w ramieniu VLPD+KA i 76,9% w LPD).

ZGON

Prawdopodobieństwo przejścia od dializy do śmierci zostało zamodelowane, aby odzwierciedlić 19,1% rocznej śmiertelności polskich pacjentów dializowanych [1]. W przypadku braku lokalnych danych dotyczących śmiertelności chorych w stanie CKD 4+ (brak dializ), odsetek chorych umierających w tym stanie został oszacowany poprzez odwrócenie opublikowanego współczynnika ryzyka zgonu pacjentów poddawanych hemodializie w porównaniu z pacjentami z przewlekłą chorobą nerek (HR zgon HD vs CKD: 2,6; HR zgon PD vs CKD: 1,7) [29].

6.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 6.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (Wytyczne AOTMiT) oraz NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [28]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

Jednakże w przeglądzie systematycznym (rozdział 16.2.5.) nie odnaleziono pełnego zestawu wartości EQ-5D pasujących bezpośrednio do stanów modelu. Ostatecznie w analizie jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie metaanalizy *Wyld 2012* [43]. Wartości wskaźników jakości życia w tej publikacji oszacowano na podstawie kwestionariusza TTO i odpowiadały one stanom rozważanym w niniejszej analizie. W publikacji *Wyld 2012* przeprowadzono przegląd systematyczny publikacji opisujących jakość życia pacjentów powyżej stopnia G3 – przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego, w trakcie leczenia nerkozastępczego (hemodializa, dializa otrzewnowa, przeszczep nerki), lub objętych wspomagającą terapią nie-dializacyjną (leczenie zachowawcze). Jest to metaanaliza

mająca na celu ustalenie łącznej użyteczności opartej na jakości życia chorych w późnych stadiach PChN. Wszyscy pacjenci ukończyli 18 r.ż. Dane z innych odnalezionych w przeglądzie systematycznym publikacji, które odpowiadały większości stanom rozważanym w modelu testowano w ramach analizy wrażliwości.

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące jakości życia uwzględnione w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.

Tabela 3
Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej i w analizie wrażliwości

Stan	Analiza podstawowa (CI 95%)	Analiza wrażliwości-wariant 1 (SD)	Analiza wrażliwości-wariant 2 (SD)
CKD 4+	0,79 (0,70-0,89)	0,74 (0,10)	0,85 (0,24)
Hemodializa	0,69 (0,59-0,80)	0,67 (0,11)	0,72 (0,37)
CAPD	0,72 (0,60-0,85)		
APD	0,80 (0,69-0,91)		
Źródło	Wyld 2012	Sekercioglu 2017	Gorodetskaya 2005

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

6.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu około 18 letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowaną krzywą OS w modelu. Oceniono, że krzywe przeżycia dla rozpatrywanych technologii są wygasające dla długości projekcji bliskiej 213 cyklom. Przyjęto więc czas modelowania równy 213 cyklom, co przekłada się na 17,75-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni).

Wobec powyższego przyjęcie horyzontu czasowego równego około 18 lat i przyjęcie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

Dodatkowo przyjęcie horyzontu czasowego analizy równego 10 lat zostało przyjęte na podstawie odnalezionych w przeglądzie systematycznym publikacji *You 2015* [44] oraz *You 2014* [45].

Wnioskodawca nie odnalazł żadnych znaczących wytycznych (Polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne ponieważ nie pozwala ono na wskazanie współmiernych wyników zdrowotnych i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii.

Należy przyjąć, że badania kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [32, 14].

Konkludując nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach, a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Chociaż terapia chorego najczęściej kończy się w okresie progresji (tu przestajemy naliczać koszt terapii podstawowej) to jednak opóźnienie tej progresji względem komparatora będzie miało istotny wpływ na dalszy przebieg procesu terapeutycznego i stan kliniczny chorego (wszystkie kolejne zdarzenia zostaną odsunięte w czasie). Zatem po zakończeniu leczenia efekt dodatkowy już nie występuje, ale efekt zdrowotny uzyskany w trakcie leczenia nie może

zostać zniwelowany i odjęty. Dla skuteczniejszej terapii (dłuższy okres odpowiedzi a więc i podawania leku) utrzymującym się efektem terapeutycznym pomimo progresji choroby jest np. wydłużone przeżycie. Jeżeli chory później progresuje to i później umiera (w badaniu klinicznym wykazano przewagę w zakresie progresji PChN wnioskowanej technologii względem komparatora).

Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnym) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnym, aby należyście uwzględnić powyżej opisywany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych i współmiernych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należyście interpretowane. Wobec powyższego w analizie wrażliwości minimalna testowana długość horyzontu czasowego wyniosła 5 lat.

6.5. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [3].

7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się chorego do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*), w analizie z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty kwalifikacji do *Programu lekowego*;
- ⊕ koszty diagnostyki i monitorowania;
- ⊕ koszty leczenia nerkozastępczego;
- ⊕ koszty suplementacji.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 4.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 4.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Bezpieczeństwo stosowania porównywanej interwencji i komparatora jest porównywalne (rozdział 4.2.)

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z publikacji: *Myśliwiec 2011* [27], *Czyżewski 2014* [11], *Czekalski 2011* [10], *Analizy weryfikacyjnej AOTMiT – OT-4351-28/2015* [2], opracowanie *Hemodializa AOTMiT-WT-553-20/2015* [1].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [46, 47, 48, 30]. Cenę jednostkową KA uzyskano od Zamawiającego [13].

7.1. Koszt leków

7.1.1. Dawkowanie leków

KETOANALOG AMINOKWASÓW

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Ketosteril®* określono, że chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek stosują wnioskowany lek w dawce 4-8 tabletek 3 razy dziennie (średnio $3 \cdot 6 = 18$ tabletek dziennie) [7]. Zbliżona dawka była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. W większości badań klinicznych dawkowanie wynosiło 1 tabletkę/5 kg masy ciała/ dobę. Z raportu *Waga i nadwaga Polaków* [18] zaczerpnięto średnią masę ciała populacji w wieku 51-60 lat (zgodnej ze średnim wiekiem pacjentów włączonych do badań klinicznych) wynoszącą 74,81 kg i na tej podstawie skalkulowano przybliżone zużycie produktu Ketosteril® w badaniach klinicznych. Oszacowano, iż średnio pacjenci przyjmowali 15 tabletek (74,81 kg/5 kg) na dobę, co uwzględniono w analizie wrażliwości. W analizie wrażliwości uwzględniono również minimalną dawkę dobową (12 tabletek na dobę) oraz maksymalną dobową dawkę wnioskowanej technologii medycznej (24 tabletki na dobę). Uwzględnione w analizie dawkowanie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja	Dobowa dawka leku (tabletki)	Dawkowanie leku w cyklu (tabletki)
KA (analiza podstawowa)	18	547
KA (analiza wrażliwości – wariant alternatywny)	15	456
KA (analiza wrażliwości – wariant minimalny)	12	365
KA (analiza wrażliwości – wariant maksymalny)	24	730

7.1.2. Ceny leków

KETOANALOG AMINOKWASÓW

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w nowej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.3.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

7.2. Koszty podania i przepisania leku

Wnioskowana interwencja zgodnie z ChPL stosowana jest w formie doustnej (tabletki) [7]. W związku z tym przyjęto, iż koszt podania leku będzie zerowy. Założono, iż przepisanie leku realizowane będzie w ramach monitorowania leczenia chorego.

7.3. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Schemat monitorowania terapii z zastosowaniem ketoanalogów aminokwasów opracowano na podstawie opisu wnioskowanego *Programu lekowego*. W czasie terapii należy przeprowadzić następujące badania monitorujące leczenie oraz konsultacje:

- ⊕ badania wykonywane co 30 dni:
 - ⊗ obliczenie nPCR lub ilości wydalanego azotu mocznika – w przypadku gdy nPCR jest większy lub równych 0,64 g/kg m.c./24h (lub wydalanie mocznika jest większe niż przy kwalifikacji) wykonuje się pomiar stężenia albumin w surowicy ;
 - ⊗ pomiar stężenia wapnia w surowicy;
 - ⊗ pomiar stężenia fosforanów w surowicy;
 - ⊗ pomiar masy ciała;
 - ⊗ ocena stopnia niedożywienia według skali SGA;
 - ⊕ konsultacje wykonywane co 30 dni:
 - ⊗ konsultacja nefrologiczna;
 - ⊗ w ramach indywidualnego nadzoru nad dietą pacjenta konsultacja z dietetykiem odnośnie właściwego stosowania przez pacjenta wymaganej diety;
 - ⊕ badania wykonywane co 90 dni:
 - ⊗ oznaczenie GFR z zastosowaniem wzoru MDRD;
 - ⊗ uwzględnienie obecności obrzęków w ocenie masy ciała;
 - ⊗ pomiar zasobu zasad;
 - ⊗ pomiar stężenia albumin;
 - ⊕ po roku leczenia ketoanalogami aminokwasów wykonuje się ocenę hamowania progresji spadku eGFR.
-

W przypadku programów lekowych koszty badań diagnostycznych realizowanych w danym programie rozlicza się ryczałtem. W analizie przyjęto, że monitorowanie leczenia ketoanalogami aminokwasów będzie finansowane w ramach nowego świadczenia: diagnostyki w programie leczenia chorób nerek ketoanalogami aminokwasów. Wycenę punktową nowego świadczenia oszacowano zakładając, że pacjent w ciągu roku odbędzie 12 wizyt specjalistycznych 2-go typu (konieczność wykazania co najmniej 3 badań z listy W1) oraz 12 wizyt specjalistycznych 1-go typu (w związku z tym, iż w ramach monitorowania w *Programie lekowym* wymagane będą comiesięczne konsultacje nefrologiczne oraz dietetyczne).

Chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek stosujący dietę niskobiałkową powinni kontrolować stan odżywiania. Ponadto w trakcie terapii konieczne jest również monitorowanie czynności nerek oraz stężeń wapnia i fosforu w osoczu. W analizie przyjęto, iż jednakowe badania są wykonywane w chorych przyjmujących ketoanalogi aminokwasów w połączeniu z dietą niskobiałkową oraz u chorych stosujących wyłącznie dietę niskobiałkową. Koszt monitorowania terapii z zastosowaniem diety nieskobiałkowej oszacowano przyjmując, że wykonywane badania będą rozliczane jako wizyta specjalistyczna 2-go typu (konieczność wykazania co najmniej 3 badań z listy W1) 12 razy w roku.

Na podstawie Zarządzenia Nr. 64/2018/DSOZ koszt *Świadczenia specjalistyczne 2-go typu* wynosi 65 PLN, natomiast koszt *Świadczenia specjalistyczne 1-go typu* 33 PLN. W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione koszty monitorowania w ramieniu wnioskowanej technologii oraz w ramieniu komparatora.

Tabela 8.
Koszty monitorowania

Ramię	Koszt monitorowania w cyklu (PLN)	Koszt roczny (PLN)
VLPD+KA	98	1 176
LPD	65	780

Po progresji choroby i po przejściu na dializoterapię koszt monitorowania nie jest różniący i nie był naliczany dla chorych w tym stanie. Chorzy dializowani są bowiem kilka razy w tygodniu.

7.4. Koszty kwalifikacji do *Programu lekowego*

Koszt kwalifikacji do *Programu lekowego* oszacowano biorąc pod uwagę badania wykonywane przy kwalifikacji określone we wnioskowanym *Programie lekowym*:

- ⊕ oznaczenie nPCR i określenie poziomu wydalania mocznika;
- ⊕ oznaczenie klirensu kreatyniny;
- ⊕ oznaczenie GFR z zastosowaniem wzoru MDRD;
- ⊕ pomiar stężenia albuminy w surowicy;
- ⊕ pomiar stężenia wapnia w surowicy;
- ⊕ pomiar stężenia fosforanów w surowicy;
- ⊕ pomiar masy ciała;
- ⊕ cena stopnia odżywienia według skali SGA.

Wycenę kosztu kwalifikacji do *Programu lekowego* oszacowano na poziomie kosztu świadczenia „*Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*”. Koszt świadczenia zgodnie z aktualnym Zarządzeniem Nr 98/2018/DGL [48] wynosi 108,16 PLN (koszt jednorazowy).

7.5. Koszty leczenia nerkozastępczego

Leczenie wnioskowaną technologią u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek należy przerwać, jeżeli zostaje rozpoczęte u chorego leczenie nerkozastępcze [10]. Leczenie nerkozastępcze obejmuje dializoterapię (hemodializę lub dializę otrzewnową) oraz przeszczep nerki. Przy założeniu, że czas od dializoterapii do przeszczepu nerki nie różni się u chorych poddawanych uprzednio diecie niskobiałkowej oraz u chorych poddawanych diecie niskobiałkowej wspomaganą wnioskowaną technologią, przyjęto, iż koszt przeszczepu jest kosztem nieróżniącym, co jest założeniem konserwatywnym. W analizie oszacowano zatem jedynie koszty dializoterapii (hemodializy oraz dializy otrzewnowej).

W tabeli poniżej przedstawiono jednostkowy koszt hemodializy i dializy otrzewnowej.

Tabela 9.
Koszty hemodializy i dializy otrzewnowej

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa świadczenia (PLN)
Hemodializoterapia	5.10.00.0000091	397,99

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa świadczenia (PLN)
Dializa otrzewnowa	5.10.00.0000051	221,71

Hemodializa jest najczęściej stosowaną metodą leczenia nerkozastępczego. Klasyczna hemodializa jest wykonywana w stacjach dializ trzy razy w tygodniu co drugi dzień i trwa 4-5 godzin [27]. Przeprowadzenie dializy otrzewnowej wymaga założenia choremu na stałe cewnika w jamie brzusznej, przez który podawany jest płyn dializacyjny. Na podstawie danych z publikacji Czyżewski 2014 [11] oszacowano, że 90% chorych stosuje hemodializę, 6,8% ciągłą ambulatoryjną dializę otrzewnową oraz 3,2% chorych automatyczną dializę otrzewnową. Powyższe dane zostały uwzględnione w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości przetestowano dodatkowo, iż 94,6% stosuje hemodializę i 5,6% dializę otrzewnową [1] oraz 92,73% hemodializę i 7,27% dializę otrzewnową [2]. Uwzględniono, iż hemodializa jest wykonywana 3 razy w tygodniu, a dializa otrzewnowa codziennie. W analizie wrażliwości przetestowano częstość hemodializy 4 razy w tygodniu oraz przetestowano koszt jednostkowy hemodializy jako świadczenia wykonywanego w trybie ambulatoryjnym z zapewnieniem 24-godzinnej dyżuru oraz z dostępem do oddziału nefrologii lub o profilu nefrologicznym (koszt 440,97 PLN).

W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie podstawowej koszty dializoterapii.

Tabela 10.
Koszty leczenia nerkozastępczego (dializoterapia)

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa świadczenia	Liczba świadczeń/tyg	Odsetek pacjentów kierowanych na terapię	Koszt roczny (PLN)	Średni roczny koszt dializoterapii (PLN)	Średni koszt dializoterapii w cyklu (PLN)
Hemodializoterapia (5.10.00.0000091)	397,99	3	90,00%	62 299,65	64 167,64	5 347,30
Dializa otrzewnowa (5.10.00.0000051)	221,71	7	10,00%	80 979,58		

7.6. Koszty suplementacji

Suplementacja wodorowęglanu sodu, witaminy D, wapnia, kwasu foliowego, fosforanów, żelaza itp., która wymagana jest u chorych z PChN, pokrywana jest w Polsce przez chorego. Koszty te uwzględnione są zatem jedynie w perspektywie wspólnej. W analizie uwzględnione zostały jedynie te suplementy, dla których wykazana została istotna statystycznie różnica w odsetku chorych stosujących te suplementy bądź dawkowaniu między wnioskowaną

technologią a komparatorem. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione suplementy wraz z dawkowaniem, cenami leków oraz zużyciem w poszczególnych ramionach.

Tabela 11.
Koszty suplementacji

Suplement	Zawartość	Cena opakowania (PLN)	Dawkowanie	% zużycia	Źródło
Witamina D	D3 60 tabletek	9,99	1 tab./dobę	22% w ramieniu KA, 54% w ramieniu LPD, p<0,01	Apteka - Gemini 2018 [5], <i>Garneata</i> 2016 [20]
Węglan wapnia	Calperos 1000, 30 tabletek	16,99	6,3 g/dobę w ramieniu KA, 6,9 g/dobę w ramieniu LPD, p<0,01	50% (brak statystycznych różnic)	Apteka Doz 2018 [4], <i>Garneata</i> 2016 [20]
Wodorowęglan sodu	ALKALA T 100 tabletek 1 g	47,95	2,2 g/dobę w ramieniu KA, 3,2 g/dobę w ramieniu LPD*, p=0,03	29% w ramieniu KA, 51% w ramieniu LPD, p<0,01	Apteka - Zawiszy 2018 [6], <i>Garneata</i> 2016 [20]

W tabeli poniżej zestawiono koszty suplementacji uwzględnione w ramieniu technologii wnioskowanej oraz w ramieniu komparatora.

Tabela 12.
Koszty suplementacji w cyklu w ramieniu wnioskowanej technologii i w ramieniu komparatora

Technologia medyczna	Koszt w cyklu (PLN)
VLPD+KA	64,72
LPD	86,02

Procedury dializacyjne związane są również z kosztami związanymi z:

- ⊕ Leczeniem powikłań np. hipotonii, skurczy mięśni, swędzenia skóry, zawrotów głowy, bólu głowy;
- ⊕ Powikłań między dializacyjnych: przyrost masy ciała, silne pragnienie, trwałe zmęczenie;
- ⊕ Lekami pomocniczymi (np.. heparyna, EPO (erytropoetyna)).

Większość powyżej wymienionych komplikacji można uniknąć za pomocą odpowiednich środków zapobiegawczych, bądź też część z nich może być rozliczana w ramach dializ [24]. Wobec powyższego w analizie nie szacowano dodatkowo tych kosztów.

8. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	dożywotni	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu	1 miesiąc	Założenie
Dawka dobowa	18 tabl./dobę	ChPL [7], <i>Gameata 2016</i> [20]
Częstość występowania dializy otrzewnowej/ hemodializy	10%/90%	Czyżewski 2014 [11]
Koszt leczenia nerkozastępczego	Tabela 10	Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ [46]
Koszt monitorowania w cyklu	Tabela 8	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ [47]
Koszt kwalifikacji do programu	108,16 PLN	Zarządzenie Nr 98/2018/DGL [48]
Koszt suplementacji	Tabela 12	Apteka-Gemini 2018 [5], Apteka Doz 2018 [4], Apteka-Zawiszy 2018 [6], <i>Gameata 2016</i> [20]
Jakość życia	Tabela 3	<i>Wyld 2012</i> [43]
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	<i>AOTMiT</i> [3]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	<i>AOTMiT</i> [3]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[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]

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej i wariantu bez RSS jest analogiczne.

Na etapie konsultacji projektu programu lekowego w Ministerstwie Zdrowia eksperci kliniczni zaproponowali zmiany w kryteriach kwalifikacji i kontynuacji terapii. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych kwalifikacja do terapii została poszerzona o stadium III i finalnie obejmuje chorych w stadium III-V. Jak wskazano w uzasadnieniu przedstawionym w rozdziale 4. oraz rozdziale 6., rozszerzenie populacji docelowej nie wpływa na wnioski w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz nie ma wpływu na metodykę modelowania wyników zdrowotnych i kosztów *Analizy ekonomicznej*. W związku z powyższymi założeniami zaprezentowane w niniejszym rozdziale wyniki opłacalności dla populacji w stadium IV-V są również adekwatne dla populacji w stadium III-V.

Należy również podkreślić, że w Analizie wrażliwości (rozdział 10.1.) testowano alternatywne wartości wszelkich istotnych parametrów i scenariuszy z zakresu względnej skuteczności terapii (HR dla progresji) oraz tempa progresji choroby (odsetek chorych kierowanych na hemodializę, jakość życia, dopasowanie krzywych rozkładu do danych KM, kalkulacja złożonego punktu końcowego). Przyjęto, że ewentualne nieznaczne różnice charakterystyki chorych w stadium III-V względem chorych w stadium IV-V zostały uchwycone w wynikach analizy wrażliwości.

9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych oraz wyniku zdrowotnego (QALY) został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

Tabela 20.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną w wariancie z RSS

Tabela 21.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną w wariancie bez RSS

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

10.1. Analiza wartości skrajnych

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne sposoby wyznaczania krzywych progresji PChN.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych	Zgodnie z <i>Wytycznymi AOTMiT</i> przetestowano stopę dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych równą 0%	<i>Wytyczne AOTMiT</i> [3]
Częstotliwość hemodializy	alter	4	Przetestowano zwiększenie częstości zalecanych dializ	Założenie
Odsetek chorych kierowanych na hemodializę	alter	94,6%	Przetestowano wartości z alternatywnego źródła	AOTMiT Hemodializa [1]
	alter	92,7%	Przetestowano wartości z alternatywnego źródła	AOTMiT AWA [2]
Koszt jednostkowy hemodializy	alter	440,97	Przetestowano koszt świadczenia wykonywanego w trybie ambulatoryjnym z zapewnieniem 24-godzinnej dyżuru oraz z dostępem do oddziału nefrologii lub o profilu nefrologicznym	Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ [46]
Dawkowanie Ketosterilu	min	12	Przetestowano minimalną liczbę tabletek stosowanych na dobę zgodnie z ChPL	ChPL [7]
	max	24	Przetestowano minimalną liczbę tabletek stosowanych na dobę zgodnie z ChPL	ChPL [7]
	alter	15	Przetestowano alternatywną wartość zbliżoną do liczby tabletek stosowanych na dobę w badaniu <i>Garneata 2016</i>	<i>Garneata 2016</i> [20]
Jakość życia	alter	<i>Gorodetskaya 2005</i>	Przetestowano wartości użyteczności z alternatywnej publikacji	<i>Gorodetskaya 2005</i> [21]
	alter	<i>Sekercioglu 2017</i>	Przetestowano wartości użyteczności z alternatywnej publikacji	<i>Sekercioglu 2017</i> [36]
	min	0,05	Przetestowano granice przedziału ufności	<i>Garneata 2016</i> [20]

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
HR progresja PChN KA vs LPD	max	0,2	Przetestowano granice przedziału ufności	<i>Garneata 2016</i> [20]
Horyzont czasowy	alter	5	Przetestowano 5 letni horyzont czasowy, w celu pokazania wyniku ICUR w możliwie krótkim horyzoncie czasowym	Założono, że jest to minimalny horyzont czasowy pozwalający na wygenerowanie współmiernego wyniku zdrowotnego do nakładu na terapię KA, w którym ujawniają się różnice w odsetku chorych dializowanych
	alter	10	Przetestowano horyzont czasowy wskazywany w odnalezionych analizach ekonomicznych	<i>You 2015</i> [44] oraz <i>You 2014</i> [45]
Dopasowanie krzywej rozkładu do danych KM	alter	Dopasowanie danych KM dla krzywej KA	Jest to jedyna alternatywna opcja modelowania i dlatego ją wybrano. W analizie podstawowej wykorzystano dopasowanie dla krzywej LPD, która jest bardziej dojrzała (co daje możliwość uzyskania lepszego dopasowania i predykcji).	Dane od Zamawiającego [13]
Rozkład krzywej przeżycia bez dializy	alter	Weibull	Przetestowano dopasowanie krzywej parametrycznej Weibulla, uzasadnienie wskazano w rozdziale 6.2.	Dane od Zamawiającego [13]
Dopasowanie parametrów rozkładu Gompertza	alter	solver	Przetestowano parametry rozkładu oszacowane przy użyciu funkcji solver w programie Excel	Dane od Zamawiającego [13]
HR zgon HD vs CKD	min	2,30	Przetestowano granice przedziału ufności	<i>Neovius 2013</i> [29]
	max	2,90	Przetestowano granice przedziału ufności	<i>Neovius 2013</i> [29]
HR zgon PD vs CKD	min	1,40	Przetestowano granice przedziału ufności	<i>Neovius 2013</i> [29]

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
	max	2,10	Przetestowano granice przedziału ufności	<i>Neovius 2013 [29]</i>
Suplementacja	alter	wariant aw	Przetestowano koszt suplementów oszacowany jako średni koszt wyznaczony na podstawie kosztów stosowania więcej niż jednego produktu dostępnego na rynku. Uwzględniono również koszt preparatu Juvit D3, krople dosutne, roztwór 2000 j.m./ml refundowanego w leczeniu pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w ramach wskazania off-label	<i>Obwieszczenie MZ; Strony internetowe aptek (zamieszczone w kalkulatorze, który jest integralną częścią raportu)</i>
Dane do złożonego punktu końcowego	alter	wariant aw 1	Przetestowano warianty, w których stosunek zdarzeń dotyczących konieczności dializoterapii i wszystkich zdarzeń w obrębie złożonego punktu końcowego wyznaczony został na podstawie nieskorygowanych odsetków pacjentów (u których wystąpiły poszczególne zdarzenia), które zostały przedstawione w <i>Analizie klinicznej</i> . Uwzględniono dwa warianty wartości parametrów z uwagi na to, iż w publikacji <i>Garneata 2016</i> w jednym miejscu przedstawiono, iż 22 (21,4%) chorych w ramieniu komparatora (w okresie obserwacji 15 miesięcy) ma konieczność rozpoczęcia RRT (wariant 1), natomiast w innym miejscu w publikacji <i>Garneata 2016</i> przedstawiona jest liczba chorych równa 30 (29,1%). Wyjaśnienie przyczyn rozbieżności jest utrudnione. W związku z powyższym przedstawiono dwa warianty wartości parametrów.	<i>Analiza kliniczna</i>
Dane do złożonego punktu końcowego	alter	wariant aw 2		

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Prawdopodobieństwo zgonu dializowanych	min	0,14	Przetestowano dostosowane prawdopodobieństwo zgonu dializowanych z rejestru <i>ERA-EDTA 2016</i> (strona 34, Tabela A.5.1)	<i>ERA-EDTA 2016</i> [17].

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji zebrano w poniższych tabelach.

Kategoria	Wariant	Parametr 1		Parametr 2		Parametr 3			Wartość	
		Wariant	Wartość	Wariant	Wartość	Wariant	Wartość	Wartość		
Wariant 1	Wariant 1	Wariant 1	Wartość 1	Wariant 1	Wartość 1	Wariant 1	Wartość 1	Wariant 1	Wartość 1	Wartość 1
Wariant 2	Wariant 2	Wariant 2	Wartość 2	Wariant 2	Wartość 2	Wariant 2	Wartość 2	Wariant 2	Wartość 2	Wartość 2
Wariant 3	Wariant 3	Wariant 3	Wartość 3	Wariant 3	Wartość 3	Wariant 3	Wartość 3	Wariant 3	Wartość 3	Wartość 3
Wariant 4	Wariant 4	Wariant 4	Wartość 4	Wariant 4	Wartość 4	Wariant 4	Wartość 4	Wariant 4	Wartość 4	Wartość 4
Wariant 5	Wariant 5	Wariant 5	Wartość 5	Wariant 5	Wartość 5	Wariant 5	Wartość 5	Wariant 5	Wartość 5	Wartość 5

Tabela 25.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania VLPD+KA vs LPD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie wspólnej, w wariancie z RSS

Kategoria	Wariant	Parametr 1		Parametr 2		Parametr 3			Wartość	
		Wariant	Wartość	Wariant	Wartość	Wariant	Wartość	Wartość		
Wariant 1	Wariant 1	Wariant 1	Wartość 1	Wariant 1	Wartość 1	Wariant 1	Wartość 1	Wariant 1	Wartość 1	Wartość 1

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

- ⊕ dawkovanie KA (w przypadku przyjęcia wartości maksymalnej liczby tabletek stosowanych na dobę: 24 tabl. ICUR wzrasta, ale nadal jego wartość znajduje się znacząco poniżej progu opłacalności);
- ⊕ HR progresja PChN KA vs LPD (w przypadku przyjęcia wartości maksymalnej HR równej 0,2 ICUR wzrasta, ale nadal jego wartość znajduje się znacząco poniżej progu opłacalności).

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana nie wpływa na zmianę wnioskowania – w każdym przypadku wnioskowana technologia jest opłacalna kosztowo, a nawet w niektórych wariantach okazuje się być technologią dominującą.

11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego w wariancie z uwzględnieniem RSS. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Parametry	Średnia	Odchylenie (SE)	Rozkład	Źródło
Częstotliwość HD	0,9	0,09	Normalny	SE= 10% średniej; brak specyficznych danych, ale trzy alternatywne wartości uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości zawierają się w tym zakresie

Parametry	Średnia	Odchylenie (SE)	Rozkład	Źródło
Częstotliwość CAPD	0,68	0,068	Normalny	SE= 10% średniej; brak specyficznych danych
Prawdopodobieństwo - Dializy >> Zgon	0,191	0,019	Normalny	SE= 10% średniej; brak specyficznych danych
HR zgon HD vs CKD	2,6	0,227	Log-normalny	95% CI <i>Nevious 2015</i> [29]
HR zgon PD vs CKD	1,7	0,397	Log-normalny	95% CI <i>Nevious 2015</i> [29]
Koszty				
Koszt monitorowania w ramieniu VLPD+KA	98	9,8	Normalny	SE= 10% średniej
Koszt monitorowania w ramieniu LPD	65	6,5	Normalny	SE= 10% średniej
Koszty suplementacji w ramieniu VLPD+KA	64,72	6,47	Normalny	SE= 10% średniej
Koszty suplementacji w ramieniu LPD	86,02	8,60	Normalny	SE= 10% średniej
Koszty dializ	5347,303	534,73	Normalny	SE= 10% średniej
Efektywność				
θ - gompertz	0,156	0,043	Dwuwymiarowy normalny	Dopasowanie krzywej do danych KM, 95%CI
b - gompertz	0,084	-0,014		
HR progresja PChN KA vs LPD	0,1	1,359	Log-normalny	95% CI <i>Garneata 2016</i> [20]
Proporcja RRT w ramieniu VLPD+KA*	0,917	0,092	Normalny	SE= 10% średniej; brak specyficznych danych
Proporcja RRT w ramieniu LPD*	0,769	0,077	Normalny	SE= 10% średniej; brak specyficznych danych
Użyteczność				
QoL CKD-4+	0,79	0,097	Normalny	95% CI <i>Wyld 2012</i> [43]
QoL HD	0,69	0,107	Normalny	
QoL CAPD	0,72	0,128	Normalny	
QoL APD	0,8	0,112	Normalny	

Współczynniki korygujące dla proporcji zdarzeń eGFR w odniesieniu do wszystkich zdarzeń uwzględnionych na krzywej KM

Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy użyciu rozkładu normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych

losowych ma rozkład normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora, w perspektywie płatnika publicznego, w wariancie z RSS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

	Wartość z analizy podstawowej	Wartość z analizy wrażliwości	Wartość z analizy wrażliwości (z RSS)
Koszt
ICUR

11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Na poniższym wykresie widać, że

terapia VLPD+KA przy niższych kosztach pozwala na osiągnięcie takich samych efektów zdrowotnych, jak terapia komparatorem.

Rysunek 6.



Rysunek 7.



12. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [3] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

12.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano również parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 29.).

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono 2 równania:

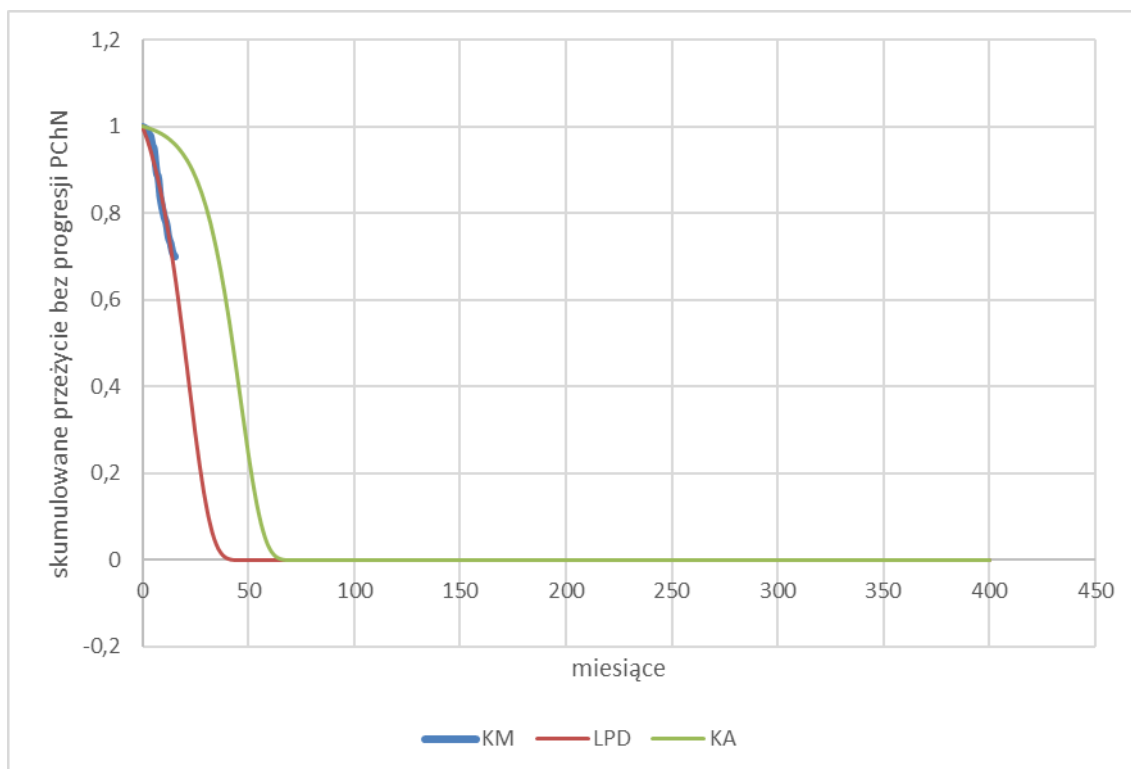
- ⊕ odsetek chorych w stanie „CKD 4+” + odsetek chorych w stanie „Dializa” + skumulowany odsetek zgonów = 1 w ramieniu VLPD+KA;
- ⊕ odsetek chorych w stanie „CKD 4+” + odsetek chorych w stanie „Dializa” + skumulowany odsetek zgonów = 1 w ramieniu LPD.

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

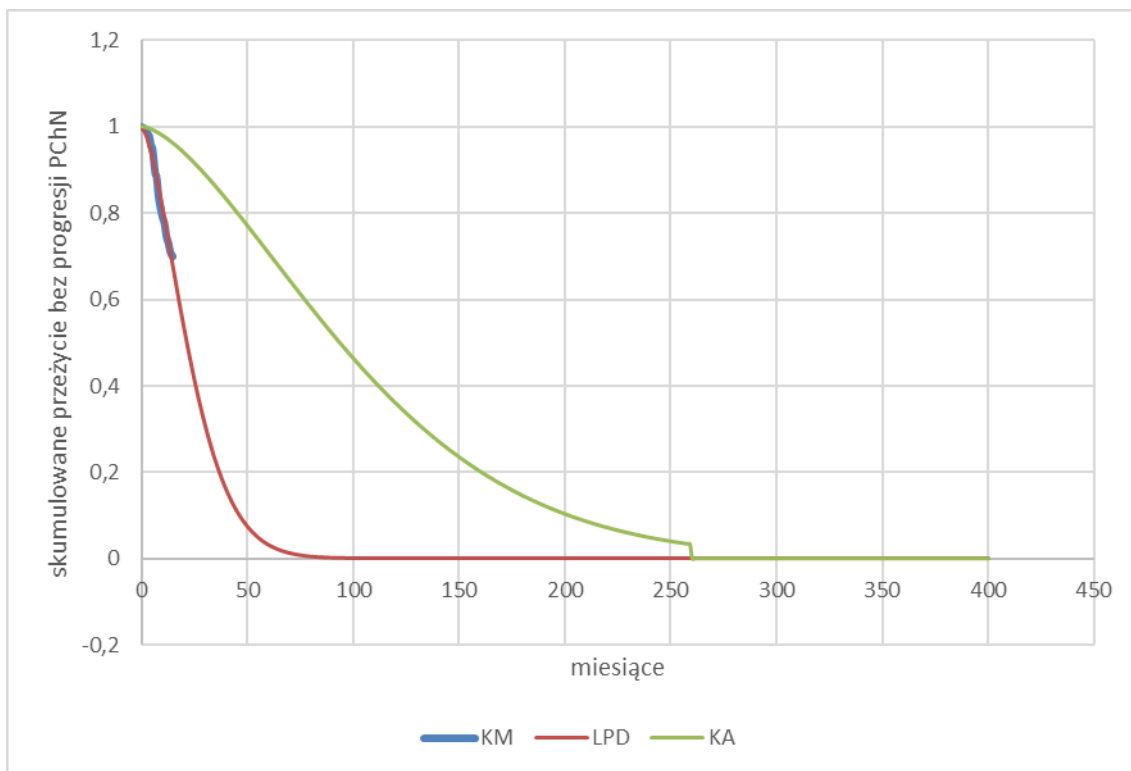
Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych progresji PChN do surowych danych KM oraz oceniono ich wyniki w dłuższym horyzoncie czasowym. Na poniższych rysunkach zestawiono dopasowane krzywe.

Rysunek 8.

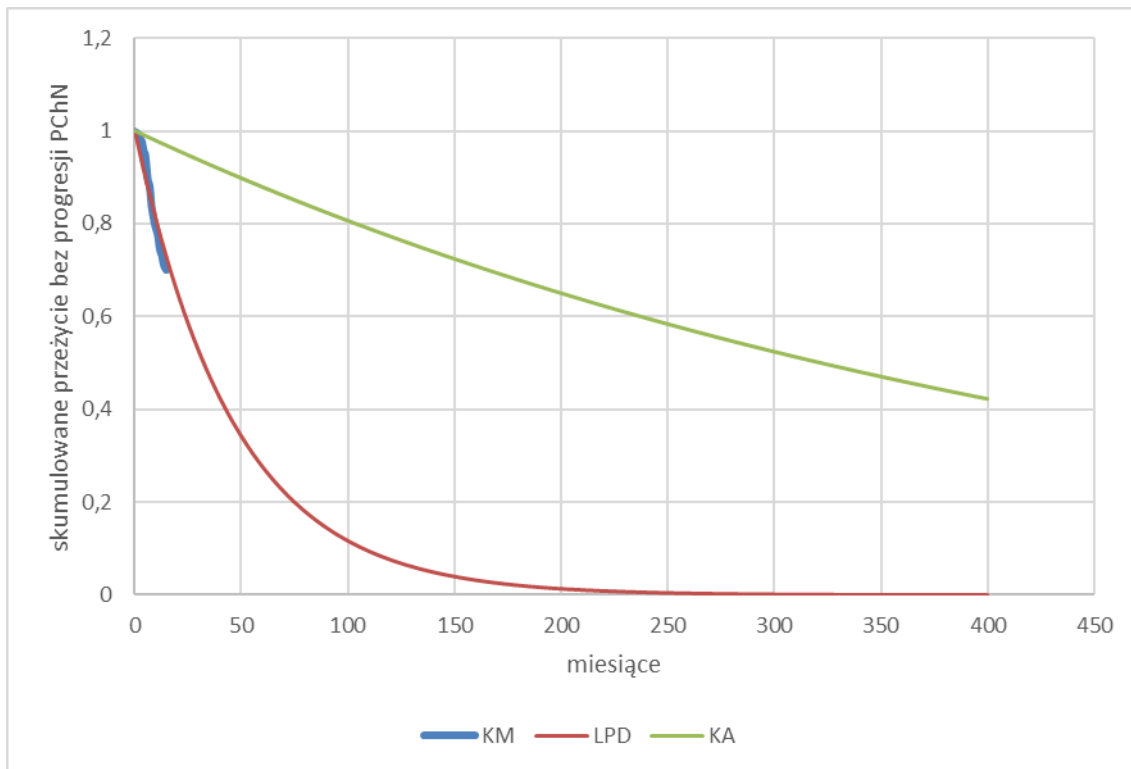
Zestawienie progresji PChN oszacowanej na podstawie danych Kaplana-Meiera dla ramienia LPD z dopasowanym w analizie podstawowej rozkładem parametrycznym Gomperta



Rysunek 9.
Zestawienie progresji PChN oszacowanej na podstawie danych Kaplana-Meiera dla ramienia LPD z dopasowanym rozkładem parametrycznym Weibulla (analiza wrażliwości)

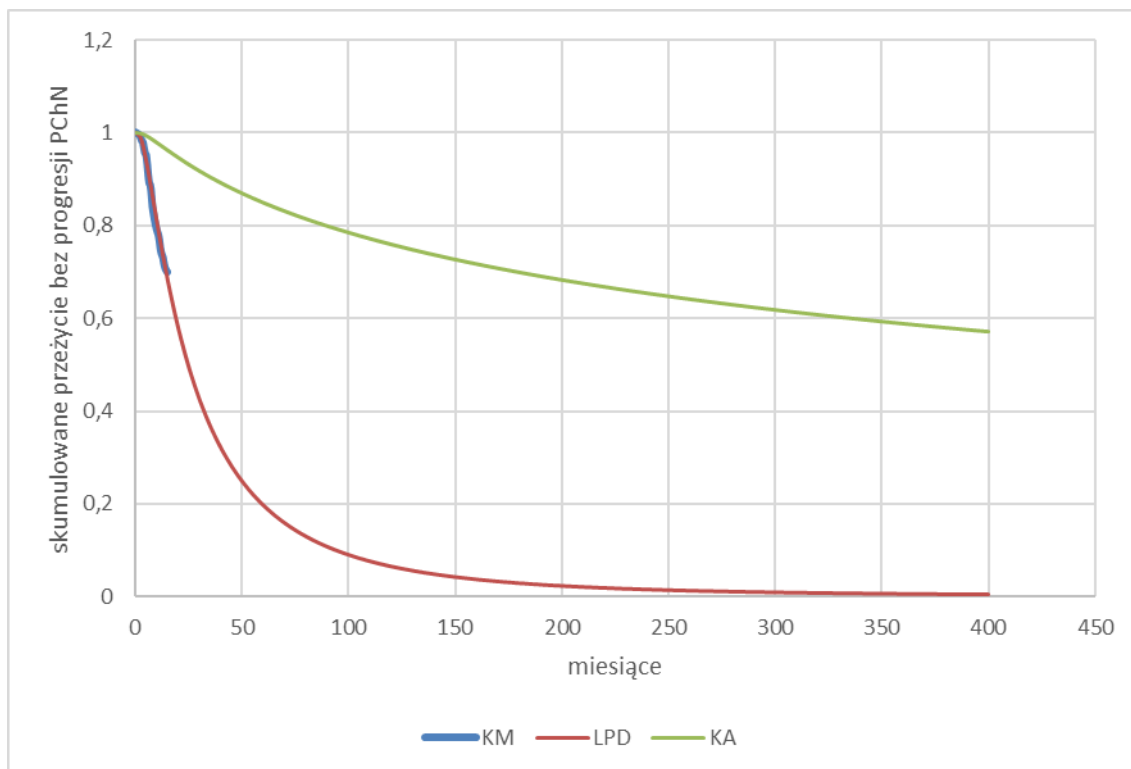


Rysunek 10.
Zestawienie progresji PChN oszacowanej na podstawie danych Kaplana-Meiera dla ramienia LPD z dopasowanym rozkładem parametrycznym Wykładniczym



Rysunek 11.

Zestawienie progresji PChN oszacowanej na podstawie danych Kaplana-Meiera dla ramienia LPD z dopasowanym rozkładem parametrycznym Log-normalnym



Analizując powyższe wykresy należy uznać, że krzywe parametryczne rozkładu Wykładniczego i Log-normalnego dopasowane do danych KM dają niewiarygodne wyniki w dłuższym horyzoncie czasowym. Nie zostały zatem uwzględnione i testowane w niniejszej analizie.

12.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono dwie analizy ekonomiczne: *You 2015* [44] oraz *You 2014* [45], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji KA vs LPD. Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 30.
Wyniki analizy z publikacji *You 2014*

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego		
	KA	LPD	Wynik inkrementalny
Koszty ogółem (PLN)	USD 548 191 (PLN 2 030 280)	USD 887 608 (PLN 3 287 345)	-339 417 (-1 257 065)
QALY	3,926	3,787	0,14
ICUR (PLN/QALY)	Technologia dominująca		

*wyniki w PLN przy kursie USD=3,7036 PLN [37]

Tabela 31.
Wyniki analizy z publikacji *You 2015*

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego		
	KA	LPD	Wynik inkrementalny
Koszty ogółem (PLN)	USD 564 637 (PLN 2 091 190)	USD 914 236 (PLN 3 385 964)	-349 599 (-1 294 775)
QALY	3,926	3,787	0,14
ICUR (PLN/QALY)	Technologia dominująca		

Przedstawiona w *You 2014* oraz *You 2015* analiza ekonomiczna została wykonana w 10-letnim horyzoncie czasowym.

Odnalezione analizy ekonomiczne potwierdzają zasadność modelowania kosztów i wyników zdrowotnych w długim horyzoncie czasowym.

12.3. Walidacja zewnętrzna

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.

13. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby

zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości. Przetestowano również długość horyzontu czasowego (w analizie wrażliwości uwzględniono 5 letnią i 10 letnią długość horyzontu czasowego). Rozkłady parametryczne dopasowano do danych KM dla ramienia LPD a następnie uwzględniając HR z badania *Garneata 2016* równy 0,1 wyznaczano krzywą dla ramienia VLPD+KA.

W analizie przyjęto, że monitorowanie leczenia ketoanalogami aminokwasów będzie finansowane w ramach nowego świadczenia: diagnostyki w programie leczenia chorób nerek ketoanalogami aminokwasów. Wycenę punktową nowego świadczenia oszacowano zakładając, że pacjent w ciągu roku odbędzie 12 wizyt specjalistycznych 2-go typu (konieczność wykazania co najmniej 3 badań z listy W1) oraz 12 wizyt specjalistycznych 1-go typu (w związku z tym, iż w ramach monitorowania w *Programie lekowym* wymagane będą comiesięczne konsultacje nefrologiczne oraz dietetyczne).

Większość powikłań występujących przy dializach można uniknąć za pomocą odpowiednich środków zapobiegawczych, bądź też część z nich oraz leczenie pomocnicze może być rozliczane w ramach dializ. W związku z powyższym w analizie nie szacowano dodatkowo tych kosztów.

W niniejszej analizie nie szacowano dodatkowo kosztów powikłań występujących przy dializach oraz leczenia pomocniczego w związku z tym, iż większość komplikacji można uniknąć za pomocą odpowiednich środków zapobiegawczych, bądź też część z nich może być rozliczana w ramach dializ.

W przeglądzie systematycznym do jakości życia nie odnaleziono pełnego zestawu wartości EQ-5D pasujących bezpośrednio do stanów modelu. W analizie jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie metaanalizy *Wyld 2012*. Wartości wskaźników jakości życia oszacowano na podstawie kwestionariusza TTO. Wszyscy pacjenci ukończyli 18 r.ż. Wartości użyteczności przedstawione w publikacji odpowiadały stanom rozważanym w niniejszej analizie.

Pierwszorzędowy punkt końcowy (progresja PChN) z badania *Garneata 2016* wykorzystany w niniejszej analizie był złożony (definiowany jako konieczność rozpoczęcia RRT lub >50% redukcja początkowego wyniku eGFR). Powyżej 50% redukcja początkowego wyniku eGFR nie została uwzględniona w modelowaniu ekonomicznym, ponieważ nie wiąże się

z natychmiastowymi implikacjami praktycznymi. Aby to uwzględnić zastosowano współczynnik korygujący dla proporcji zdarzeń eGFR w odniesieniu do wszystkich zdarzeń uwzględnionych na krzywej KM (proporcja RRT: 91,7% w ramieniu VLPD+KA i 76,9% w LPD).

Prawdopodobieństwo przejścia od dializy do śmierci zostało zamodelowane, aby odzwierciedlić 19,1% rocznej śmiertelności polskich pacjentów dializowanych. W przypadku braku lokalnych danych dotyczących śmiertelności chorych w stanie CKD 4+ (brak dializ), odsetek chorych umierających w tym stanie został oszacowany poprzez odwrócenie opublikowanego współczynnika ryzyka zgonu pacjentów poddawanych hemodializie w porównaniu z pacjentami z przewlekłą chorobą nerek (HR zgon HD vs CKD: 2,6; HR zgon PD vs CKD: 1,7).

W Analizie wrażliwości (rozdział 10.1.) testowano alternatywne wartości wszelkich istotnych parametrów i scenariuszy z zakresu względnej skuteczności terapii (HR dla progresji) oraz tempa progresji choroby (odsetek chorych kierowanych na hemodializę, jakość życia, dopasowanie krzywych rozkładu do danych KM, kalkulacja złożonego punktu końcowego). Przyjęto, że ewentualne nieznaczące różnice charakterystyki chorych w stadium III-V względem chorych w stadium IV-V zostały uchwyczone w wynikach analizy wrażliwości.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

Preparat Ketosteril® pozwala na obniżenie podaży białka w diecie nawet do 0,3 g/kg/dobę, dzięki czemu możliwe jest skuteczne wydłużenie czasu do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej bez ryzyka niedożywienia. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono więc, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Ketosteril® w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Jej zastosowanie związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują poprawę jakości życia i skuteczne spowolnienie progresji PChN. W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że stosowanie VLPD+KA zamiast LPD jest nieznacznie droższe, co wynika z dodatkowego kosztu leku w ramieniu VLPD+KA.

Biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność leczenia produktem Ketosteril® oraz fakt, iż leczenie VLPD+KA jest najskuteczniejszą metodą dostępną obecnie w terapii chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek, finansowanie Ketosteril® z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

W analizie wykazano, że wnioskowana technologia (VLPD) jest technologią opłacalną kosztowo względem komparatora (LPD).

Finansowanie Ketosteril® u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu choroby nerek. Ponadto, finansowanie Ketosteril® wpłynie na **spowolnienie progresji PChN, znacznie rzadszą konieczność rozpoczęcia kosztownego leczenia nerkozastępczego** w ciągu roku w porównaniu do LPD oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.1. W przeglądzie odnaleziono 2 analizy ekonomiczne. Obie z nich zostały opracowane przez tych samych autorów, zastosowana została w nich taka sama metodyka, różnią się natomiast otrzymanymi wynikami. W obu analizach dokonano oceny opłacalności stosowania KA i LPD: *You 2015* [44] oraz *You 2014* [45]. Oba badania przeprowadzono na Tajwanie na grupie chorych o współczynniku filtracji kłębuszkowej GFR równym 15-29 (ml/min/1,73 m²) stosujących LPD (0,6g/kg masy ciała). Model Markowa obejmował stadium 4 i 5 choroby oraz śmierć. Koszty całkowite zostały określone w 10-letnim horyzoncie czasowym. W pierwszej analizie inkrementalna prognozowana wartość QALY wyniosła średnio 0,16 (95% przedział: 0,14-0,18), a wielkość oszczędności uzyskana dzięki wczesnemu zastosowaniu ketoanalogów to kwota USD 349 599,00 (1 294 774,86 PLN). W przypadku drugiej analizy inkrementalna prognozowana wartość QALY była taka sama jak w pierwszej, tj. 0,16 (95% przedział: 0,14-0,18). Analizy różniły się od siebie natomiast wynikami kosztowymi. Oszczędność związana z wcześniejszym rozpoczęciem stosowania

ketoanalogów wyniosła w drugiej analizie USD 339 417,00 (1 257 064,80 PLN). Na podstawie wyników z obu analiz określono, iż wczesne zastosowanie ketoanalogów w skojarzeniu z dietą niskobiałkową u chorych z przewlekłą chorobą nerek można uznać za technologię dominującą oraz kosztowo efektywną strategię umożliwiającą uzyskanie dodatkowo wyższej liczby lat życia skorygowanych jego jakością na Tajwanie.

W odnalezionych analizach ekonomicznych podobnie jak w niniejszej analizie wykazano oszczędności w związku z rozpoczęciem stosowania KA oraz uzyskano wyższe efekty zdrowotne dla ramienia KA.

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

W przypadku porównania VLPD+KA vs LPD na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności ma:

- ⊕ dawkowanie Ketosterilu (w przypadku przyjęcia wartości maksymalnej liczby tabletek stosowanych na dobę: 24 tabl. wnioskowana technologia przestaje być dominująca, ale nadal wartość ICUR znajduje się znacząco poniżej progu opłacalności);
- ⊕ HR KA vs LPD (w przypadku przyjęcia wartości maksymalnej HR równej 0,2 wnioskowana technologia przestaje być dominująca, ale nadal wartość ICUR znajduje się znacząco poniżej progu opłacalności).

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana nie wpływa na zmianę wnioskowania – w każdym przypadku wnioskowana technologia jest dominująca.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

16. Załączniki

16.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [35], w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek;
- ⊕ **interwencja:** Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów);
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
 - ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
 - ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.
-

16.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 32.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

I			
I			
I			
I			
I			
I			
I			

Data ostatniego wyszukiwania: 4.09.2018

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz bazę *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 33.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

■		
■		■
■		■

Data ostatniego wyszukiwania: 4.09.2018

Tabela 34.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

■		
■		■
■		■

Data ostatniego wyszukiwania: 4.09.2018

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji w stosunku do zdefiniowanych komparatorów.

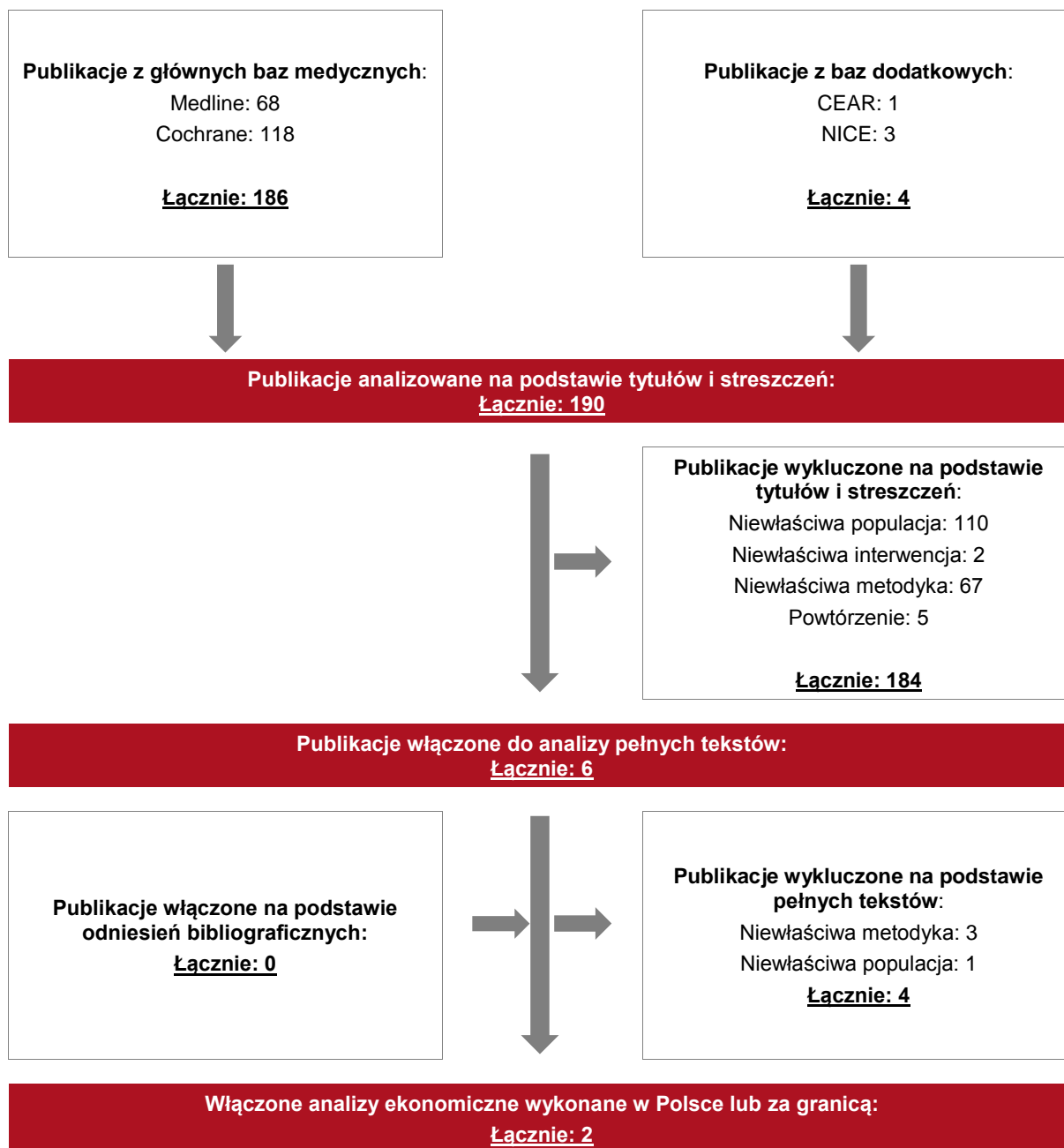
16.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. [REDACTED]

[REDACTED] Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.1.1. Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 12.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



16.1.4. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

W przeglądzie systematycznym włączono 2 analizy ekonomiczne. Obie z nich zostały opracowane przez tych samych autorów, zastosowana została w nich taka sama metodyka, różnią się natomiast otrzymanymi wynikami. W obu analizach dokonano oceny opłacalności stosowania KA i LPD: *You 2015* [44] oraz *You 2014* [45]. Oba badania przeprowadzono na Tajwanie na grupie chorych o współczynniku filtracji kłębuszkowej GFR równym 15-29 (ml/min/1,73 m²) stosujących LPD (0,6g/kg masy ciała). Uzyskano dostęp jedynie do abstraktów tych analiz ekonomicznych.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 15.).

16.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

16.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 35.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz do oceny jakości życia

█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█

Data ostatniego wyszukiwania: 5.09.2018

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

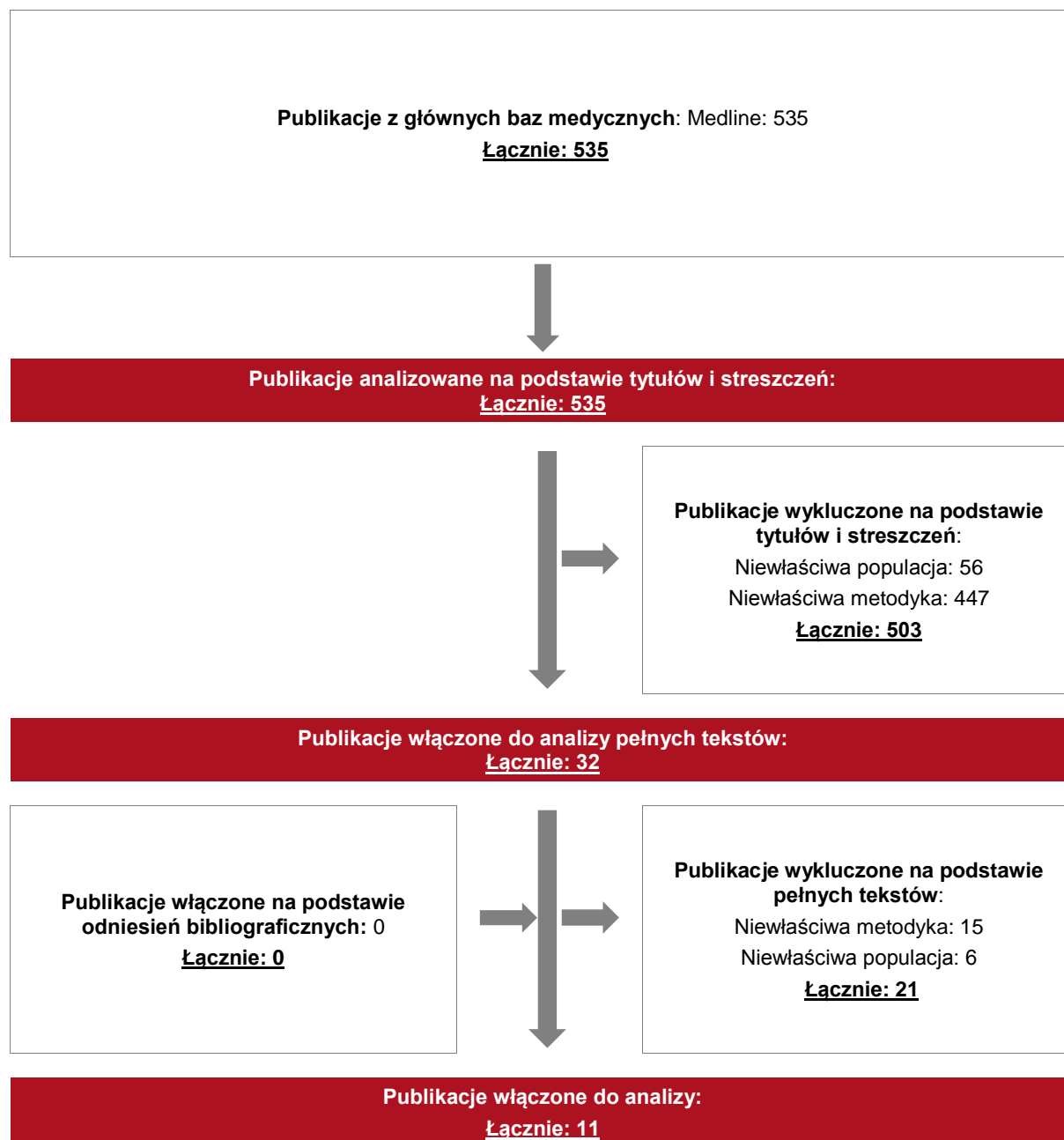
16.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. █

█ Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 13.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu



16.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 535 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 11 publikacji do oceny jakości życia chorych.

16.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 11 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Sekercioglu 2017* [36], *Chen 2017* [8], *Dale 2008* [12], *Gorodetskaya 2005* [21], *Jesky 2016* [22], *Kang 2015* [23], *Park 2015* [33], *Tajima 2010* [38], *Wee 2016* [42], *Wyld 2012* [43], *Zyoud 2016* [49]. Pozostałe publikacje nie zostały uwzględnione ze względu na niewłaściwą populację lub metodykę.

W publikacji *Chen 2017* [8] przedstawione zostały wyniki badania przeprowadzonego na grupie 253 hemodializowanych pacjentów oraz 103 pacjentów dializowanych otrzewnowo. Celem badania było porównanie jakości życia opartej na zdrowiu (HRQoL⁴) między chorymi będącymi w ostatnim stadium przewlekłej choroby nerek a populacją generalną Hongkongu. Jakość życia oparta na zdrowiu w grupie osób biorących udział w badaniu została oszacowana na podstawie wyników kwestionariusza SF-6D⁵ oraz subskal kwestionariusza KDQoL-36⁶. Szczegółowe wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 36

Wartości wynikowe kwestionariusza KDQoL-36 oraz SF-6D w poszczególnych grupach ujętych w publikacji *Chen 2017*

Subskale KDQoL-36	Ogółem pacjenci poddani hemodializie i dializie	Norma dla Hongkongu	Wartość p	Pacjenci hemodializowani (n = 253)	Pacjenci poddani dializie	Wartość p dla ANOVA	Zależności między istotnymi
-------------------	---	---------------------	-----------	------------------------------------	---------------------------	---------------------	-----------------------------

⁴ ang. Health-Related Quality of Life – jakość życia oparta na zdrowiu

⁵ ang. The Short Form-6 Dimensions – kwestionariusz SF-6D

⁶ ang. Kidney Disease and Quality of Life-36 – kwestionariusz KDQoL-36

	otrzewnowej (n = 344*)	(n = 344*)			otrzewnowej (n = 103)		statystycznie różnicami**
PCS***	38,43 ± 12,33	49,59 ± 10,15	<0,001	37,40 ± 12,60	40,27 ± 11,97	<0,001**	3 > 2 > 1
MCS***	50,65 ± 10,20	52,04 ± 9,64	0,067	50,99 ± 10,28	50,25 ± 9,96	0,200	n.d.
SF-6D	0,76 ± 0,11	0,85 ± 0,10	<0,001	0,76 ± 0,11	0,78 ± 0,11	<0,001**	3 > 1, 2

* Z 2853 respondentów w badaniu normy populacyjnej w Hongkongu tylko 344 pasowało do chorych z badania *Chen 2017* pod względem wieku oraz płci

** W celu określenia między którymi grupami zachodzą istotne statystycznie różnice wykorzystano test Tukeya ($p < 0,05$)

*** Subskale kwestionariusza KDQoL-36: PCS – Physical Component Summary (komponent fizyczny), MCS – Mental Component Summary (komponent umysłowy/psychiczny/mentalny)

**** Weryfikację tezy czy występuje istotna statystycznie różnica między 3 grupami ($p < 0,05$) dla poszczególnych kwestionariuszy oparto na jednoczynnikowej analizie wariancji: grupa 1 – pacjenci hemodializowani, grupa 2 – pacjenci poddani dializie otrzewnowej, grupa 3 – norma dla Hongkongu

Na podstawie zebranych wyników określono, iż fizyczna jakość życia oparta na zdrowiu weryfikowana na podstawie subskali kwestionariusza KDQoL-36, tj. skali PCS u chorych w ostatnim stadium przewlekłej choroby nerek była gorsza niż w normalnej populacji Hongkongu (38,43 vs 49,59). Natomiast jakość życia oparta na skali MCS była zbliżona w obu porównywanych populacjach (50,65 vs 52,04). W przypadku kwestionariusza SF-6D jakość życia w grupie osób reprezentujących normę populacyjną Hongkongu była lepsza zarówno od jakości życia chorych poddanych hemodializie jak i dializie otrzewnowej (0,85 vs 0,76), (0,85 vs 0,78).

Celem publikacji *Sekercioglu 2017* [36] było oszacowanie użyteczności zdrowia chorych z przewlekłą chorobą nerek z podziałem na 2 grupy: dializowanych oraz niedializowanych. Wszyscy uczestnicy badania wypełnili kwestionariusz SF-36QoL⁷ a następnie w celu wyznaczenia użyteczności zdrowia posłużono się indeksem SF-6D. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37
Użyteczności zdrowia w poszczególnych grupach z badania *Sekercioglu 2017*

Miara	Pełna kohorta	Chorzy z przewlekłą chorobą nerek dializowani	Chorzy z przewlekłą chorobą nerek niedializowani
Liczebność	303	101	202

⁷ ang. The Short Form-36 Quality of Life Questions – kwestionariusz SF-36

Miara	Pełna kohorta	Chorzy z przewlekłą chorobą nerek dializowani	Chorzy z przewlekłą chorobą nerek niedializowani
Średnia (odchylenie standardowe)	0,72 (0,11)	0,67 (0,11)	0,74 (0,10)
Mediana	0,71	0,67	0,74
Pierwszy kwartyl	0,64	0,59	0,67
Trzeci kwartyl	0,79	0,74	0,82
Minimum	0,43	0,43	0,45
Maksimum	0,96	0,96	0,96

Na podstawie wyników stwierdzono, iż chorzy z przewlekłą chorobą nerek niedializowani charakteryzują się lepszą jakością życia od chorych dializowanych.

W publikacji *Dale 2008* opisano przeprowadzony przegląd badań jakości życia. Odnalezione badania na grupie 192 dializowanych pacjentów w Kanadzie przedstawiają wyniki w skali EQ-5D: 0,62 dla grupy hemodializ oraz 0,55 dla dializy otrzewnowej, z kolei badania pochodzące ze Szwecji (81 pacjentów) wskazują wyniki odpowiednio 0,44 oraz 0,65.

W publikacji *Gorodetskaya 2005* opisano badanie przeprowadzone w latach 2002-2004 na grupie 269 pacjentów o średniej wieku $62,8 \pm 12,7$ we wszystkich stadiach przewlekłej choroby nerek. Jakość życia mierzona za pomocą TTO przedstawia poniższa tabela.

Tabela 38

Wartości TTO dla każdego ze stanów chorobowych na podstawie publikacji *Gorodetskaya 2005*

Stan	TTO
G1	0,90 ± 0,17
G2	0,87 ± 0,24
G3	0,85 ± 0,23
G4	0,85 ± 0,24
G5 + dializy	0,77 ± 0,32
Dializy	0,72 ± 0,37

W publikacji *Jesky 2016* opisano wyniki badań przeprowadzonych w 2014 roku na grupie 745 osób. Mediana wieku wynosiła 64 lat. Wartości oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D przedstawia poniższa tabela.

Tabela 39
Wartości EQ-5D dla każdego ze stanów chorobowych na podstawie publikacji *Jesky 2016*

Stan	EQ-5D
G1/G2	0,85 (0.70-1)
G3	0,8 (0.69-1)
G4	0,74 (0.6-0.85)
G5	0,73 (0.62-1)
Ogółem	0,74 (0.66-0.88)

W publikacji *Kang 2015* zaprezentowano wyniki oceny jakości życia 101 chorych wymagających leczenia nerkozastępczego w Korei Południowej. Średnia wartość jakości życia opisana za pomocą EQ-5D wynosiła 0,704 (odchylenie: 0,199).

W publikacji *Park 2015* zaprezentowano wyniki oceny jakości życia 2 568 chorych w Korei Południowej. Wartości oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D przedstawia poniższa tabela.

Tabela 40
Wartości EQ-5D dla każdego ze stanów chorobowych na podstawie publikacji *Park 2015*

Stan	EQ-5D (odchylenie standardowe)
G1	0,955 (0,011)
G2	0,901 (0,017)
G3a	0,826 (0,005)
G3b	0,787 (0,011)
G4/G5	0,793 (0,018)

W publikacji *Tajima 2010* opisano wyniki badań przeprowadzonych w 2008 roku na grupie 537 osób w Japonii. Wartości oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D przedstawia poniższa tabela.

Tabela 41
Wartości EQ-5D dla każdego ze stanów chorobowych na podstawie publikacji Tajima 2010

Stan	EQ-5D
G1	0,940
G2	0,918
G3	0,883
G4	0,839
G5	0,798
Ogółem	0,885

W publikacji *Wee 2016* opisano wyniki badań przeprowadzonych na grupie 311 osób w 4 lub 5 stadium choroby, w Chinach. Mediana wieku wynosiła 62,6 lata. Średnia wartość oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D wynosiła 0,8 (odchylenie standardowe 0,24).

W publikacji *Wyld 2012* przeprowadzono przegląd systematyczny publikacji opisujących jakość życia pacjentów powyżej stopnia G3 – przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego, w trakcie leczenia nerkozastępczego (hemodializa, dializa otrzewnowa, przeszczep nerki), lub objętych wspomagającą terapią nie-dializacyjną (leczenie zachowawcze). Jest to metaanaliza mająca na celu ustalenie łącznej użyteczności opartej na jakości życia chorych w późnych stadiach PChN. Wszyscy pacjenci ukończyli 18 r.ż. Wartości wskaźników jakości życia oszacowano na podstawie kwestionariusza TTO. Średnia wartość jakości życia dla grupy przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego: 0,79 (0,70;0,89), pacjentów dializowanych: 0,70 (0,62;0,78) oraz 0,62 (0,43;0,82) dla leczenia zachowawczego. Średnia użyteczność dla hemodializy wynosiła 0,69 (0,59; 0,80) i była istotnie klinicznie niższa niż użyteczność dla dializy otrzewnowej wynoszącej 0,72 (różnica nie była istotna statystycznie). W obrębie dializy otrzewnowej użyteczność dla chorych leczonych zautomatyzowaną dializą otrzewnową wynosiła 0,8 (0,69;0,91), a chorych leczonych ciągłymi ambulatoryjnymi dializami otrzewnymi 0,72 (0,6; 0,85).

W publikacji *Zyoud 2016* opisano wyniki badań przeprowadzonych na grupie 267 osób wymagających leczenia nerkozastępczego w Palestynie. Mediana wieku wynosiła 53,3 lat. Mediana wartości oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D wynosiła 0,41 (odchylenie ćwiartkowe 0,36).

16.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

W przypadku leku Ketosteril® nie są spełnione wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 Ustawy o refundacji. Nie ma to jednak żadnego wpływu na decyzję w zakresie kwalifikacji do wspólnej albo odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („... w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia.

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Ketosteril® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [30]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją leku Ketosteril® może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Ketosteril® do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

16.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 42.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 7.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 6.3
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

17. Spis tabel

Tabela 1 Dane z badania <i>Garneata 2016</i>	21
Tabela 2 Rozkłady i ich dopasowania.....	25
Tabela 3 Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej i w analizie wrażliwości	28
Tabela 4. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	31
Tabela 5. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	32
Tabela 6. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	33
Tabela 7. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	33
Tabela 8. Koszty monitorowania.....	35
Tabela 9. Koszty hemodializy i dializy otrzewnowej.....	36
Tabela 10. Koszty leczenia nerkozastępczego (dializoterapia).....	37
Tabela 11. Koszty suplementacji	38
Tabela 12. Koszty suplementacji w cyklu w ramieniu wnioskowanej technologii i w ramieniu komparatora.....	38
Tabela 13. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	39
Tabela 14. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie płatnika publicznego, w wariacie z RSS	40
Tabela 15. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie płatnika publicznego, w wariacie bez RSS	40

Tabela 16. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie wspólnej, w wariancie z RSS	41
Tabela 17. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie wspólnej, w wariancie bez RSS.....	41
Tabela 18. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku w wariancie z RSS.....	42
Tabela 19. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku w wariancie bez RSS.....	42
Tabela 20. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną w wariancie z RSS.....	45
Tabela 21. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną w wariancie bez RSS.....	45
Tabela 22. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych.....	48
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania VLPD+KA vs LPD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie płatnika publicznego, w wariancie z RSS.....	52
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania VLPD+KA vs LPD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie płatnika publicznego, w wariancie bez RSS.....	55
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania VLPD+KA vs LPD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie wspólnej, w wariancie z RSS.....	57

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania VLPD+KA vs LPD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie wspólnej, w wariancie bez RSS	60
Tabela 27. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	63
Tabela 28. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	65
Tabela 29. Wyniki walidacji wewnętrznej (perspektywa płatnika publicznego z RSS).....	69
Tabela 30. Wyniki analizy z publikacji <i>You 2014</i>	74
Tabela 31. Wyniki analizy z publikacji <i>You 2015</i>	74
Tabela 32. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	80
Tabela 33. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	81
Tabela 34. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	81
Tabela 35. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz do oceny jakości życia.....	84
Tabela 36 Wartości wynikowe kwestionariusza KDQoL-36 oraz SF-6D w poszczególnych grupach ujętych w publikacji <i>Chen 2017</i>	87
Tabela 37 Użyteczności zdrowia w poszczególnych grupach z badania <i>Sekercioglu 2017</i> ..	88
Tabela 38 Wartości TTO dla każdego ze stanów chorobowych na podstawie publikacji <i>Gorodetskaya 2005</i>	89

Tabela 39 Wartości EQ-5D dla każdego ze stanów chorobowych na podstawie publikacji <i>Jesky 2016</i>	90
Tabela 40 Wartości EQ-5D dla każdego ze stanów chorobowych na podstawie publikacji <i>Park 2015</i>	90
Tabela 41 Wartości EQ-5D dla każdego ze stanów chorobowych na podstawie publikacji <i>Tajima 2010</i>	91
Tabela 42. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	93

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	20
Rysunek 2. Dane empiryczne przeżycia bez progresji PChN w ramieniu VLPD+KA oraz w ramieniu LPD z badania <i>Garneata 2016</i>	22
Rysunek 3. Dane empiryczne oraz dopasowane funkcja parametryczne modelujące czas przeżycia bez progresji PChN (dopasowanie do krzywych KM dla LPD)	23
Rysunek 4. Dane empiryczne oraz dopasowane funkcje parametryczne modelujące czas przeżycia bez progresji PChN (dopasowanie do krzywych KM dla VLPD+KA).....	24
Rysunek 5. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia bez progresji PChN w okresie 15 miesięcy	26
Rysunek 6. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości.....	67
Rysunek 7. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora	68
Rysunek 8. Zestawienie progresji PChN oszacowanej na podstawie danych Kaplana-Meiera dla ramienia LPD z dopasowanym w analizie podstawowej rozkładem parametrycznym Gompertza	70
Rysunek 9. Zestawienie progresji PChN oszacowanej na podstawie danych Kaplana-Meiera dla ramienia LPD z dopasowanym rozkładem parametrycznym Weibulla (analiza wrażliwości)	71
Rysunek 10. Zestawienie progresji PChN oszacowanej na podstawie danych Kaplana-Meiera dla ramienia LPD z dopasowanym rozkładem parametrycznym Wykładniczym.....	72
Rysunek 11. Zestawienie progresji PChN oszacowanej na podstawie danych Kaplana-Meiera dla ramienia LPD z dopasowanym rozkładem parametrycznym Log-normalnym.....	73

-
- Rysunek 12. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą82
- Rysunek 13. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu86
-

19. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Hemodializa*, Opracowanie NR: AOTMiT-WT-553-20/2015
 2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów) „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD -10 N. 18)” – analiza weryfikacyjna (AOTMiT-OT-4351-28/2015)
 3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
 4. Apteka Doz, https://www.doz.pl/apteka/p5342-Calperos_1000_kapsulki_30_szt.
 5. Apteka Gemini, <https://www.aptekagemini.pl/a-z-witamina-d3-medica-2000-x-60-kaps.html>
 6. Apteka Zawiszy, <https://aptekazawiszy.pl/alkala-t-100-tabletek.html>
 7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Ketosteril®* (data dostępu 5.10.2018 r.)
 8. Chen J., Wan E., Choi E. i in., *The Health-Related Quality of Life of Chinese Patients on Hemodialysis and Peritoneal Dialysis*, *The patient*, 2017 Dec; 10(6): 799-808
 9. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: 12.09.2018 r.)
 10. 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
 11. Czyżewski L, Sańko-Resmer J, Wyzgał J, Kurowski A. Assessment of health-related quality of life of patients after kidney transplantation in comparison with hemodialysis and peritoneal dialysis. *Ann Transplant.* 2014 Nov 9;19:576-85. doi: 10.12659/AOT.891265
 12. Dale P., Hutton J., Elgazzar H., *Utility of health states in chronic kidney disease: a structured review of the literature*, *Curr Med Res Opin.*, 2008, 24(1):193-206.
 13. Dane dostarczone przez Zamawiającego
-

-
14. Drummond M., *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*, Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
 15. ██████████, *Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek, Analiza kliniczna*
 16. ██████████, *Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek, Analiza problemu decyzyjnego*
 17. ERA-EDTA Registry, *The ERA-EDTA Registry is an official body of the ERA-EDTA, Annual Report 2016*, <https://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2016.pdf>
 18. Estymator, *Wyniki badań ankietowych na temat: Waga i nadwaga Polaków –ankieta z udziałem ankieterów wywiady bezpośrednie, wrzesień 2006*
 19. Feiten S. F., Draibe S. A., Duenhas M. R. i in., *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
 20. Garneata L., Stancu A., Dragomir D. i in., *Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression*, *J Am Soc Nephrol* 27: 2164–2176, 2016
 21. Gorodetskaya I., Zenios S., McCulloch C, i in., *Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease*, *Kidney Int.* 2005 Dec;68(6):2801-8.
 22. Jesky M., Dutton M., Dasgupta I. i in., *Health-Related Quality of Life Impacts Mortality but Not Progression to End-Stage Renal Disease in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Prospective Observational Study*, *PLoS One* 2016
 23. Kang G., Lee I., Ahn K. i in., *Clinical and psychosocial factors predicting health-related quality of life in hemodialysis patients*, *Hemodialysis International* 2015, 19:439–446
 24. *Medycyna praktyczna, Dializoterapia - rokowanie i typowe powikłania*, <https://www.mp.pl/pacjent/nfrologia/lista/59538,dializoterapia-rokowanie-i-typowe-powiklania>
 25. Milovanova L., Fomin V., Moiseev S. i in., *Effect of essential amino acid ketoanalogues and protein restriction diet on morphogenetic proteins (FGF-23 and Klotho) in 3b–4 stages*
-

-
- chronic kidney disease patients: a randomized pilot study*, Clinical and Experimental Nephrology 2018, doi: 10.1007/s10157-018-1591-1. [Epub ahead of print]
26. Mircescu G., Garneata L., Hildegard Stancu S., Capusa C., *Effects of a Supplemented Hypoproteic Diet in Chronic Kidney Disease*, Journal of Renal Nutrition 2007, 17 (3): 179-188
27. Myśliwiec M., Rutkowski B., Wańkiewicz Z., Durlik M. Ostre uszkodzenie nerek i przewlekła choroba nerek. W: Choroby wewnętrzne. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, str. 1353-1378
28. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
29. Neovius M., Jacobson S.H., Eriksson J.K., Elinder C.G., Hylander B., *Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study*, BMJ Open. 2014; 4(2): e004251. Published online 2014 Feb 18. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004251
30. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku, <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>
31. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016
32. Orlewska E., *Podstawy farmakoekonomiki*, Warszawa 1999, str. 180-192
33. Park J., Baek H., Jung H., *CKD and Health-Related Quality of Life: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey*, Am J Kidney Dis. 2016, 67(6):851-860
34. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
35. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
-

-
36. Sekercioglu N., Curtis B., Murphy S. i in., *Estimates of health utility scores in chronic kidney disease*, International urology and nephrology, 2017 Nov; 49(11): 2043-2049
 37. Strona internetowa Narodowego Banku Polskiego; <https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a201z181016>
 38. Tajima R., Kondo M., Kai H. i in., *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
 39. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 40. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 41. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 42. Wee H., Seng B., Lee J. i in., *Association of anemia and mineral and bone disorder with health-related quality of life in Asian pre-dialysis patients*, Health and Quality of Life Outcomes 2016, 14:94
 43. Wyld M., Morton R., Hayen A., i in., *A Systematic Review and Meta-Analysis of Utility-Based Quality of Life in Chronic Kidney Disease Treatments*, PLOS Medicine 2012, Vol. 9
 44. You J., Ming W., Lin W. i in., *Early supplemented low-protein diet restriction for chronic kidney disease patients in Taiwan – A cost-effectiveness analysis*, Clinical Nephrology, 2015 Oct; 84(4): 189-96
 45. You J., Ming W., Lin W. i in., *Early versus late ketoanalog supplementation in patients with chronic kidney disease in Taiwan - A cost-effectiveness analysis*, Clinical Nephrology, 2014 Nov; 17(7): A470
 46. Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie z późniejszymi zmianami
 47. Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
-

-
48. Zarządzenie Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe
49. Zyoud S., Daraghmeh D., Mezyed D. i in., *Factors affecting quality of life in patients on haemodialysis: a cross-sectional study from Palestine*, BMC Nephrology 2016, 17:44
-