



IGNORANTIA NOCET

Jinarc<sup>®</sup> (tolwaptan) stosowany w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:  
Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Warszawa, 11.12.2020 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 02-661  
ul. Modra 90/111

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

11 grudnia 2020 r. uzupełniono informacje w *Analizie ekonomicznej* w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.44.2020.TG.2 z dnia 20 listopada 2020 r. Pierwotnie analiza została zakończona 26 lutego 2020 r.

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

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 Swixx Biopharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>8</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>14</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>15</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>15</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>15</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>16</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	16
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	19
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>21</b>
<b>7. Modelowanie.....</b>	<b>22</b>
7.1. Struktura modelu.....	22
7.2. Progresja choroby .....	24
7.2.1. Progresja choroby na podstawie badania TEMPO 3:4 .....	24
7.2.2. Poważny ból nerek.....	27
7.3. Schyłkowa niewydolność nerek.....	27
7.3.1. PChN – 5. stadium .....	28
7.3.2. Leczenie zachowawcze.....	28
7.3.3. Dializoterapia .....	29

---

---

7.3.4. Przeszczepienie nerki .....	29
7.3.5. Przeżycie związane z leczeniem zachowawczym i nerkozastępczym .....	30
7.4. Efekt leczenia tolwaptanem.....	31
7.4.1. Wpływ leczenie tolwaptanem na progresję choroby .....	31
7.4.2. Wpływ leczenie tolwaptanem na poważny ból nerek .....	33
7.4.3. Przerwanie leczenia .....	33
7.5. Jakość życia w modelu.....	34
7.6. Horyzont czasowy w modelu .....	36
7.7. Dyskontowanie.....	38
<b>8. Analiza kosztów.....</b>	<b>38</b>
8.1. Koszt leku .....	39
8.1.1. Dawkowanie leku .....	39
8.1.2. Ceny leków .....	41
8.1.1. Zestawienie kosztów leków .....	42
8.2. Koszt monitorowania i kwalifikacji chorych do programu lekowego .....	42
8.3. Koszt wizyt w poradni nefrologicznej .....	44
8.4. Koszt stanów zdrowia.....	45
8.4.1. Koszt leczenia przewlekłej choroby nerek .....	45
8.4.2. Koszt leczenia poważnego bólu nerek .....	47
8.4.3. Koszt dializoterapii .....	48

---

---

8.4.4. Koszt przeszczepienia nerki .....	50
8.4.5. Koszt leczenia zachowawczego .....	51
8.5. Całkowity koszt różniący .....	51
<b>9. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>52</b>
9.1. Bazowa charakterystyka chorych .....	52
9.2. Progresja choroby i efekt leczenia .....	53
9.2.1. Progresja choroby .....	53
9.2.2. Efekt leczenia tolwaptanem .....	54
9.2.3. Przerwanie leczenia .....	55
9.2.4. Poważny ból nerek .....	55
9.3. Schyłkowa niewydolność nerek i wskaźniki śmiertelności .....	56
9.3.1. Schyłkowa niewydolność nerek .....	56
9.3.1. Wskaźniki śmiertelności związane ze schyłkową niewydolnością nerek .....	58
9.3.2. Wskaźniki śmiertelności w populacji generalnej .....	60
9.4. Koszty .....	61
<b>10. Wyniki analizy .....</b>	<b>64</b>
10.1. Analiza kosztów-użyteczności .....	64
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	65
<b>11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>67</b>
11.1. Analiza wartości skrajnych .....	67

---

---

11.2. Analiza scenariuszy .....	82
<b>12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>87</b>
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	87
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) .....	88
<b>13. Walidacja modelu .....</b>	<b>91</b>
13.1. Progresja choroby .....	91
13.2. Wpływ tolwaptanu na progresję choroby .....	94
13.3. Czynniki wpływające na progresję choroby .....	97
13.4. Wiek w momencie osiągnięcia stanu schyłkowej niewydolności nerek .....	97
<b>14. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>100</b>
<b>15. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>100</b>
<b>16. Dyskusja .....</b>	<b>101</b>
<b>17. Załączniki .....</b>	<b>103</b>
17.1. Wyniki badania ankietowego .....	103
17.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	107
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	107
17.2.2. Strategia wyszukiwania .....	107
17.2.3. Selekcja badań.....	109
17.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	111
17.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	111

---

---

17.3. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	112
17.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	112
17.3.2. Strategia wyszukiwania .....	113
17.3.3. Selekcja badań.....	114
17.3.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	116
17.3.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	116
17.4. Oszacowanie prawdopodobieństwa przerwania leczenia tolwaptanem oraz współczynników korygujących koszty .....	116
17.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	118
17.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	118
<b>18. Spis tabel .....</b>	<b>121</b>
<b>19. Spis rysunków .....</b>	<b>125</b>
<b>20. Bibliografia.....</b>	<b>126</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
1/SC	odwrotność stężenia kreatyniny w surowicy
ADPKD	ang. <i>autosomal dominant polycystic kidney disease</i> - autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek
ALAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CKD-Epi	ang. <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> – współpraca dotycząca epidemiologii PChN
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ESRD	ang. <i>end-stage renal disease</i> – schyłkowa niewydolność nerek
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PChN	Przewlekła choroba nerek



Skrót	Rozwinięcie
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
TK	tomografia komputerowa
TKV	ang. <i>total kidney volume</i> – całkowita objętość nerek
TOL	tolwaptan
USD	ang. <i>United States dollar</i> – Dolar amerykański

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce tolwaptanu (Jinarc®) w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD) u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Leki zalecane w ramach terapii objawowej mają na celu złagodzenie objawów choroby, leczenie powikłań choroby (tj. tętniaki wątroby, tętniaki wewnątrzczaszkowe) oraz obniżenie ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.

Stosowanie tolwaptanu ma na celu obniżenie proliferacji komórek, spowolnienie powstawania torbieli i pogorszenia funkcjonowania nerek a tym samym spowolnienie postępu choroby, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

### 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. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie tolwaptan porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).

---

Do oceny opłacalności stosowania tolwaptanu względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach badania klinicznego: *TEMPO 3:4*, przy pomocy którego bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model symulacyjny dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu symulacyjnym uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni 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):

- ⊗ koszt leków;
- ⊗ koszt monitorowania i kwalifikacji do programu lekowego;
- ⊗ koszt wizyt w poradni nefrologicznej;
- ⊗ koszt stanów zdrowia (koszt leczenia PChN, koszt leczenia poważnego bólu nerek, koszt leczenia nerkozastępczego oraz koszt leczenia zachowawczego).

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

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

## WYNIKI



Progowa cena zbytu netto leku Jinarc® wynosi:

- ⊕ [REDACTED] za opakowanie leku Jinarc® 45 mg + 15 mg;
- ⊕ [REDACTED] za opakowanie leku Jinarc® 60 mg + 30 mg;
- ⊕ [REDACTED] za opakowanie leku Jinarc® 90 mg + 30 mg.

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ na wyniki porównania tolwaptanu z najlepszym leczeniem wspomagającym mają następujące parametry/scenariusze:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Tolwaptan jest pierwszą terapią dedykowaną w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

Częstość występowania autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek szacuje się w krajach Unii Europejskiej na 4 przypadki na 10 tys. osób co oznacza, iż choroba ta spełnia kryteria choroby rzadkiej. Wnioskowany produkt spełnia wszystkie kryteria przyznania statusu leku sierocego, dlatego też w przypadku oceny jego opłacalności nie powinno stosować się kryteriów formalnych wskazujących na próg opłacalności adekwatny do terapii stosowanych w chorobach powszechnych. Lek powinien podlegać ocenie z uwagi na istotne korzyści terapeutyczne jakie oferuje chorym (w szczególności możliwe do zrealizowania QALY).

Finansowanie tolwaptanu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na ADPKD z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych, stąd, finansowanie tolwaptanu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

---

---

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce tolwaptanu (Jinarc<sup>®</sup>) w celu spowolnienia postawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na autosomalnie dominującą postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby.

Interwencja:

- ⊕ tolwaptan (TOL).

Komparator:

- ⊕ najlepsze leczenie wspomagające (BSC) w ramach którego stosuje się leczenie zachowawcze (objawowe), m.in. leki przeciwbólowe, leki hipotensyjne, antybiotyki.

Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w celu spowolnienia postawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w ADPKD u dorosłych z PChN w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby [*Analiza kliniczna*].

---

---

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Zamawiającego, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla tolwaptanu względem komparatora stosowanego w Polsce w ADPKD u dorosłych z PChN w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model symulacyjny zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

## 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, 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 o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊗ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta), która jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

## 4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi 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.

W związku z tym, że w analizie zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Przeciętny wiek chorych dla populacji włączanej do modelu wynosi 40,51 lat. Przyjęto zatem, że 80-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej. Alternatywne wartości dla horyzontu czasowego (20 oraz 40 lat) były testowane w ramach analizy wrażliwości (Rozdział 11.). W analizie przyjęto, że cykl w modelu trwa 1 rok.

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

W badaniu *TEMPO 3:4* [Torres 2012, Torres 2016, EMA 2015] **ocena rocznego wskaźnika zwiększenia całkowitej objętości nerek** stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. W populacji ogólnej uczestniczącej w badaniu *TEMPO 3:4* po 36 miesiącach leczenia w grupie badanej wskaźnik zwiększenia TKV (całkowitej objętości nerek) wynosił 2,80% na rok, zaś w grupie kontrolnej 5,51% na rok. Zastosowanie TOL pozwoliło więc na zmniejszenie rocznego wskaźnika wzrostu TKV o 2,7%, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji (względna redukcja wskaźnika wzrostu TKV w grupie badanej względem grupy kontrolnej wynosiła 49,2%). Uzyskane wyniki w populacji ogólnej potwierdzono także w przypadku analizy w podgrupach chorych wyszczególnionych zgodnie z protokołem badania, w tym także w podgrupie chorych w 2. i w 3. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania *TEMPO 3:4* (zastosowanie TOL pozwoliło na zmniejszenie rocznego wskaźnika wzrostu TKV o 3,12% u chorych w 2. stadium PChN oraz o 2,61% u chorych w 3. stadium PChN). Na podstawie wyników analizy dotyczącej średniej zmiany TKV względem wartości początkowej wykazano, iż u chorych stosujących TOL po 36 miesiącach terapii nastąpił wzrost TKV średnio jedynie o ok. 10%, a w grupie kontrolnej o ok. 19% – różnica między grupami była znamienna statystycznie (na korzyść grupy badanej). Dla podgrup

---



---

chorych w stadium 2. i 3. PChN, tzn. chorych z populacji docelowej analizowanej w ramach niniejszego raportu uzyskano podobne wyniki jak dla populacji ogólnej.

W badaniu *TEMPO 4:4* [Torres 2018, Torres 2017a] (otwartym przedłużeniu badania *TEMPO 3:4*) w populacji ogólnej chorych kontynuujących stosowanie tolwaptanu, odnotowano wzrost TKV o ok. 30% względem wartości początkowej uzyskanej w badaniu *TEMPO 3:4*, tj. po ok. 60 miesiącach leczenia. Dla podgrupy chorych w stadium 2. lub 3. PChN (tzn. u chorych z populacji docelowej analizowanej w ramach niniejszego raportu) po ok. 60 miesiącach leczenia odnotowano wzrost TKV o ok. 27%. Należy przy tym podkreślić, że przerwa w leczeniu pomiędzy badaniem *TEMPO 3:4* i *TEMPO 4:4* wynosiła od 13 do 829 dni, licząc od 36 mies. trwania badania *TEMPO 3:4*. Jak wskazują autorzy badania zmiana nachylenia krzywej (ang. *slope*) TKV w 24 mies. badania *TEMPO 4:4* względem wartości początkowej odnotowanej w chwili rozpoczęcia badania *TEMPO 4:4* wynosiła 6,16% na rok.

Stosowanie tolwaptanu przez 36 miesięcy badania *TEMPO 3:4* było związane z istotnie statystycznie mniejszym **ryzykiem wystąpienia zdarzeń związanych z progresją ADPKD** w populacji ogólnej (o 13%), a także u chorych ze stadium 2-3. PChN (o 29%), względem BSC. W badaniu *TEMPO 3:4* **pogorszenie czynności nerek** w populacji ogólnej odnotowano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z pogorszeniem funkcji nerek było istotnie statystycznie mniejsze o około 61% w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej). Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z **istotnym klinicznie bólem nerek** także było istotnie statystycznie mniejsze o około 36% w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej. W badaniu *TEMPO 3:4* analizowano również ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z **nasileniem nadciśnienia** i zdarzeń związanych z **nasileniem białkomoczu**, ale różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Należy jednak zauważyć, iż, jak wskazują autorzy badania, nadciśnienie występowało u większości chorych już na początku badania, co ogranicza możliwość wykazania potencjalnie korzystnego wpływu tolwaptanu na rozwój lub nasilenie nadciśnienia.

W przypadku analizy w podgrupach chorych w 2. i w 3. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania także wykazano, iż pogorszenie czynności nerek występowało rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy stosującej TOL). Istotny klinicznie ból nerek w podgrupie chorych w 3. stadium PChN występował istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (liczba zdarzeń/100

---

---

pacjento-lat wynosiła odpowiednio 4 i 9). Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w podgrupie chorych w 2. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania *TEMPO 3:4*.

W badaniu *TEMPO 3:4* w ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano stopień **obniżenia funkcji nerek**. Wykazano, iż zastosowanie TOL było związane z wolniejszym obniżeniem funkcji nerek niż w przypadku grupy kontrolnej. Szacowana zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy wynosiła w populacji ogólnej w grupie badanej  $-2,61 \text{ (mg/ml)}^{-1}$  na rok, a w grupie kontrolnej  $-3,81 \text{ (mg/ml)}^{-1}$  na rok. Różnica między grupami była według danych przedstawionych przez autorów badania istotna statystycznie (na korzyść grupy stosującej TOL). Analiza w podgrupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania także wykazała w większości przypadków korzystny wpływ TOL na czynność nerek. W czasie 36 miesięcy terapii w badaniu *TEMPO 3:4* odnotowano także istotny statystycznie mniejszy **spadek wartości eGFR** (szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej) w populacji ogólnej w grupie leczonej TOL+BSC (zmniejszenie o ok.  $2,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  na rok) niż w grupie kontrolnej (zmniejszenie o  $3,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  na rok). Szacowany efekt leczenia wynosił  $0,98 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  na rok (względny efekt leczenia wynosił 26,5%), a różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej. Istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji badanej odnotowano także dla podgrup chorych w stadium 2. PChN (zmiana o ok.  $-2,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  na rok w grupie badanej i o  $-3,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  na rok w grupie kontrolnej) oraz w stadium 3. (zmiana o  $-3,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  na rok w grupie badanej i o ok.  $-5,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  na rok w grupie kontrolnej).

W badaniu *TEMPO 4:4* oceniano **zmianę wartości eGFR** po 24 miesiącach terapii w badaniu *TEMPO 4:4* względem wartości początkowej w badaniu *TEMPO 3:4* (tj. po ok. 60 miesiącach leczenia). W grupie u chorych kontynuujących stosowanie TOL całkowita zmiana eGFR wyniosła  $-16,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , a w podgrupie chorych w 2./3. stadium PChN  $-17,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$ .

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *REPRISE* [Torres 2017, Torres 2017b, EMA 2018] stanowiła **zmiana eGFR** pomiędzy wartością początkową a wartością ocenioną po zakończeniu terapii. Po 12 miesiącach<sup>1</sup> terapii odnotowano znamienne statystycznie różnicę

---

<sup>1</sup> czas trwania fazy podwójnie zaślepionej

---

w odniesieniu do rocznej średniej zmiany eGFR pomiędzy grupą stosującą TOL+BSC a grupą otrzymującą PLC+BSC (odpowiednio -2,34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs -3,61 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Różnica wynosiła zatem 1,27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (co odpowiada 35-procentowej zmianie wskaźnika eGFR w ciągu jednego roku) i na podstawie informacji zamieszczonych przez autorów badania wnioskuje się, że była istotna statystycznie na korzyść tolwaptanu. Wynik ten jest bardzo podobny to wielkości efektu uzyskanego w badaniu głównym *TEMPO 3:4*. Wyższość interwencji badanej nad grupą kontrolną potwierdzono również w przeprowadzonych przez autorów analizach wrażliwości. Istotny statystycznie korzystny wpływ TOL+BSC względem PLC+BSC odnotowano m.in. dla podgrupy chorych w 3a i 3b stadium PChN, a więc u chorych z populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy. Dla podgrupy chorych w stadium 2. PChN różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, jednakże należy mieć na uwadze względnie niewielką liczebność tej podgrupy chorych w badaniu względem populacji ogólnej. Analogiczne wyniki uzyskano w przypadku kluczowego drugorzędowego punktu końcowego – **spadku zmiany eGFR**.

## 5.2. Profil bezpieczeństwa

W analizowanych badaniach **zgon** odnotowano w badaniu *TEMPO 4:4* (4 zgony po przerwaniu stosowania interwencji badanej) oraz w badaniu *REPRISE* (1 zgon w wyniku wypadku komunikacyjnego w grupie PLC+BSC). W badaniu *TEMPO 3:4* w czasie 36 miesięcy obserwacji chorych nie odnotowano przypadków zgonu w żadnej z grup.

W badaniu *TEMPO 3:4* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu **ciężkich zdarzeń niepożądanych** w populacji ogólnej, z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych związanych z reakcjami anafilaktycznymi, które raportowano nieznacznie częściej w grupie TOL+BSC niż w grupie PLC+BSC. W badaniu *TEMPO 4:4* co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 16% chorych kontynuujących stosowanie tolwaptanu (a więc ze zbliżoną częstością jak w czasie 36 miesięcy trwania badania *TEMPO 3:4*, w którym ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie TOL wystąpiły u około 18% chorych). Po 12 miesiącach stosowania TOL w badaniu *REPRISE* wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego doświadczyło 12,5% chorych w grupie TOL+BSC i 8,8% chorych w grupie PLC+BSC w populacji ogólnej (różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej). W grupie badanej istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami wątroby,

---

podwyższeniem aktywności enzymów wątrobowych i podwyższeniem aktywności AIAT. W przypadku pozostałych raportowanych zdarzeń nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między grupami.

**Zdarzenia niepożądane** i zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia w badaniu *TEMPO 3:4* odnotowywano ze zbliżoną częstością w grupie TOL+BSC i PLC+BSC. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu istotnie statystycznie częściej występowały w grupie TOL+BSC, zarówno w populacji ogółem, jak i u chorych ze stadium 2. i 3. PChN. W badaniu *TEMPO 4:4* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u ok. 93% chorych kontynuujących stosowanie TOL (a więc ze zbliżoną częstością jak u chorych stosujących TOL w badaniu *TEMPO 3:4*, w którym odnotowano je u około 98% chorych), a u ok. 5% chorych zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania uczestnictwa chorych w badaniu. W badaniu *REPRISE* zdarzenia niepożądane odnotowano u większości chorych, zarówno w grupie badanej (ok. 85%), jak i kontrolnej (ok. 82%). Większość zdarzeń określono jednak jako zdarzenia o stopniu nasilenia „innym niż ciężkie”.

W badaniu *TEMPO 3:4* zakażenia dróg moczowych (w populacji ogólnej oraz u chorych w 3. stadium PChN), zakażenie torbieli nerki, hiperglikemię, ból pleców, ból nerki (w populacji ogólnej i u chorych w 3. stadium PChN), krwimocz, gorączkę odnotowano istotnie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej. Natomiast m.in. nadmierne pragnienie, hiperurykemię, hipernatremię, nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby prowadzące do przerwania udziału w badaniu, wielomocz oraz wielomocz prowadzący do przerwania udziału w badaniu, nokturie, częstomocz oraz częstomocz prowadzący do przerwania udziału w badaniu, pragnienie i zdarzenia niepożądane związane z podwyższonym stężeniem sodu i kwasu moczowego odnotowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie kontrolnej niż badanej. W przypadku nowotworów złośliwych, odwodnienia, jaskry, nadciśnienia, torbieli wątroby, niewydolności wątroby, bólu nerki i pragnienia prowadzących do przerwania udziału w badaniu oraz zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami wątroby lub zaburzeniami w wynikach parametrów laboratoryjnych prowadzących do przerwania udziału w badaniu nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

W badaniu *TEMPO 4:4* u chorych najczęściej występowało pragnienie, wielomocz oraz nadciśnienie. W badaniu *REPRISE* istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych TOL niż w grupie PLC+BSC występowało pragnienie, a także nadmierne pragnienie, zdarzenia

---

---

niepożądane związane z zaburzeniami wątroby, wielomocz, nokturia, podwyższona aktywność AIAT i podwyższona aktywność enzymów wątrobowych.

## 6. 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). 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 o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Dodatkowo z uwagi na fakt, że w analizie modelowano bezpośrednio różnice w przeżyciu chorych leczonych interwencją i komparatorem oraz wykazano przewagę interwencji względem komparatora w zakresie przeżycia całkowitego (LYG), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów-efektywności (CEA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

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*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 51 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **155 514 PLN**.

---

---

## 7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania tolwaptanu vs BSC w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model symulacyjny otrzymany od Zamawiającego. Poszczególni chorzy przechodzą przez model pojedynczo, w kolejnych cyklach o długości jednego roku w horyzoncie dożywotnim. Każda kohorta chorych charakteryzuje się takimi samymi charakterystykami (np. wiek początkowy), prawdopodobieństwami zdarzeń (np. prawdopodobieństwo przerwania leczenia lub prawdopodobieństwo przeżycia związanego ze stosowaniem dializoterapii), kosztami jednostkowymi oraz jakością życia. Model pozwala na przeprowadzenie symulacji dla wielu kohort chorych, przy czym każde uruchomienie modelu odnosi się do osobnej kohorty. W celu uzyskania stabilnych oszacowań wyników klinicznych i zdrowotnych przeprowadzono symulacje dla wielu chorych.

### 7.1. 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. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model ma na celu przeprowadzenie symulacji progresji choroby w grupie pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie dożywotnim (technicznie przyjęto 80-letni horyzont czasowy) oraz ocenę na tej podstawie opłacalności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej.

Symulacja rozpoczyna się od wygenerowania kohorty chorych na podstawie średnich bazowych charakterystyk demograficznych oraz związanego z nimi ryzyka wystąpienia uwzględnionych zdarzeń. Trajektorie TKV i eGFR są szacowane na podstawie danych dotyczących naturalnego przebiegu ADPKD w grupie kontrolnej (BSC). Następnie każdy chory z wygenerowanej kohorty przechodzi przez model w kolejnych cyklach o długości jednego roku. W każdym cyklu chory może trafić do jego ze stanów: jednego ze stadiów przewlekłej choroby nerek (PChN), schyłkowej niewydolności nerek lub śmierci. Przejście chorego do stanu schyłkowa niewydolność nerek następuje, gdy symulowana wartość eGFR chorego

---



---

przyjmie wartość poniżej poziomu 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Od tego momentu, nie jest u niego modelowane dalsze pogorszenie parametrów TKV oraz eGFR. Po osiągnięciu tego stanu, chorzy mogą otrzymać leczenie zachowawcze, zostać poddani dializoterapii lub przeszczepowi nerki. Pod koniec każdego cyklu ocenia się stan zdrowia chorego i stosuje się odpowiednią do stanu obniżkę jakości życia oraz przypisuje się odpowiednie koszty. Symulacja jest kontynuowana aż do momentu śmierci chorego lub osiągnięcia horyzontu czasowego modelu (w zależności od tego, które ze zdarzeń wystąpi jako pierwsze). W przypadku śmierci chorego, wszystkie koszty, lata życia i lata życia skorygowane o jakość (QALY) są kumulowane, a symulacja kończy się. Po zakończeniu symulacji dla jednego chorego, model uwzględnia następnego chorego i cały proces rozpoczyna się od nowa. Wyniki pierwszej symulacji przypisane są do ramienia komparatora (BSC).

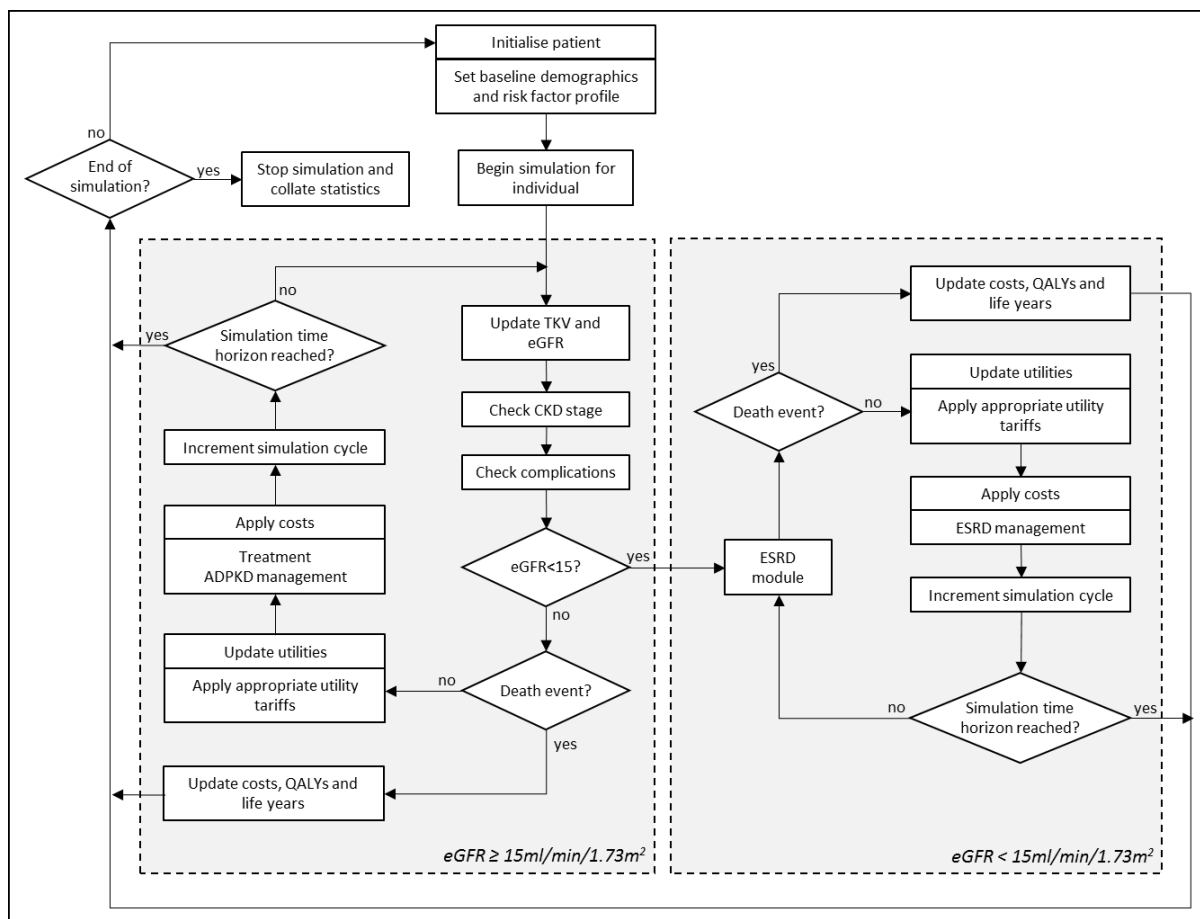
Druga symulacja modelu uwzględnia tę samą kohortę chorych (bazowe charakterystyki demograficzne oraz związane z nimi ryzyka wystąpienia uwzględnionych zdarzeń), co początkowa symulacja, jednak uwzględnia efekty leczenia tolwaptanem i jego wpływ na kształtowanie się trajektorii eGFR, co może przekładać się na odłożenie w czasie wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek. Dla każdego chorego w ramieniu interwencji przeprowadzamy analogiczną symulację jak symulacja początkowa, z wyjątkiem zdarzeń związanych ze stosowaniem leku (przerwanie z powodu zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla stosowania tolwaptanu) oraz wszelkich dodatkowych kosztów specyficznych dla leczenia i jego wpływu na użyteczność. Po przeprowadzeniu symulacji dla wszystkich chorych, model kończy działanie.

Łączna liczba chorych, dla których przeprowadzono symulacje w każdym z ramion modelu jest równa wielkości kohorty pomnożonej przez liczbę przebiegów modelu. Tak więc, jeśli wielkość kohorty jest równa 500 i uwzględnimy 1 000 przebiegów modelu, wówczas w każdym z ramion (w ramieniu interwencji jak i w ramieniu komparatora) będą przeprowadzone symulacje dla 500 000 chorych. W analizie podstawowej wykorzystano średnie wartości dla wszystkich charakterystyk podstawowych (dla wszystkich 500 000 chorych przyjęto taki sam wiek początkowy i inne bazowe charakterystyki).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

---

**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej**



## 7.2. Progresja choroby

### 7.2.1. Progresja choroby na podstawie badania TEMPO 3:4

Na początku symulacji bazowe charakterystyki pacjentów są wykorzystywane w celu estymowania zmian w TKV oraz eGFR w pierwszym roku. Proces ten jest kontynuowany – w każdym kolejnym roku wykorzystywane są wartości z poprzednich lat w celu prognozowania trajektorii TKV oraz eGFR w naturalnym przebiegu choroby (ramię BSC). W ramieniu technologii wnioskowanej (TOL) trajektorie odpowiadające naturalnemu przebiegowi choroby są modyfikowane przy uwzględnieniu wpływu efektu leczenia. Progresja choroby modelowana jest na podstawie danych surowych poszczególnych pacjentów z badania TEMPO 3:4. Na tej podstawie przeprowadzono analizę regresji w celu oszacowania równań pozwalających na



estymowanie zmian TKV oraz eGFR w czasie. Równania regresji wraz z oszacowaniem parametrów regresji zestawiono poniżej.

$$\Delta TKV = \exp[\lambda + \alpha \cdot \text{wiek} + \beta \cdot \ln(TKV_t) + \gamma \cdot \text{płeć} + \delta \cdot \text{wiek} \cdot \ln(TKV_t)] - 500$$

**Tabela 1.**  
**Oszacowanie parametrów regresji informującej o zmianie TKV**

Parametr	Wartość współczynnika	Błąd standardowy	Wartość statystyki t-Studenta	Wartość prawdopodobieństwa testowego
Wyraz wolny ( $\lambda$ )	██████	██████	██████	██████
Wiek (lata) ( $\alpha$ )	██████	██████	██████	██████
$\ln(TKV_t)(\beta)$	██████	██████	██████	██████
Płeć (kobieta=1, mężczyzna=0) ( $\gamma$ )	██████	██████	██████	██████
Wiek: $\ln(TKV_t)(\delta)$	██████	██████	██████	██████

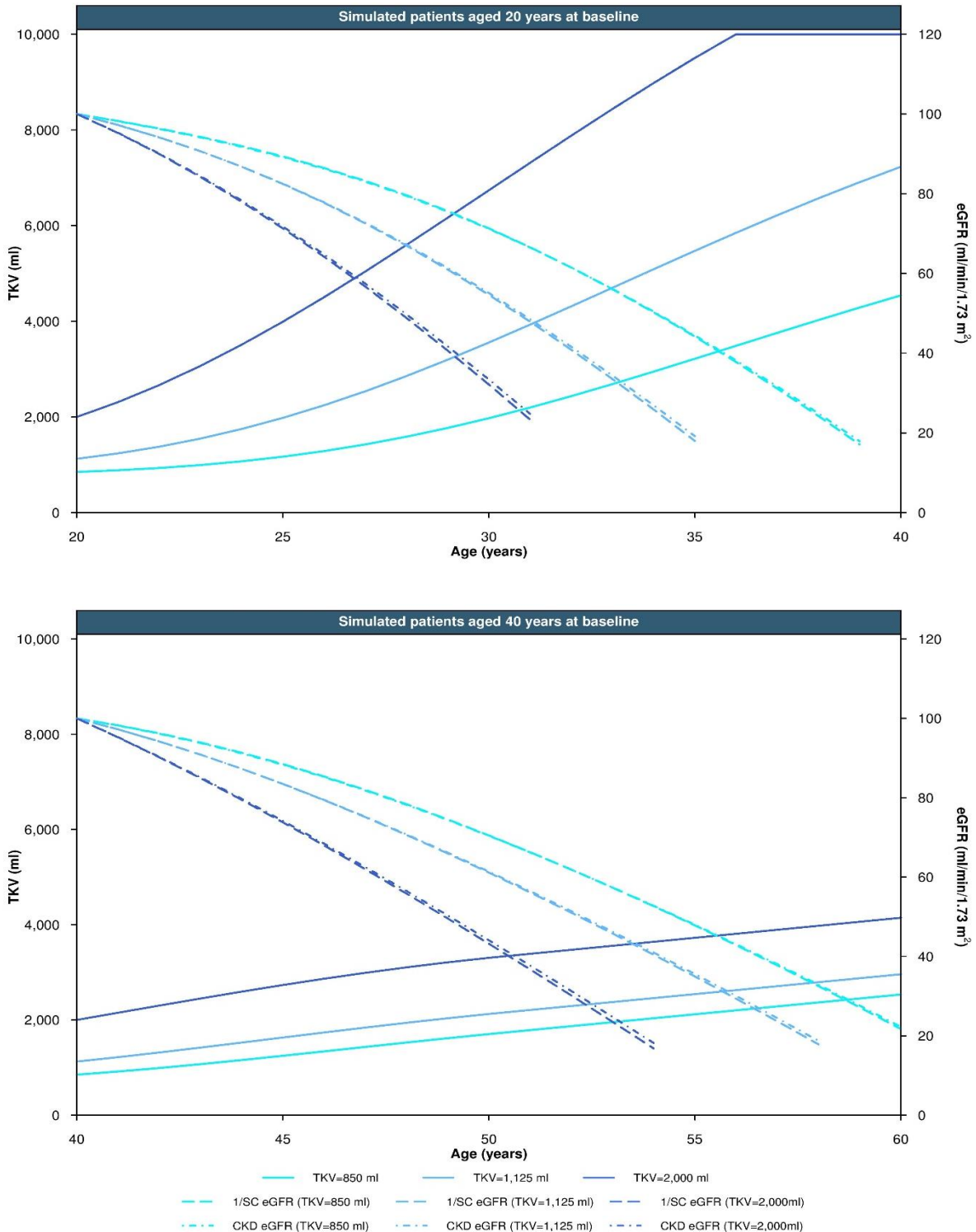
$$\Delta eGFR = \exp[\lambda + \beta \cdot \ln(TKV_t)] - 60$$

**Tabela 2.**  
**Oszacowanie parametrów regresji informującej o zmianie eGFR**

Parametr	Wartość współczynnika	Błąd standardowy	Wartość statystyki t-Studenta	Wartość prawdopodobieństwa testowego
CKD-Epi				
Wyraz wolny ( $\lambda$ )	██████	██████	██████	██████
$\ln(TKV_t)(\beta)$	██████	██████	██████	██████
1/SC				
Wyraz wolny ( $\lambda$ )	██████	██████	██████	██████
$\ln(TKV_t)(\beta)$	██████	██████	██████	██████

Badanie TEMPO 3:4 obejmowało wyłącznie chorych z poziomem TKV  $\geq 750$  ml w wieku od 18 do 50 lat i jedynie dla chorych spełniających te kryteria poprawne jest stosowanie wyznaczonych powyżej równań regresji. Poniższy rysunek przedstawia przykładowe trajektorie TKV oraz eGFR.

**Rysunek 2. Przykładowe trajektorie TKV oraz eGFR oszacowane na podstawie danych z badania TEMPO 3:4**



---

### 7.2.2. Poważny ból nerek

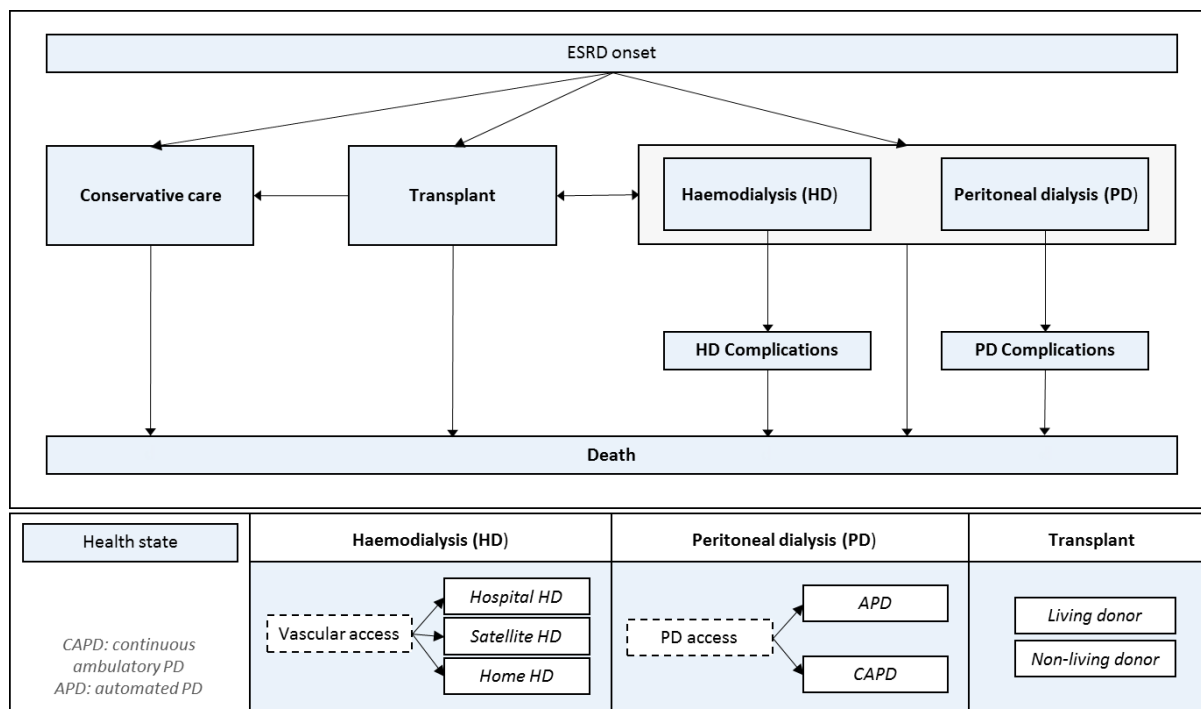
Model symuluje częstość występowania poważnego bólu nerek związanego z ADPKD. Wystąpienie tego zdarzenia jest modelowane na podstawie rocznych prawdopodobieństw w zależności od stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) z badania TEMPO 3:4. Wystąpienie poważnego bólu nerek jest związane z obniżką użyteczności oraz dodatkowymi kosztami. Poważny ból nerek nie jest modelowany dla chorych po przeszczepieniu nerki.

### 7.3. Schyłkowa niewydolność nerek

Model zakłada, że u chorego po osiągnięciu 5. stadium PChN definiowanego jako poziom eGFR poniżej 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> rozpoczyna się leczenie schyłkowej niewydolności nerek, która jest modelowana jako osobny moduł w modelu. Moduł ten opiera się na modelu wypracowanym przez NICE w ramach wytycznych z 2011 roku dotyczących dializy otrzewnowej [NICE CG125]. Kluczowe różnice pomiędzy modelem opracowanym przez NICE oraz niniejszym modulem było dodanie stanu, w którym chorzy są leczeni zachowawczo oraz zastąpienie stałych rocznych wskaźników przeżycia chorych, wskaźnikami uzależnionymi od wieku (ze względu na zmienność tego parametru w czasie). Moduł ten symuluje progresję choroby w kolejnych cyklach o długości jednego roku zgodnie ze schematem przedstawionym poniżej.

---

**Rysunek 3. Struktura modułu dotyczącego schyłkowej niewydolności nerek w analizie ekonomicznej**



### 7.3.1. PChN – 5. stadium

Przyjmuje się, że schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) rozpoczyna się w momencie osiągnięcia poziomu eGFR 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, jednak w praktyce klinicznej decyzja o rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego zapada najczęściej dopiero w sytuacji, gdy poziom eGFR spadnie poniżej progu 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Z tego względu model zawiera funkcjonalność odzwierciedlającą to opóźnienie w rozpoczęciu leczenia ESRD.

### 7.3.2. Leczenie zachowawcze

W przypadku decyzji o braku stosowania leczenia nerkozastępczego, stosowane jest leczenie zachowawcze, które ma na celu utrzymanie dobrej jakości życia chorych poprzez zachowanie czynności nerek i kontrolowanie objawów. Leczenie zachowawcze zazwyczaj zapewnia się chorym na ich wniosek lub w przypadku, gdy mają oni przeciwwskazania do leczenia nerkozastępczego (dializoterapii lub przeszczepienia nerki). Chorzy mogą otrzymać leczenie zachowawcze również po niepowodzeniu przeszczepienia nerki (niewydolności narządu). W przypadku, gdy chory znajdzie się w stanie leczenia zachowawcze, pozostaje w tym stanie aż

do śmierci lub osiągnięcia horyzontu czasowego (w zależności, które z tych zdarzeń wystąpi jako pierwsze). Na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych, oszacowany, że leczenie zachowawcze stosuje 5% chorych w schyłkowej niewydolności nerek oraz 5% chorych po niepowodzeniu przeszczepienia nerki.

### 7.3.3. Dializoterapia

Część chorych po osiągnięciu schyłkowej niewydolności nerek rozpoczyna dializoterapię (hemodializę lub dializę otrzewnową). Zgodnie z publikacją *Dębska-Ślizień 2018* w Polsce większość chorych poddawanych jest hemodializie (94,5%). Zaledwie 5,5% chorych jest poddawanych dializie otrzewnowej. Ponadto, zgodnie z raportem *Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek*, w Polsce większość chorych (71%) hemodializowanych jest z dostępem naczyniowym w formie przetoki. [REDACTED]

[REDACTED] Chorzy mogą również doświadczać powikłań związanych z dializoterapią. Wystąpienie powikłań związane jest z jednorazową obniżką użyteczności oraz kosztem leczenia powikłań. Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji związanych ze stosowaniem hemodializ oraz dializ otrzewnowych zostało określone na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
**Roczne prawdopodobieństwo wystąpienie komplikacji związanych z dializoterapią**

Parametr	Wartość
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienie komplikacji związanych ze stosowaniem hemodializy	[REDACTED]
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienie komplikacji związanych ze stosowaniem dializy otrzewnowej	[REDACTED]

### 7.3.4. Przeszczepienie nerki

Chorzy mogą zostać poddani przeszczepieniu nerki natychmiast po rozpoczęciu leczenia schyłkowej niewydolności nerek lub najpierw zostać poddani dializoterapii i dopiero po kilku latach jej stosowania zostać zakwalifikowani do przeszczepienia nerki. Zgodnie z publikacją *Dębska-Ślizień 2018* liczba dializowanych osób w Polsce w 2017 roku wynosiła 19 578. Na

podstawie danych Poltransplantu [*Dane Poltransplant 2017*] w 2017 roku przeprowadzono 1 060 przeszczepów nerki. Na tej podstawie oszacowano, że roczne prawdopodobieństwo przeszczepienia nerki wynosi 0,054 (1060/19578). Założono, że prawdopodobieństwo to jest stałe (takie same dla chorych w każdym wieku oraz takie same w przypadku pierwszego lub kolejnego przeszczepienia narządu). Chorzy mogą otrzymać przeszczep od żywego dawcy lub zmarłego dawcy. Na podstawie danych Poltransplantu [*Dane Poltransplant 2018*] określono, że w 2018 roku zaledwie 40 spośród 924 przeszczepów nerki pochodziło od żywego dawcy. Na tej podstawie oszacowano odsetek przeszczepów od żywego dawcy na poziomie 0,043 (40/924). Z każdym rodzajem przeszczepu (od żywego lub zmarłego dawcy) powiązane jest odpowiednie prawdopodobieństwo przeżycia. W przypadku, gdy dojdzie do niepowodzenia przeszczepu (przeszczep nie przyjmie się, jednak chory przeżyje), może zostać poddany dializoterapii lub otrzymać leczenie zachowawcze. [REDACTED]

### 7.3.5. Przeżycie związane z leczeniem zachowawczym i nerkozastępczym

Dane dotyczące przeżycia chorych dializowanych przyjęto na podstawie rejestru ERA-EDTA [*Rejestr ERA-EDTA*]. Nie było możliwe zróżnicowanie przeżycia chorych w zależności od rodzaju stosowanej dializoterapii (hemodializa lub dializa otrzewnowa), dlatego w analizie przyjęto takie same współczynniki przeżycia dla obu typów dializ. W rejestrze europejskim dostępne były dane dotyczące przeżycia w pierwszym, drugim oraz piątym roku dializoterapii (Tabela 4). Następnie do danych tych dopasowane funkcje parametryczne wykorzystując metodę najmniejszych kwadratów. Najlepszym dopasowaniem do danych empirycznych przy jednoczesnym uzyskaniu wiarygodnych prognoz długoterminowych charakteryzował się rozkład Weibulla. Podejście to było uprzednio weryfikowane przez NICE.

**Tabela 4.**  
**Dane dotyczące przeżycia chorych poddawanych dializoterapii**

Parametr	Prawdopodobieństwo przeżycia		
	Rok 1	Rok 2	Rok 5
Przeżycie chorych dializowanych	0,825	0,708	0,421

Przeżycie pacjentów leczonych zachowawczo modelowano na podstawie przeglądu systematycznego *O'Connor 2012* zgodnie z którym mediana przeżycia chorych leczonych zachowawczo bez stosowania dializoterapii wynosi około 1,5 roku.

Przeżycie chorych poddanych przeszczepowi nerki modelowano wykorzystując dane Poltransplantu [*Biuletyn Poltransplant 2019*]. Na tej podstawie możliwe było określenie przeżycia przeszczepu oraz biorcy w zależności od rodzaju przeszczepu: od dawcy zmarłego lub od dawcy żywego. Dane te zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
**Dane dotyczące przeżycia biorcy i przeszczepu nerki**

Parametr	Prawdopodobieństwo przeżycia		
	Rok 1	Rok 5	Rok 10
Przeżycie przeszczepu po przeszczepie od dawcy żywego	0,940	0,870	b/d
Przeżycie biorcy po przeszczepie od dawcy żywego	0,990	0,980	b/d
Przeżycie przeszczepu po przeszczepie od dawcy zmarłego	0,910	0,790	0,710
Przeżycie biorcy po przeszczepie od dawcy zmarłego	0,950	0,870	0,570

Zestawienie danych wejściowych dotyczących przeżycia związanego z leczeniem nerkozastępczym i zachowawczym wraz z parametrami dopasowanych funkcji parametrycznych przedstawiono w rozdziale 9.3.1 (Tabela 37).

## 7.4. Efekt leczenia tolwaptanem

W modelu chory jest leczony do momentu osiągnięcia progowego poziomu eGFR odpowiadającego rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego lub do momentu przerwania leczenia. Efekt leczenia tolwaptanem modelowany jest jako spowolnienie spadku eGFR w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC). Dane wejściowe do modelu, na podstawie których modelowany jest efekt leczenia bazują na badaniu TEMPO 3:4.

### 7.4.1. Wpływ leczenie tolwaptanem na progresję choroby

W analizie podstawowej dla pierwszych 3 lat przyjęto roczny spadek eGFR zgodny z danymi bezpośrednio z badania TEMPO 3:4 (odpowiednio dla ramienia tolwaptanu oraz BSC).



**Tabela 6.**  
**Roczny spadek eGFR w okresie pierwszych 3 lat leczenia**

Interwencja	Roczny spadek eGFR
TOL	■
BSC	■

Po tym okresie, do dalszego modelowania spadku eGFR wykorzystano oszacowane funkcje regresji wskazane w rozdziale 7.2.1.

Efekt leczenia tolwaptanem modelowano jako procentowe zmniejszenie spadku eGFR związane z aktywną terapią w porównaniu ze stosowaniem BSC. Model umożliwia uwzględnienie stałego oraz dynamicznego efektu leczenia. Stały efekt leczenia zakłada, że wszyscy chorzy doświadczają takiego samego efektu leczenia tolwaptanem przez cały okres leczenia (niezależnie od stadium PChN). Jednak analiza w podgrupach chorych z badania TEMPO 3:4 wskazała na większy efekt leczenia w przypadku chorych z wyższym wyjściowym poziomem eGFR. Może to sugerować, że chorzy rozpoczynający leczenie w niższych stadiach PChN mogą osiągać lepsze efekty zdrowotne w porównaniu z chorymi rozpoczynającymi leczenie z niższym poziomem eGFR (bardziej zaawansowana postać PChN). Dlatego też w analizie podstawowej przyjęto dynamiczny efekt leczenia, który uwzględnia efekt leczenia w zależności od stadium PChN. W poniższej tabeli (Tabela 7) zestawiono procentowe zmniejszenie spadku eGFR u chorych leczonych tolwaptanem w porównaniu z chorymi leczonymi BSC w zależności od stadium PChN.

**Tabela 7.**  
**Procentowa redukcja spadku eGFR u chorych leczonych tolwaptanem w porównaniu z chorymi leczonymi BSC**

Stadium PChN	Roczna redukcja spadku eGFR u chorych leczonych TOL vs BSC
PChN – 1. stadium	■
PChN – 2. stadium	■
PChN – 3. stadium	■
PChN – 4. stadium	■

W ramach analizy scenariuszy szeroko testowano uwzględnienie alternatywnych wartości parametrów dotyczących początkowego spadku eGFR w obu ramionach (TOL oraz BSC), uwzględnienie stałego efektu leczenia oraz uwzględnienia alternatywnych wartości dotyczących rocznej redukcji spadku eGFR z powodu aktywnego leczenia (Tabela 33).



## 7.4.2. Wpływ leczenia tolwaptanem na poważny ból nerek

Wpływ leczenia tolwaptanem na częstość występowania u chorych poważnego bólu nerek uwzględniono w modelu poprzez zastosowanie odpowiednich dla obu interwencji (TOL oraz BSC) rocznych prawdopodobieństw tego zdarzenia. W ramieniu BSC prawdopodobieństwo wystąpienia bólu nerek dla chorych w stadium 1-4 PChN wynosiło 0,07, zaś w ramieniu tolwaptanu 0,05. Po przerwaniu leczenia tolwaptanem lub przejściu chorego do 5. stadium schyłkowej niewydolności nerek, w ramieniu technologii wnioskowanej przyjęto roczne prawdopodobieństwo wystąpienie poważnego bólu nerek takie same jak w ramieniu BSC. W przypadku chorych po przeszczepieniu nerki występowanie poważnego bólu nerek nie było modelowane.

## 7.4.3. Przerwanie leczenia

Model wykorzystuje roczne prawdopodobieństwa przerwania leczenia w oparciu o obserwowane podczas trzyletniego badania TEMPO 3:4. W roku, w którym nastąpiło przerwanie leczenia nie stosuje się żadnych korzyści z leczenia tolwaptanem. Dlatego też, jeśli chory przerwie leczenie tolwaptanem w pierwszym roku leczenia, progresja jego choroby będzie modelowana zgodnie z trajektorią progresji choroby w ramieniu BSC. W przypadku, gdy chory przerwie leczenie przykładowo w trzecim roku leczenia, przez dwa pierwsze lata będzie czerpał korzyści z aktywnego leczenia, zaś po tym czasie od trzeciego roku leczenia progresja jego choroby będzie modelowana zgodnie z danymi dla ramienia BSC. Odsetek chorych przerywających leczenie tolwaptanem w kolejnych latach leczenia przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 8.**  
**Odsetek chorych przerywających leczenie tolwaptanem w zależności od czasu leczenia**

Czas leczenia	Odsetek chorych przerywających leczenie
1 rok	15,3%
2 rok	6,5%
3 rok	2,9%
Kolejne lata (4+)	0,5%

W przypadku, gdy chory przerywa leczenie, koszt leku powinien być naliczony wyłącznie do momentu, w którym nastąpiło przerwanie leczenia. Aby uwzględnić spadek kosztów

związanych z aktywnym leczeniem chorych w roku, w którym nastąpiło przerwanie leczenia, zastosowano współczynnik korygujący. Zastosowane w analizie podstawowej współczynniki korygujące koszty zostały zestawione w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Współczynniki korygujące koszty w roku przerywania leczenia tolwaptanem**

Czas leczenia	Współczynnik korygujący koszty
1 rok	█
2 rok	█
3 rok	█
Kolejne lata (4+)	█

Szczegółowe dane, na podstawie których oszacowano roczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia oraz współczynniki korygujące koszty w roku przerywania leczenia tolwaptanem zostały przedstawione w rozdziale 17.4.

## 7.5. Jakość życia w modelu

Model wykorzystuje podstawowe wartości użyteczności dla polskiej populacji generalnej w zależności od wieku [Golicki 2017], do których następnie stosowane są obniżki użyteczności (związane ze stanem zdrowia oraz zajściem poszczególnych zdarzeń). W każdym cyklu jakość życia odpowiada jakości życia wynikającej z wieku chorego pomniejszonej o wszystkie odpowiednie obniżki jakości życia (w przypadku, gdy jest ich wiele, możliwe jest zastosowanie wszystkich w sposób addytywny). Wartości jakości życia dla populacji generalnej Polski z podziałem na wiek zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**  
**Użyteczności polskiej populacji generalnej według wieku**

Grupa wiekowa	Jakość życia
18-24	0,963
25-34	0,953
35-44	0,938
45-54	0,898
55-64	0,856
65-74	0,813
75+	0,723

Wraz ze spadkiem eGFR, jakość życia chorych również ulega obniżce. W modelu spadek jakości życia modelowany jest za pomocą dekrementu użyteczności dla poszczególnych stadiów PChN. Obniżki użyteczności związane z leczeniem zachowawczym, stosowaniem dializoterapii oraz przeszczepem nerki są stosowane co roku u wszystkich chorych poddawanych leczeniu. W przypadku, gdy chory przerwie terapię lub osiągnie stan schyłkowej niewydolności nerek, nie ponosi już obniżek użyteczności związanych z leczeniem. U chorych, u których wystąpiły poważne bóle nerek, stosuje się jednorazową obniżkę użyteczności w roku, w którym zdarzenie to miało miejsce. Analogicznie uwzględniany jest spadek użyteczności związany z występowaniem powikłań dializoterapii. Szczegóły dotyczące obniżek jakości życia przedstawione zostały w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia chorych (Rozdział 17.1.). W tabeli poniżej przedstawione zostały obniżki użyteczności wraz z ich źródłem.

**Tabela 11.**  
**Obniżki jakości życia oraz ich przyczyny**

Obniżki jakości życia u chorych z PChN w porównaniu do populacji generalnej				
Stadium PChN	Średnia obniżka użyteczności	Błąd standardowy	Źródło	Zakres zmienności w AW
Stadium 1.	0,000	<i>n/d</i>	<i>Gorodetskaya 2005</i>	<i>n/d</i>
Stadium 2.	0,000	<i>n/d</i>	<i>Gorodetskaya 2005</i>	<i>n/d</i>
Stadium 3.	0,030	<i>0,050</i>	<i>Gorodetskaya 2005</i>	+/- 1,96 x błąd standardowy (jeśli wartość mniejsza od zera przyjmowana jest wartość 0)
Stadium 4.	0,050	<i>0,046</i>	<i>Gorodetskaya 2005</i>	
Stadium 5.	0,285	<i>0,065</i>	<i>Lee 2005</i>	<i>n/d</i>
Obniżki jakości życia u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek w porównaniu do populacji generalnej				
Rodzaj stosowanego leczenia	Średnia obniżka użyteczności	Błąd standardowy	Źródło	Zakres zmienności w AW
Leczenie zachowawcze	█	█	█	+/- 1,96 x błąd standardowy (jeśli wartość mniejsza od zera przyjmowana jest wartość 0)
Hemodializa	0,415	<i>0,038</i>	<i>Lee 2005</i>	
Dializa otrzewnowa	0,325	<i>0,046</i>	<i>Lee 2005</i>	
Przeszczepienie nerki (pierwszy rok po zabiegu)	0,261	<i>0,065</i>	<i>Lee 2005</i>	

Przeszczerpienie nerki (kolejne lata po zabiegu)	0,145	0,021	Lee 2005	
<b>Obniżki jakości życia u chorych – pozostałe przyczyny</b>				
Przyczyna obniżki jakości życia	Średnia obniżka użyteczności	Błąd standardowy	Źródło	Zakres zmienności w AW
Poważny ból nerek	0,051	0,010	Dolan 1997	+/- 1,96 x błąd standardowy (jeśli wartość mniejsza od zera przyjmowana jest wartość 0)
Powikłania związane ze stosowaniem hemodializy	0,020	0,003	NICE CG125	
Powikłania związane ze stosowaniem dializy otrzewnowej	0,020	0,003	NICE CG125	

## 7.6. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z Wytycznymi 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 dokładnie 80-letniego jest rozwiązaniem technicznym. Przyjęto, że 80-letni okres modelowania będzie odpowiadał dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – po tym czasie przeżycie dla obu porównywanych technologii medycznych wynosi 0%<sup>2</sup>.

Wobec powyższego przyjęcie 80-letniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych (20 i 40 lat) dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym

<sup>2</sup> Na podstawie kalkulatora dołączonego do analizy ekonomicznej

---

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 wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie 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 [Orlewska 1999, Drummond 2003].

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.

Podsumowując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należyście uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należyście interpretowane.

---

---

## 7.7. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej 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.

## 8. Analiza kosztów

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

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie 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 uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊕ koszt leków;
- ⊕ koszt monitorowania i kwalifikacji do programu lekowego;
- ⊕ koszt wizyt w poradni nefrologicznej;
- ⊕ koszt stanów zdrowia (koszt leczenia PChN, koszt leczenia poważnego bólu nerek, koszt leczenia nerkozastępczego oraz koszt leczenia zachowawczego).

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

---

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt podania leku oraz koszt 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 12.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

**Tabela 12.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt podania leku	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości, wnioskowany lek podawany jest doustnie.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych (załącznik 17.1) oraz *ChPL Jinarc®*.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego [*Dane dostarczone przez Zamawiającego*]. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne, ambulatoryjna opieka specjalistyczna i świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie leczenie szpitalne (a), Zarządzenie leczenie szpitalne (b), Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie*].

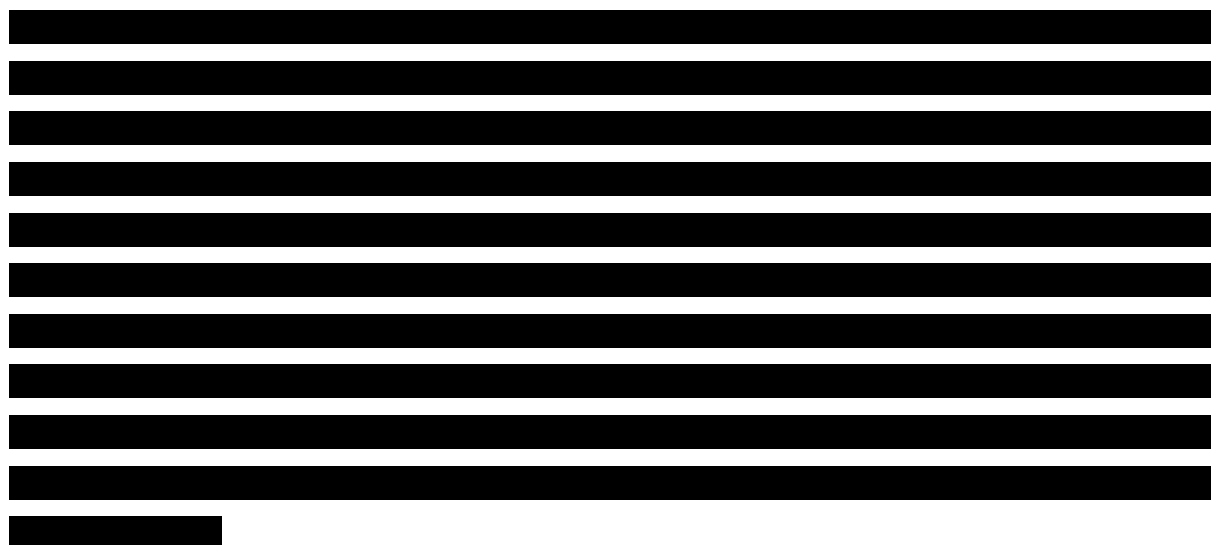
## 8.1. Koszt leku

### 8.1.1. Dawkowanie leku

Do obliczenia kosztu stosowania badanej technologii medycznej konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz ceny jednostkowej leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Jinarc®* określono, że w celu spowolnienia powstawania torbieli i



progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby, tolwaptan należy podawać dwa razy na dobę w schemacie dawek podzielonych 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg lub 90 mg + 30 mg. Dawka początkowa wynosi 60 mg tolwaptanu na dobę stosowanego w schemacie dawek podzielonych 45 mg + 15 mg (45 mg po przebudzeniu i przed śniadaniem oraz 15 mg 8 godzin później). Tę dawkę początkową należy zwiększyć do 90 mg tolwaptanu (w schemacie dawek podzielonych 60 mg + 30 mg) na dobę, a następnie do docelowej dawki 120 mg tolwaptanu na dobę w schemacie podzielonym (90 mg + 30 mg), jeśli jest tolerowana, z zachowaniem co najmniej tygodniowych 3 odstępów między kolejnymi zwiększeniami dawki. Dawkę należy zwiększać ostrożnie, aby nie dopuścić do złej tolerancji dużych dawek na skutek zbyt szybkiego zwiększania dawki leku. W zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta dawkę można zmniejszyć. Pacjent powinien stosować tolwaptan w największej tolerowanej przez siebie dawce.



Dane te zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
**Dawkowanie leku (PLN)**

Prezentacja	Odsetek chorych stosujących poszczególne prezentacje leku		
	1 miesiąc	2 miesiąc	3+ miesiąc
Jinarc® 45 mg + 15 mg	■	■	■
Jinarc® 60 mg + 30 mg	■	■	■



Prezentacja	Odsetek chorych stosujących poszczególne prezentacje leku		
	1 miesiąc	2 miesiąc	3+ miesiąc
Jinarc® 90 mg + 30 mg	■	■	■

### 8.1.2. Ceny leków

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.5.

Cenę zbytu netto tolwaptanu otrzymano od Zamawiającego [Dane dostarczone przez Zamawiającego], wynosi ona:

- ⊗ ■ PLN za opakowanie tabletek o dawce 45 mg + 15 mg;
- ⊗ ■ PLN za opakowanie tabletek o dawce 60 mg + 30 mg;
- ⊗ ■ PLN za opakowanie tabletek o dawce 90 mg + 30 mg.

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 14.).

### ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

**Tabela 14.**  
**Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)**

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
Tolwaptan	Jinarc® 45 mg + 15 mg	■	■	■	■
	Jinarc® 60 mg + 30 mg	■	■	■	■
	Jinarc® 90 mg + 30 mg	■	■	■	■

Następnie uwzględniając liczbę mg tolwaptanu w każdej z prezentacji leku oraz odsetek chorych stosujących każdą z nich oszacowano jaki udział w łącznym zużyciu tolwaptanu w kolejnych miesiącach mają poszczególne prezentacje leku. Uwzględniając dodatkowo koszt

opakowania leku, oszacowano średni koszt leczenia w pierwszym miesiącu, drugim miesiącu oraz kolejnych miesiącach.

**Tabela 15.**  
**Średni koszt leku w poszczególnych miesiącach (PLN)**

Prezentacja	Udział poszczególnych prezentacji w łącznym zużyciu mg			Cena hurtowa brutto
	1 miesiąc	2 miesiąc	3+ miesiąc	
Jinarc® 45 mg + 15 mg	■	■	■	■
Jinarc® 60 mg + 30 mg	■	■	■	■
Jinarc® 90 mg + 30 mg	■	■	■	■
Koszt ważony udziałami poszczególnych prezentacji	■	■	■	■

### 8.1.1. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie oraz ceny leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na cykl leczenia (1 rok). Wartości wskazano w poniższej tabeli. Ze względu na stopniowe dostosowywanie dawki, średni roczny koszt leku jest inny w pierwszym roku oraz w kolejnych latach.

**Tabela 16.**  
**Średni roczny koszt leku (PLN)**

Prezentacja	1 rok	Kolejne lata (2+)
Średni roczny koszt leku	■	■

## 8.2. Koszt monitorowania i kwalifikacji chorych do programu lekowego

Zgodnie z *Programem lekowym: Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10 Q61.2)* badania wykonywane w ramach kwalifikacji do programu to:

- ⊗ eGFR;
- ⊗ stężenie kreatyniny w surowicy;
- ⊗ całkowita objętość nerek określona na podstawie rezonansu magnetycznego;
- ⊗ ultrasonograficzne badanie wymiarów nerek;

- ⊗ stężenie bilirubiny całkowitej;
- ⊗ aktywność AIAT, AspAT;
- ⊗ zawartość elektrolitów w surowicy;
- ⊗ stężenie kwasu moczowego.

Wszystkie założenia przedstawiono w poniższej tabeli. Na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* wyceniono powyższe badania lub testy diagnostyczne. W przypadku kilku możliwości wyceny świadczenia, brano pod uwagę średnią wycenę punktową.

**Tabela 17.**  
**Wycena kwalifikacji chorego do programu lekowego**

Świadczenie	Nazwa procedury	Numer procedury	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Koszt jednostkowy (PLN)	Koszt całkowity (PLN)
USG	USG nerek, moczowodów, pęcherza moczowego	88.752	W11	n/d	34,00
Badania laboratoryjne oceniające czynność nerek	Potas (K)	N45	W12	n/d	67,00
	Sód (Na)	O35			
	Mocznik	N13			
	Kreatynina	M37			
	Kwas moczowy	M45			
	Badanie ogólne moczu (profil)	A01			
Ocena TKV metodą rezonansu magnetycznego	MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż kręgosłup bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000076	Świadczenie kosztochłonne	463,00	604,50
	MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i z wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000079	Świadczenie kosztochłonne	746,00	
<b>SUMA</b>					<b>705,50</b>

Zgodnie z *Wnioskowanym programem lekowym* monitorowanie leczenia obejmuje:

- ⊗ co miesiąc przez pierwsze 18 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące – stężenie bilirubiny całkowitej, aktywność AIAT, AspAT;
- ⊗ co najmniej co 3 miesiące – zawartość elektrolitów w surowicy i stężenie kreatyniny, eGFR;
- ⊗ objętość nerek oceniona w rezonansie magnetycznym raz na 3 lata, jeżeli nie występują przeciwwskazania do wykonania tego badania;
- ⊗ ultrasonograficzna ocena wymiarów nerek raz na 3 lata.

Dlatego w pierwszym roku leczenia przyjęto, że chory będzie miał wykonanych 12 świadczeń typu W12 (w pierwszym roku konieczność wykonywania co miesiąc stężenia bilirubiny całkowitej, aktywności AIAT i AspAT). W drugim roku przyjęto, że monitorowanie chorego będzie obejmować 9 świadczeń typu W12: przez pierwsze 6 miesięcy comiesięczne świadczenie, następnie co 2 miesiące (zapisy programu lekowego mówią o badaniu zawartości elektrolitów w surowicy i stężenie kreatyniny co najmniej co 3 miesiąca, w analizie założono, że będzie to miało miejsce co 2 miesiące). W kolejnych latach leczenia przyjęto, że monitorowanie chorego będzie obejmować 6 świadczeń typu W12 (co 2 miesiące). Co 3 lata należy również wykonać USG nerek (rozliczanego jako świadczenie typu W11) oraz rezonans magnetyczny do oceny objętości nerek. Z tego powodu, od 3-go roku leczenia przyjęto średni koszt z 3 lat (do świadczeń typu W12 doliczono 1/3 kosztu typu W11 oraz 1/3 rezonansu magnetycznego). Koszt monitorowania leczenia w kolejnych latach leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**  
**Koszt monitorowania chorego w kolejnych latach leczenia**

Okres	Koszt monitorowania (PLN)
1 rok	804,00
2 rok	603,00
Kolejne lata (3+)	614,83

### 8.3. Koszt wizyt w poradni nefrologicznej

Chorzy z ADPKD muszą regularnie uczęszczać na wizyty specjalistyczne w poradni nefrologicznej. Częstotliwość takich wizyt w ciągu roku została określona na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Poniższa tabela zawiera zestawienie tego kosztu w kolejnych latach leczenia.

**Tabela 19.**  
**Koszt związany z wizytami w poradni nefrologicznej**

Świadczenie	Rok leczenia	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Koszt jednostkowy (PLN)	Częstotliwość wizyt w ciągu roku	Koszt roczny (PLN)
Poradnia nefrologiczna	1 rok	W11	34,00	4,58	155,83
	2 rok			5,08	172,83
	Kolejne lata			6,17	209,67

## 8.4. Koszt stanów zdrowia

Autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD) jest najczęstszą genetyczną przyczyną przewlekłej choroby nerek (PChN) [Patel 2009, Barua 2009]. Część chorych doświadcza częstych poważnych bólów nerek związanych z ADPKD. U części chorych konieczne jest stosowanie leczenia nerkozastępczego lub leczenia zachowawczego. Z tego względu część kosztów uzależniona jest od stanu zdrowia chorego. Do kosztów takich należy zaliczyć następujące kategorie kosztowe:

- ⊗ koszt leczenia przewlekłej choroby nerek (w różnych stadiach);
- ⊗ koszt leczenia poważnego bólu nerek;
- ⊗ koszt dializoterapii;
- ⊗ koszt przeszczepienia nerki;
- ⊗ koszt leczenia zachowawczego

### 8.4.1. Koszt leczenia przewlekłej choroby nerek

Świadczenia stosowane przez chorych z ADPKD w ramach leczenia PChN wraz z ich częstotliwością w poszczególnych stadiach choroby określono na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Konieczne było przeprowadzenie wyceny poszczególnych świadczeń (Tabela 20), a następnie przy uwzględnieniu średniej częstotliwości ich stosowania w ciągu roku wskazanej przez ekspertów obliczono roczny koszt leczenia poszczególnych stadiów PChN u chorych z ADPKD (Tabela 21).

**Tabela 20.**  
**Wycena świadczeń wchodzących w skład leczenia PChN u chorych z ADPKD**

Świadczenie	Nazwa procedury	Kod procedury	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Koszt jednostkowy (PLN)	Koszt całkowity (PLN)
USG	USG nerek, moczowodów, pęcherza moczowego	88.752	W11	34,00	34,00
TK	TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tt. Wieńcowych)	5.03.00.0000088	Świadczenie kosztochłonne	472,00	472,00
Badania laboratoryjne oceniające czynność nerek	Potas (K)	N45	W12	n/d	67,00
	Sód (Na)	O35			
	Mocznik	N13			
	Kreatynina	M37			
	Kwas moczowy	M45			
	Badanie ogólne moczu (profil)	A01			
PTH	Parathormon (PTH)	N29	W12	67,00	67,00
Metabolity wit. D	Witamina D – 24, 25 OH	O89	W12	67,00	67,00
ABPM	Monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi za pomocą urządzeń analogowych lub cyfrowych (typu Holter) – Holter RR	89.501	W13	125,00	125,00
Angiorezonans naczyń OUN	Angiografia MR bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000077	Świadczenie kosztochłonne	346,00	616,50
	Angiografia ze wzmocnieniem kontrastowym – MR	5.03.00.0000104	Świadczenie kosztochłonne	887,00	
Angiotomografia naczyń OUN	TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tt. Wieńcowych)	5.03.00.0000088	Świadczenie kosztochłonne	472,00	472,00
ECHO	Echokardiografia	88.721	W17	96,00	96,00
EKG	Elektrokardiografia z 1–3 odprowadzeniami	89.511	W11	34,00	34,00

Wszystkie wizyty w poradniach specjalistycznych: poradni neurologicznej, leczenia bólu, dietetycznej oraz urologicznej rozliczono jako świadczenie specjalistyczne 1-go typu (W11) i przypisano im koszt jednostkowy w wysokości 34,00 PLN.

**Tabela 21.**  
**Roczny koszt leczenia poszczególnych stadiów PChN**

Świadczenie	Koszt jednostkowy (PLN)	Średnia liczba świadczeń w roku				
		Stadium 1 PChN	Stadium 2 PChN	Stadium 3 PChN	Stadium 4 PChN	Stadium 5 PChN (przed leczeniem schyłkowej niewydolności nerek)
USG	34,00	■	■	■	■	■
TK	472,00	■	■	■	■	■
Poradnia neurologiczna	34,00	■	■	■	■	■
Poradnia leczenia bólu	34,00	■	■	■	■	■
Poradnia dietetyczna	34,00	■	■	■	■	■
Poradnia urologiczna	34,00	■	■	■	■	■
Badania laboratoryjne oceniające czynność nerek	67,00	■	■	■	■	■
PTH	67,00	■	■	■	■	■
Metabolity wit. D	67,00	■	■	■	■	■
ABPM	125,00	■	■	■	■	■
Angiorezonans 47aczyń OUN	616,50	■	■	■	■	■
Angiotomografia naczyń OUN	472,00	■	■	■	■	■
ECHO	96,00	■	■	■	■	■
EKG	34,00	■	■	■	■	■
<b>SUMA</b>		■	■	■	■	■

### 8.4.2. Koszt leczenia poważnego bólu nerek

W sytuacji, gdy chory doświadczy poważnego bólu nerek, przypisany mu jest jednorazowy koszt tego zdarzenia w roku, w którym miało ono miejsce. Eksperti kliniczni w ramach przeprowadzonej ankiety wskazali, że leczenie poważnego bólu nerek odbywa się w

poradniach specjalistycznych: podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), leczenia bólu, neurologicznej oraz urologicznej. Każdą z tych wizyt rozliczono jako świadczenie specjalistyczne 1-go typu (W11) i przypisano im koszt jednostkowy w wysokości 34,00 PLN. Średnia liczba wizyt w roku wskazana przez ekspertów klinicznych oraz średni koszt roczny takich wizyt został przedstawiony w poniższej tabeli.

**Tabela 22.**  
**Roczny koszt leczenia poważnego bólu nerek**

Świadczenie	Koszt jednostkowy (PLN)	Średnia liczba świadczeń w roku	Koszt roczny (PLN)
Poradnia POZ	34,00	■	■
Poradnia leczenia bólu		■	
Poradnia neurologiczna		■	
Poradnia urologiczna		■	

### 8.4.3. Koszt dializoterapii

Koszt związany z dializoterapią obejmuje koszt dostępu naczyniowego, koszt dializoterapii oraz powikłań związanych z ich stosowaniem. Koszt dostępu naczyniowego w leczeniu nerkozastępczym wyceniono na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne (a)*. W tym celu konieczne było wskazanie rodzaju dostępu naczyniowego stosowanego przez chorych. Zgodnie z raportem *Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek, w Polsce większość chorych (71%) hemodializowanych jest z dostępem naczyniowym w formie przetoki*. ■■■■■

■■■■■ W przypadku chorych dializowanych otrzewnowo, dostęp naczyniowy rozliczono zgodnie ze świadczeniem 5.51.01.0015052. *Dostęp w leczeniu nerkozastępczym*. Średni koszt jednostkowy oraz łączny przeciętny koszt dostępu naczyniowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23.**  
**Koszt dostępu naczyniowego w leczeniu nerkozastępczym\***

Kod grupy	Świadczenie	Koszt świadczenia (PLN)	Odsetek chorych stosujących	Średni koszt świadczenia (PLN)
Hemodializoterapia				



5.51.01.0015051	Dostęp w leczeniu nerkozastępczym z wykorzystaniem protez naczyniowych	5 431,00	█	█
5.51.01.0015052	Dostęp w leczeniu nerkozastępczym	2 608,00	█	
<b>Dializa otrzewnowa</b>				
5.51.01.0015052	Dostęp w leczeniu nerkozastępczym	2 608,00	100,00%	2 608,00

\* obliczenia przeprowadzono na wartościach dokładnych, w tabeli zawarte zostały wartości przybliżone

Zgodnie z raportem *Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek*, standardowo pacjenci są hemodializowani 3 razy w tygodniu (co drugi dzień). Na tej podstawie w analizie założono, że chory będzie poddawany hemodializie 3 razy tygodniowo. Dializę otrzewnową przeprowadza się techniką przerywaną bądź ciągłą (łączy czas bez płynu dializacyjnego w jamie otrzewnowej wynosi mniej niż 2-4 godziny w ciągu doby). W analizie założono, że dializa otrzewnowa jest stosowana u pacjentów codziennie. Jednostkowy koszt dializoterapii oszacowano na podstawie *Zarządzenia świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie*. Uwzględniając koszt jednorazowy dializy oraz częstotliwość ich stosowania oszacowany roczny koszt dializoterapii.

**Tabela 24.**  
**Roczny koszt dializoterapii**

Kod produktu	Świadczenie	Koszt świadczenia (PLN)	Częstotliwość stosowania	Średni roczny koszt świadczenia (PLN)
5.10.00.0000091	Hemodializa – świadczenie wykonywane w trybie ambulatoryjnym	409,93	3 x tygodniowo	64 800,31
5.10.00.0000153	Hemodiafiltracja (HDF)	418,00		
5.10.00.0000051	Dializa otrzewnowa	228,36	Codziennie	83 408,49

Ze względu na długotrwałe stosowanie dializoterapii, u części chorych mogą wystąpić powikłania związane z dializami. Przyjęto, że leczenie powikłań związanych ze stosowaniem dializ będzie rozliczane w ramach świadczenia 5.51.01.0011081 *Leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego > 17 r.ż. [Zarządzenia leczenie szpitalne (a)]*. Założono, że w przypadku wystąpienia u chorego powikłań związanych z leczeniem nerkozastępczym, koszt ten będzie naliczany raz w roku, w którym wystąpiły powikłania.

**Tabela 25.**  
**Roczny koszt leczenia powikłań dializoterapii**

Kod produktu	Świadczenie	Średni roczny koszt świadczenia (PLN)
5.51.01.0011081	Leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego > 17 r.ż.	3 425,00

#### 8.4.4. Koszt przeszczepienia nerki

Koszt związany z przeszczepem nerki określono na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne (a)* oraz *Zarządzenia leczenie szpitalne (b)*. Koszt ten obejmował koszt zabieg przeszczepienia nerki, koszt badań poprzedzających przeprowadzenie przeszczepu oraz koszt monitorowania po zabiegu. Dane te zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 26.**  
**Wycena świadczeń związanych z przeszczepem nerki**

Kod produktu	Świadczenie	Koszt świadczenia (PLN)
5.51.01.0011094	Przeszczepienie nerki > 17 r.ż.	45 589,00
5.52.01.0001156	Wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby	2 730,00
5.52.01.0001356	Kwalifikacja do przeszczepu nerki – badania wstępne	2 395,00
5.05.00.0000047	Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki	211,00

W analizie przyjęto założenie, że w pierwszym roku po przeprowadzonym przeszczepie nerki, chory będzie wymagał monitorowania raz w miesiącu, zaś w kolejnych latach po przeszczepie raz na dwa miesiące. Konserwatywnie, zarówno w pierwszym jak i drugim roku po przeszczepie, uwzględniono również koszt leczenia powikłań związanych z leczeniem nerkozastępczym. Łączny koszt opieki nad chorym po przeszczepie nerki zawiera poniższa tabela.

**Tabela 27.**  
**Koszt związany z opieką nad chorym po przeszczepie nerki**

Czas od przeszczepu	Świadczenie	Koszt świadczenia (PLN)	Częstotliwość w roku	Koszt roczny (PLN)	Średni koszt roczny (PLN)
1 rok	Leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego > 17 r.ż.	3 425,00	1	3 425,00	5 957,00

	Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki	211,00	12	2 532,00	
Powyżej roku	Leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego > 17 r.ż.	3 425,00	1	3 425,00	4 691,00
	Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki	211,00	6	1 266,00	

### 8.4.5. Koszt leczenia zachowawczego

W przypadku decyzji o braku stosowania leczenia nerkozastępczego, stosowane jest leczenie zachowawcze, które ma na celu utrzymanie dobrej jakości życia chorych poprzez zachowanie czynności nerek i kontrolowanie objawów. W ramach przeprowadzonej ankiety, eksperci kliniczni wskazali, że w ramach leczenia zachowawczego chorzy leczeni są w poradniach specjalistycznych. Średnia liczba wizyt w poradniach specjalistycznych oraz średni roczny koszt takich wizyt przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 28.**  
**Roczny koszt leczenia zachowawczego**

Świadczenie	Koszt jednostkowy (PLN)	Średnia liczba świadczeń w roku	Koszt roczny (PLN)
Leczenie zachowawcze	34,00	█	█

### 8.5. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli.

**Tabela 29.**  
**Koszty stosowania porównywanych technologii (PLN)**

Kategoria kosztowa	TOL	BSC
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych	█	█
Różniący koszt diagnostyki, monitorowania i kwalifikacji do programu lekowego	█	█
Różniący koszt leczenia przewlekłej choroby nerek	█	█
Różniący koszt leczenia poważnego bólu nerek	█	█
Różniący koszt dializoterapii – hemodializa	█	█
Różniący koszt dializoterapii – dializa otrzewnowa	█	█

Kategoria kosztowa	TOL	BSC
Różniący koszt przeszczepu nerki	■	■
Różniący koszt leczenia zachowawczego	■	■

## 9. 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 poniższych podrozdziałach.

### 9.1. Bazowa charakterystyka chorych

Poniższa tabela zawiera bazową charakterystykę chorych wykorzystaną w analizie podstawowej oraz w analizie scenariuszy i analizie wrażliwości w oparciu o dane chorych z badania *TEMPO 3:4* dla populacji docelowej (analiza podstawowa) oraz szerszej populacji (cała populacja biorąca udział w badaniu).

**Tabela 30.**  
**Bazowa charakterystyka chorych**

Parametr	Średnia	Błąd standardowy	Rozkład	Zakres zmienności w AW
<b>Analiza podstawowa – TEMPO 3:4 Podgrupa chorych w 2.-3b. stadium PChN</b>				
Wiek (lata)	40,51	0,19	Normalny	+/- 1,96 x Błąd standardowy
Płeć (% kobiet)	46,0%	1,6%	Beta	
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	67,15	0,44	Normalny	
TKV (ml)	1 864,36	31,35	Normalny	
<b>Analiza scenariuszy – TEMPO 3:4 Populacja ogólna</b>				
Wiek (lata)	38,70	n/d	n/d	n/d
Płeć (% kobiet)	48,4%	n/d	n/d	
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	81,61	n/d	n/d	
TKV (ml)	1 692,30	n/d	n/d	
<b>Analiza scenariuszy – TEMPO 3:4 Podgrupa chorych w 2. stadium PChN</b>				
Wiek (lata)	40,19	n/d	n/d	n/d
Płeć (% kobiet)	47,2%	n/d	n/d	
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	74,68	n/d	n/d	
TKV (ml)	1 673,02	n/d	n/d	

Parametr	Średnia	Błąd standardowy	Rozkład	Zakres zmienności w AW
<b>Analiza scenariuszy – TEMPO 3:4 Podgrupa chorych w 3. stadium PChN</b>				
Wiek (lata)	41,36	n/d	n/d	n/d
Płeć (% kobiet)	46,9%	n/d	n/d	
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	53,45	n/d	n/d	
TKV (ml)	2 157,28	n/d	n/d	

## 9.2. Progresja choroby i efekt leczenia

### 9.2.1. Progresja choroby

Procentową zmianę TKV w stosunku do wartości bazowej, zaobserwowaną w grupie kontrolnej (w ramieniu BSC) w badaniu *TEMPO 3:4* [Torres 2012] oraz roczne zmiany wartości eGFR zaobserwowane w badaniach *TEMPO 3:4* oraz *REPRISE* podsumowano w poniższych tabelach (Tabela 31. oraz Tabela 32.).

**Tabela 31.**  
**Procentowa zmiana TKV w stosunku do wartości bazowej**

Rok	Średnia	Błąd standardowy	Rozkład	Zakres zmienności w AW
Rok 1	5,05	0,44	Normalny	+/- 1,96 x Błąd standardowy
Rok 2	11,49	0,55	Normalny	
Rok 3	18,85	0,84	Normalny	

**Tabela 32.**  
**Roczna zmiana w wartości eGFR wykorzystana w analizie podstawowej i analizie scenariuszy**

Pomiar eGFR	TOL		BSC		Rozkład	Zakres zmienności do AW
	Średnia	Błąd standardowy	Średnia	Błąd standardowy		
<b>Analiza podstawowa – TEMPO 3:4 Podgrupa chorych w 2.-3. stadium PChN</b>						
1/SC	-3,008	0,320	-4,643	0,368	Normalny	+/- 1,96 x Błąd standardowy
<b>Analiza scenariuszy – TEMPO 3:4 Europejska podgrupa</b>						
1/SC	-2,830	n/d	-4,544	n/d	n/d	n/d
<b>Analiza scenariuszy – TEMPO 3:4 Podgrupa chorych w 2.-3. stadium PChN</b>						

Pomiar eGFR	TOL		BSC		Rozkład	Zakres zmienności do AW
	Średnia	Błąd standardowy	Średnia	Błąd standardowy		
CKD-Epi	-3,014	n/d	-4,307	n/d	n/d	n/d
Analiza scenariuszy – REPRISÉ						
CKD-Epi	-2,772	n/d	-4,221	n/d	n/d	n/d
Analiza scenariuszy – TEMPO 3:4 Podgrupa chorych w 2. stadium PChN						
1/SC	-2,683	n/d	-3,886	n/d	n/d	n/d
Analiza scenariuszy – TEMPO 3:4 Podgrupa chorych w 3. stadium PChN						
1/SC	-3,873	n/d	-6,506	n/d	n/d	n/d

### 9.2.2. Efekt leczenia tolwaptanem

Wpływ leczenia na zmianę bazowej wartości eGFR, wykorzystany w ramach analizy podstawowej oraz analizy scenariuszy znajduje się w poniższej tabeli (Tabela 33.).

**Tabela 33.**

**Wpływ leczenia na zmianę bazowej wartości eGFR wykorzystany w analizie podstawowej i analizie scenariuszy**

Parametr	Efekt leczenia		Rozkład	Zakres zmienności w AW
	Średnia	Błąd standardowy*		
Analiza podstawowa – TEMPO 3:4 Podgrupa chorych w 2.-3. stadium PChN; dynamiczne efekty leczenia (1/SC)				
PChN – 1. stadium	■	■	■	■
PChN – 2. stadium	■	■	■	
PChN – 3. stadium	■	■	■	
PChN – 4. stadium	■	■	■	
Analiza scenariuszy – TEMPO 3:4 Podgrupa chorych w 2.-3. stadium PChN; stałe efekty leczenia (1/SC)				
Wszystkie stadia PChN	■	■	■	■
Analiza scenariuszy – TEMPO 3:4 Europejska podgrupa; dynamiczne efekty leczenia (1/SC)				
PChN – 1. stadium	■	■	■	■
PChN – 2. stadium	■	■	■	■
PChN – 3. stadium	■	■	■	■
PChN – 4. stadium	■	■	■	■
Analiza scenariuszy – TEMPO 3:4 Podgrupa chorych w 2.-3. stadium PChN; dynamiczne efekty leczenia (CKD-Epi)				
PChN – 1. stadium	■	■	■	■

Parametr	Efekt leczenia		Rozkład	Zakres zmienności w AW
	Średnia	Błąd standardowy*		
PChN – 2. stadium	■	■	■	■
PChN – 3. stadium	■	■	■	■
PChN – 4. stadium	■	■	■	■
Analiza scenariuszy – TEMPO 3:4 Podgrupa chorych w 2.-3. stadium PChN; stałe efekty leczenia (CKD-Epi)				
Wszystkie stadia PChN	■	■	■	■
Analiza scenariuszy – REPRISE; dynamiczne efekty leczenia (CKD-Epi)				
PChN – 1. stadium	■	■	■	■
PChN – 2. stadium	■	■	■	■
PChN – 3. stadium	■	■	■	■
PChN – 4. stadium	■	■	■	■

\*Błąd standardowy oszacowany na podstawie 95% przedziału ufności

### 9.2.3. Przerwanie leczenia

Poniższa tabela (Tabela 34.) przedstawia dane wejściowe dotyczące wskaźników przerwania leczenia i współczynników korygujących zastosowanych do kosztu leczenia w roku przerwania leczenia, aby odzwierciedlić rzeczywisty czas trwania leczenia. Współczynniki korygujące oszacowano na podstawie dyskontynuacji leczenia chorych w badaniu *TEMPO 3:4*.

**Tabela 34.**

**Wskaźnik przerwania leczenia oraz współczynniki korygujące koszty leczenia**

Rok	Dyskontynuacja		Współczynnik korygujący		Rozkład	Zakres zmienności do AW
	Średnia	Błąd standardowy	Średnia	Błąd standardowy		
1	15,3%	1,2%	■	■	Beta	+/- 1,96 x Błąd standardowy
2	6,5%	0,9%	■	■	Beta	
3	2,9%	0,6%	■	■	Beta	
4+	0,5%	0,2%	■	■	Beta	

### 9.2.4. Poważny ból nerek

Dane wejściowe dotyczące częstości występowania poważnych zdarzeń bólowych nerek na podstawie badania *TEMPO 3:4* podsumowano w kolejnej tabeli (Tabela 35.).

**Tabela 35.**  
**Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia poważnego bólu nerek**

Stadium PChN	TOL		BSC		Rozkład	Zakres zmienności do AW
	Średnia	Błąd standardowy	Średnia	Błąd standardowy		
PChN – stadium 1-4*	0,050	0,003	0,070	0,004	Beta	+/- 1,96 x Błąd standardowy

\*Po progresji choroby do 5. stadium PChN, leczenie jest przerywane; chorzy leczeni za pomocą tolwaptanu mają wówczas takie samo roczne prawdopodobieństwo wystąpienia poważnego bólu nerek, jak chorzy stosujący najlepsze leczenie wspomagające

## 9.3. Schyłkowa niewydolność nerek i wskaźniki śmiertelności

### 9.3.1. Schyłkowa niewydolność nerek

Dane wejściowe dotyczące schyłkowej niewydolności nerek podsumowane zostały w poniższej tabeli (Tabela 36).

**Tabela 36.**  
**Dane wejściowe – schyłkowa niewydolność nerek**

Parametr	Średnia	Błąd standardowy	Rozkład	Źródło	Zakres zmienności w AW
<b>Leczenie schyłkowej niewydolności nerek</b>					
Poziom eGFR poniżej którego rozpoczyna się schyłkowa niewydolność nerek	15,0	-	-	Wytyczne KDIGO	n/d
Odsetek chorych decydujących się na leczenie zachowawcze	■	■	Beta	Ankieta przeprowadzona wśród ekspertów klinicznych	■
Odsetek chorych decydujących się na leczenie zachowawcze po niepowodzeniu przeszczepu	■	■	Beta		■
Odsetek chorych hemodializowanych	0,945	0,189	Beta	Dębska-Ślizień 2018	n/d



Parametr	Średnia	Błąd standardowy	Rozkład	Źródło	Zakres zmienności w AW
Odsetek chorych dializowanych otrzewnowo	0,055	0,011	Beta		n/d
<b>Dostęp naczyniowy</b>					
Odsetek chorych dializowanych z dostępem naczyniowym w formie przetoki	0,710	0,142	Beta	<i>Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek</i>	n/d
Odsetek chorych dializowanych z dostępem naczyniowym w formie protezy naczyniowej	█	█	Beta	█	n/d
Odsetek chorych dializowanych z dostępem naczyniowym w formie cewnika tunelowanego	█	█	Beta		n/d
Odsetek chorych dializowanych z dostępem naczyniowym w formie cewnika nietunelizowany	█	█	Beta		n/d
<b>Powikłania związane z dializoterapią</b>					
Roczne prawdopodobieństwo powikłań związanych z hemodializą	█	█	Beta	<i>Ankieta przeprowadzona wśród ekspertów klinicznych</i>	█
Roczne prawdopodobieństwo powikłań związanych z dializą otrzewnową	█	█	Beta		█
Prawdopodobieństwo zgonu w wyniku powikłań związanych z hemodializą	0,000	0,000	Beta	Założenie	n/d
Prawdopodobieństwo zgonu w wyniku powikłań związanych z dializą otrzewnową	0,000	0,000	Beta		n/d
<b>Przeszczep nerki</b>					
Odsetek narządów od żywego dawcy	0,043	n/d	n/d	<i>Dane Poltransplant 2018</i>	n/d
Maksymalna liczba przeszczepów u jednego chorego	█	█	█	█	█

Parametr	Średnia	Błąd standardowy	Rozkład	Źródło	Zakres zmienności w AW
Maksymalny wiek kwalifikujący chorego do przeszczepu	105	-	-	Założenie	n/d
<b>Prawdopodobieństwo przeszczepu nerki (pierwszy i kolejne przeszczepy)</b>					
Wiek > 18 r.ż.	0,054	n/d	n/d	<i>Dane Poltransplant 2017, Dębska-Ślizień 2018</i>	n/d

### 9.3.1. Wskaźniki śmiertelności związane ze schyłkową niewydolnością nerek

Poniższa tabela (Tabela 37) przedstawia szczegółowe wartości parametrów dotyczących przeżycia chorych leczonych nerkozastępczo oraz zachowawczo pochodzące z *Biuletynu Poltransplant 2019, rejestru ERA-EDTA* oraz publikacji *O'Connor 2012*.

**Tabela 37.**  
**Dane dotyczące przeżycia chorych wraz z parametrami dopasowanej funkcji Weibulla**

Parametr	Prawdopodobieństwo przeżycia				Źródło	Rozkład Weibulla		Współczynnik determinacji R <sup>2</sup>
	Rok 1	Rok 2	Rok 5	Rok 10		Parametr skali	Parametr kształtu	
<b>Przeszczepienie nerki</b>								
Przeżycie przeszczepu po przeszczepie od dawcy żywego	0,940	-	0,870	-	<i>Biuletyn Poltransplant 2019</i>	0,062	0,504	1,000
Przeżycie biorcy po przeszczepie od dawcy żywego	0,990	-	0,980	-		0,010	0,434	1,000
Przeżycie przeszczepu po przeszczepie od dawcy zmarłego	0,910	-	0,790	0,710		0,095	0,556	1,000
Przeżycie biorcy po przeszczepie od dawcy zmarłego	0,950	-	0,870	0,570		0,007	1,916	0,989
<b>Dializoterapia</b>								
Przeżycie chorych dializowanych	0,825	0,708	0,421	-	Rejestr ERA-EDTA	0,183	0,960	0,999
<b>Leczenie zachowawcze</b>								
Przeżycie po 1,5 roku leczenia	0,500				<i>O'Connor 2012</i>	0,173	3,426	-

### 9.3.2. Wskaźniki śmiertelności w populacji generalnej

Wskaźniki śmiertelności w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku obliczono na podstawie tablic trwania życia [Dane GUS – tablice trwania życia]. Dokładne oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 38).

**Tabela 38.**  
**Tablice trwania życia**

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci	
	Kobiety	Mężczyźni		Kobiety	Mężczyźni		Kobiety	Mężczyźni
0	0,00353	0,00421	34	0,00046	0,00157	68	0,01365	0,03025
1	0,00020	0,00026	35	0,00051	0,00167	69	0,01492	0,03209
2	0,00016	0,00019	36	0,00056	0,00181	70	0,01628	0,03404
3	0,00012	0,00013	37	0,00062	0,00198	71	0,01776	0,03623
4	0,00010	0,00010	38	0,00068	0,00219	72	0,01938	0,03871
5	0,00008	0,00009	39	0,00075	0,00242	73	0,02115	0,04155
6	0,00008	0,00009	40	0,00082	0,00266	74	0,02312	0,04476
7	0,00007	0,00010	41	0,00090	0,00291	75	0,02532	0,04832
8	0,00007	0,00010	42	0,00100	0,00315	76	0,02782	0,05225
9	0,00008	0,00011	43	0,00112	0,00343	77	0,03071	0,05659
10	0,00009	0,00011	44	0,00127	0,00373	78	0,03419	0,06144
11	0,00011	0,00012	45	0,00143	0,00408	79	0,03849	0,06691
12	0,00013	0,00014	46	0,00160	0,00448	80	0,04380	0,07308
13	0,00014	0,00017	47	0,00178	0,00493	81	0,05021	0,07999
14	0,00015	0,00021	48	0,00197	0,00541	82	0,05770	0,08753
15	0,00017	0,00027	49	0,00218	0,00592	83	0,06595	0,09546
16	0,00020	0,00036	50	0,00240	0,00648	84	0,07460	0,10359
17	0,00023	0,00048	51	0,00264	0,00710	85	0,08343	0,11186
18	0,00027	0,00061	52	0,00292	0,00779	86	0,09236	0,12030
19	0,00028	0,00073	53	0,00323	0,00858	87	0,10162	0,12916
20	0,00028	0,00082	54	0,00360	0,00947	88	0,11151	0,13866
21	0,00027	0,00087	55	0,00405	0,01045	89	0,12234	0,14899
22	0,00025	0,00089	56	0,00456	0,01151	90	0,13427	0,16024
23	0,00024	0,00091	57	0,00514	0,01264	91	0,14748	0,17229
24	0,00023	0,00093	58	0,00576	0,01381	92	0,16158	0,18503

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci	
	Kobiety	Mężczyźni		Kobiety	Mężczyźni		Kobiety	Mężczyźni
25	0,00025	0,00096	59	0,00639	0,01504	93	0,17659	0,19848
26	0,00026	0,00101	60	0,00702	0,01635	94	0,19251	0,21262
27	0,00028	0,00105	61	0,00765	0,01779	95	0,20934	0,22746
28	0,00029	0,00112	62	0,00827	0,01936	96	0,22707	0,24299
29	0,00031	0,00119	63	0,00893	0,02107	97	0,24568	0,25922
30	0,00033	0,00126	64	0,00965	0,02290	98	0,26516	0,27612
31	0,00035	0,00134	65	0,01049	0,02477	99	0,28547	0,29369
32	0,00038	0,00141	66	0,01143	0,02663	100	0,30658	0,31189
33	0,00042	0,00148	67	0,01248	0,02845	101	1,00000	1,00000

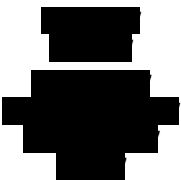
## 9.4. Koszty

Kosztowe dane wejściowe do modelu zostały zestawione w poniższej tabeli (Tabela 39).

**Tabela 39.**  
Dane wejściowe modelu – koszty

Parametr	Średni koszt (PLN)	Częstotliwość naliczania kosztu	Rozkład	Źródło	Zakres zmienności w AW
<b>Koszt terapii tolwaptanem</b>					
Roczny koszt leku (1 rok leczenia)	████████	████████	-	<i>Dane dostarczone przez Zamawiającego</i>	n/d
Roczny koszt leku (kolejne lata leczenia)	████████	██████	-		n/d
<b>Koszt monitorowania</b>					
Pierwszy rok leczenia*	████████	████████	██████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	████████ ████████ ████████
Drugi rok leczenia	██████	████████	██████		████████ ████████ ████████

Kolejne lata leczenia	████	████	████		████
Koszt wizyt w poradni nefrologicznej					
Pierwszy rok leczenia	████	████	████	████	████
Drugi rok leczenia	████	████	████		████
Kolejne lata leczenia	████	████	████		████
Koszt leczenia PChN					
PChN – 1. stadium	████	████	████	████	████
PChN – 2. stadium	████	████	████		████
PChN – 3. stadium	████	████	████		████
PChN – 4. stadium	████	████	████		████
PChN – 5. stadium	████	████	████		████
Poważny ból nerek	████	████	████		████
Koszt dostępu naczyniowego					
Dostęp w hemodializie	2 880,89	Jednorazowo	n/d	Zarządzenie leczenie szpitalne (a)	n/d
Dostęp w dializie otrzewnowej	2 608,00	Jednorazowo	n/d		n/d
Koszt leczenie schyłkowej niewydolności nerek					

Leczenie zachowawcze	182,14	Rocznie	Gamma	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	
Hemodializa	64 800,31	Rocznie	n/d	Zarządzenie świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie, Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek	n/d
Dializa otrzewnowa	83 408,49	Rocznie	n/d		n/d
Powikłania hemodializy	3 425,00	Jednorazowo	n/d	Zarządzenie leczenie szpitalne (a)	n/d
Powikłania dializy otrzewnowej	3 425,00	Jednorazowo	n/d		n/d
Przeszczep nerki od żywego dawcy	45 589,00	Jednorazowo	n/d		n/d
Przeszczep nerki od martwego dawcy	45 589,00	Jednorazowo	n/d		n/d
Kwalifikacja do przeszczepu	5 665,00	Jednorazowo	n/d		n/d
Opieka nad pacjentem po przeszczepie – 1 rok po przeszczepie	5 957,00	Rocznie	n/d		n/d
Opieka nad pacjentem po przeszczepie – kolejne lata po przeszczepie	4 691,00	Rocznie	n/d		n/d

\* w pierwszym roku do kosztu monitorowania doliczono koszt kwalifikacji do leczenia

## 10. Wyniki analizy

### 10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty w perspektywie płatnika publicznego są tożsame z kosztami w perspektywie wspólnej.

**Tabela 40.**

**Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora**

Kategoria wynikowa	TOL	BSC
Całkowita wartość QALY	■	■
Całkowita wartość LY	■	■
Całkowity koszt różniący terapii (PLN)	■	■

Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 41.**

**Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku**

Kategoria wynikowa	Wynik
<b>Inkrementalny wynik zdrowotny</b>	
Inkrementalna całkowita wartość QALY	■
Inkrementalna całkowita wartość LY	■
<b>Koszty inkrementalne (PLN)</b>	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii	■
<b>ICUR (PLN/QALY)</b>	
ICUR	■
<b>ICER (PLN/LYG)</b>	
ICER	■
<b>Cena progowa leku Jinarc® (PLN)</b>	



Kategoria wynikowa	Wynik
Progowa CZN opakowania Jinarc® 45 mg + 15 mg	████████
Progowa CZN opakowania Jinarc® 60 mg + 30 mg	████████
Progowa CZN opakowania Jinarc® 90 mg + 30 mg	████████

## 10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: lata życia (LY) i QALY oraz dla poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów, z wyłączeniem stóp dyskonta<sup>3</sup>. Parametry te określono w rozdziale 9.

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

<sup>3</sup> przyjęto, że parametr ten ma na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwia zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

**Tabela 42.**  
**Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania tolwaptanu z BSC**

Parametr	TOL – wynik podstawowy	TOL – wynik min	TOL – wynik max	BSC – wynik podstawowy	BSC –wynik min	BSC –wynik max
Wynik zdrowotny LY (lata)	■	■	■	■	■	■
Wynik zdrowotny QALY	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt różniący (PLN)	■	■	■	■	■	■

---

## 11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

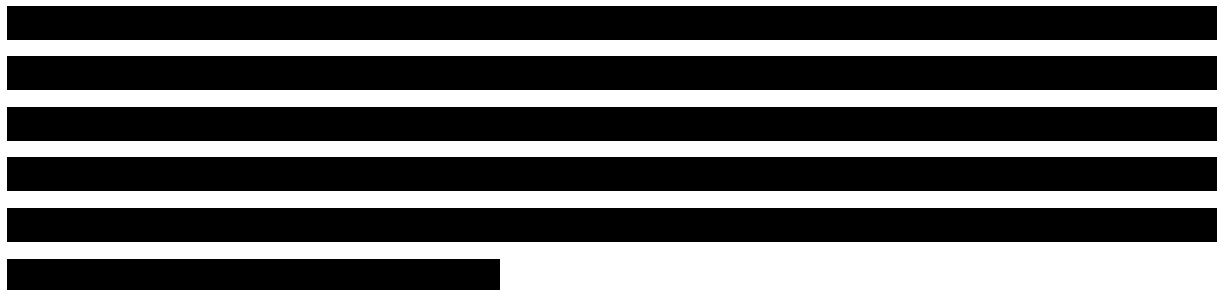
Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 9., 7.5. i 7.6.

### 11.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla zmian 30 parametrów wpływających w największym stopniu na oszacowanie opłacalności przedstawiono w postaci wykresu tornada. [REDACTED]









	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9	1	2	3	4	5	6	7	8	9











	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9	1	2	3	4	5	6	7	8	9



	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	1	2	3	4	5	6	7	8	9

**Tabela 44.**  
Wyniki analizy progowej w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy











## 11.2. Analiza scenariuszy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie. W poniższych tabelach zestawiono scenariusze testowane w analizie oraz wynik analizy scenariuszy.

**Tabela 45.**  
**Testowane scenariusze**

[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
		■	[REDACTED]
		■	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
		■	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
		■	[REDACTED]
		■	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
		■	[REDACTED]
		■	[REDACTED]

		■	
		■	
		■	







## 12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Wartości przyjmowane przez poszczególne parametry modelowano przy wykorzystaniu trzech typów rozkładów: normalny, bety, gamma. Rozkład normalny został wykorzystany do modelowania parametrów, które opisują bazowe charakterystyki chorych (np. wiek lub TKV). Wartości próbkowane z rozkładu normalnego są symetrycznie rozmieszczone wokół średniej. Wartości z rozkładu beta mogą przyjmować wartości od 0 do 1, zatem zastosowano ten rozkład do parametrów związanych z użytecznościami, prawdopodobieństwami oraz odsetkami. Wykorzystując rozkład gamma uzyskujemy wartości dodatnie, zatem rozkład ten wykorzystano do parametrów opisujących koszty. Dla każdego z rozkładów wymagane było określenie średniej oraz błędu standardowego.

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

### 12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej





Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 47.**  
**Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości**

Kategoria	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
Wartość z analizy podstawowej			
Średnia wartość z AWW			
Dolna granica 95% przedziału ufności			
Górna granica 95% przedziału ufności			

## 12.2. 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.

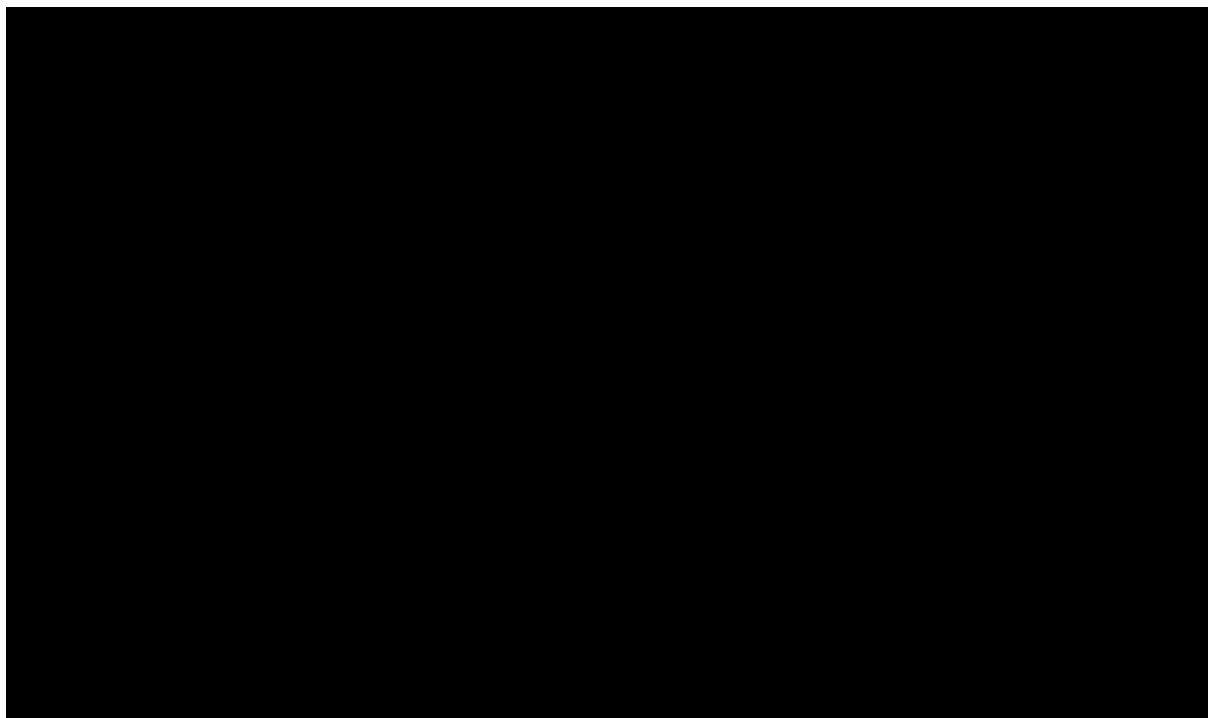
---

**Rysunek 4.**  
**Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości**



---

**Rysunek 5.**  
**Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora**



## 13. Walidacja modelu

### 13.1. Progresja choroby

W ramach walidacji zewnętrznej oceniono dokładność dopasowania modelu wykorzystanego do modelowania naturalnej progresji choroby (ramię BSC). Z powodu braku badania pokazującego progresję choroby w horyzoncie dożywotnym, model został zweryfikowany w oparciu o alternatywne kohorty chorych z badań. Równania opisujące progresję chorych zastosowane w niniejszej analizie porównano z tymi uzyskanymi w badaniach *CRISP*, *HALT-PKD1*, *HALT-PKD2* oraz *THIN*.

Prognozowane trajektorie progresji choroby uwzględnione w analizie były zgodne z tymi uzyskanymi na podstawie badania *CRISP* zarówno w zakresie eGFR jak i TKV. Ponieważ populacja z badania *CRISP* nie zawierała wyłącznie chorych, którzy w momencie rozpoczęcia leczenia wykazywały szybki postęp choroby (w przeciwieństwie do badania *TEMPO 3:4*), wyznaczono dodatkowo 95% przedział ufności wartości prognozowanych przez uwzględniony w niniejszej analizie model. Poniższa tabela przedstawia informacje o jednym z punktów końcowych: czasie do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (definiowanej jako spadek eGFR poniżej wartości 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oszacowanym na podstawie badań *TEMPO 3:4* oraz *CRISP*. Można zaobserwować, że wartości prognozowane na podstawie danych z obu badań są zbliżone.

**Tabela 48.**

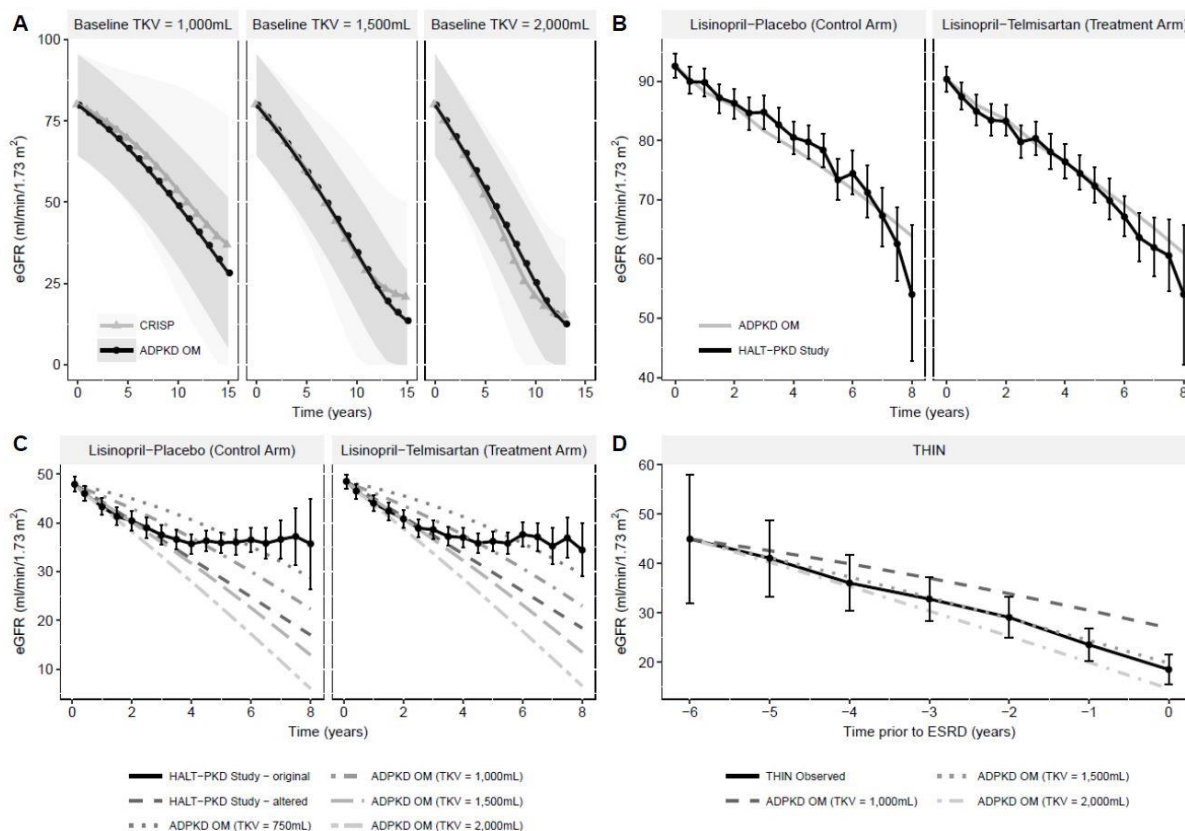
**Prognozowany czas do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek na podstawie badań *TEMPO 3:4* oraz *CRISP***

TKV	Czas do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek		
	Badanie <i>TEMPO 3:4</i>		Badanie <i>CRISP</i>
	CKD-Epi	1/SC	
1 000 ml	16 lat	17 lat	19 lat
1 500 ml	14 lat	14 lat	13 lat
2 000 ml	12 lat	12 lat	10 lat

Prognozowane przez model trajektorie progresji choroby były również spójne z wynikami badań *HALT-PKD* zarówno u chorych z wczesnym stadium ADPKD (*HALT-PKD1*) jak i u

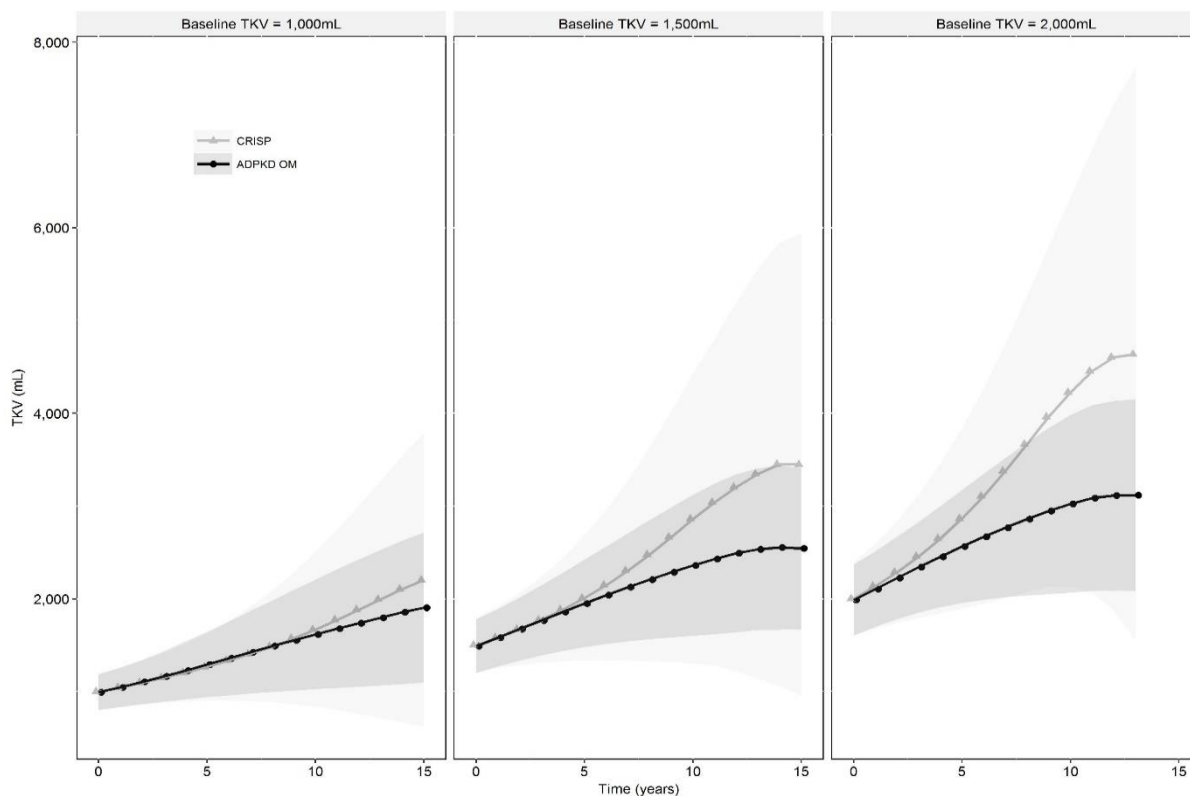
chorych z zaawansowanym stadium choroby (*HALT-PKD2*). Na podstawie charakterystyk bazowych chorych z badania obejmującego chorych z wczesnym stadium ADPKD modelowano wartość eGFR oraz TKV u w kolejnych latach. Walidacja chorych znajdujących się w zaawansowanym stadium ADPKD na podstawie badania *HALT-PKD2* była skomplikowana z powodu braku danych dotyczących TKV oraz eGFR na koniec badania. Aby dodatkowo zwalidować poprawność prognoz modelu wykorzystanego w niniejszej analizie dla chorych w zaawansowanym stadium ADPKD, wartości z modelu porównano z danymi z badania obserwacyjnego *THIN*, które obejmowało 64 chorych ponad 6 lat przed wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek. Wartości uwzględnione w niniejszej analizie były spójne z wartościami uzyskanymi z badania *THIN*. Poniższy rysunek przedstawia wartości eGFR modelowane na podstawie badania *TEMPO 3:4* oraz badania *CRISP* (rysunek A), badania *HALT-PKD1* dla chorych we wczesnym stadium i *HALT-PKD2* dla chorych w zaawansowanym stadium ADPKD (odpowiednio rysunki B oraz C) i badania *THIN* (rysunek D).

**Rysunek 6. Walidacja modelowania eGFR z badania *TEMPO 3:4***

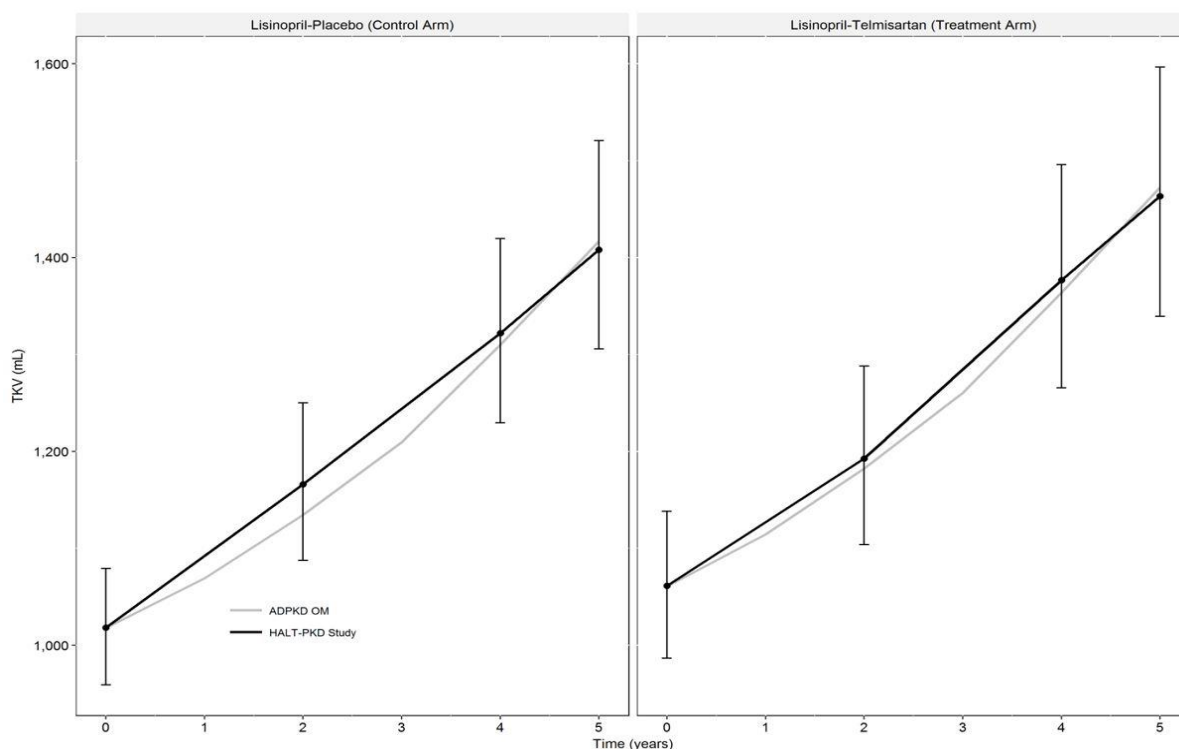


Kolejne dwa rysunki (Rysunek 7, Rysunek 8) obrazują walidację wartości TKV prognozowaną na podstawie badania *TEMPO 3:4* oraz badań *CRISP* i *HALT-PKD*.

### Rysunek 7. Walidacja modelowania TKV z badania *TEMPO 3:4* z wykorzystaniem danych z badania *CRISP*



**Rysunek 8. Walidacja modelowania TKV z badania TEMPO 3:4 z wykorzystaniem danych z badania HALT-PKD1**



## 13.2. Wpływ tolwaptanu na progresję choroby

Modelowany wpływ tolwaptanu na spadek eGFR został zwalidowany na podstawie pięcioletniej obserwacji chorych, którzy z badania TEMPO 3:4 przeszli do badania TEMPO 4:4 (populacja zdefiniowana jako kohorta chorych wcześniej leczonych) oraz rocznej obserwacji chorych w stadium 2-4 PChN z badania REPRISE. Efekt ciągłego leczenia tolwaptanem modelowano jako zmniejszenie o 26,4% rocznego spadku eGFR (mierzonego za pomocą CKD-Epi). Wartość ta została porównana z analogicznymi danymi z wspomnianych uprzednio badań. Prognozy wynikające z modelu uwzględnionego w niniejszej analizie dotyczące pięcioletniego spadku eGFR były zgodne z danymi zebranymi podczas dwuletniego okresu przedłużenia badania TEMPO 4:4. W przypadku modelowania dla chorych w stadiach 2-4 PChN (dopasowanie do populacji badania REPRISE), w niniejszej analizie uwzględniono, że wpływ terapii tolwaptanem na średnią wartość eGFR wyniesie 1,27 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (95% przedział ufności: (0,86; 1,68)) w porównaniu z 1,26 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (95% przedział ufności:



Jinarc® (tolwaptan) stosowany w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby – analiza ekonomiczna

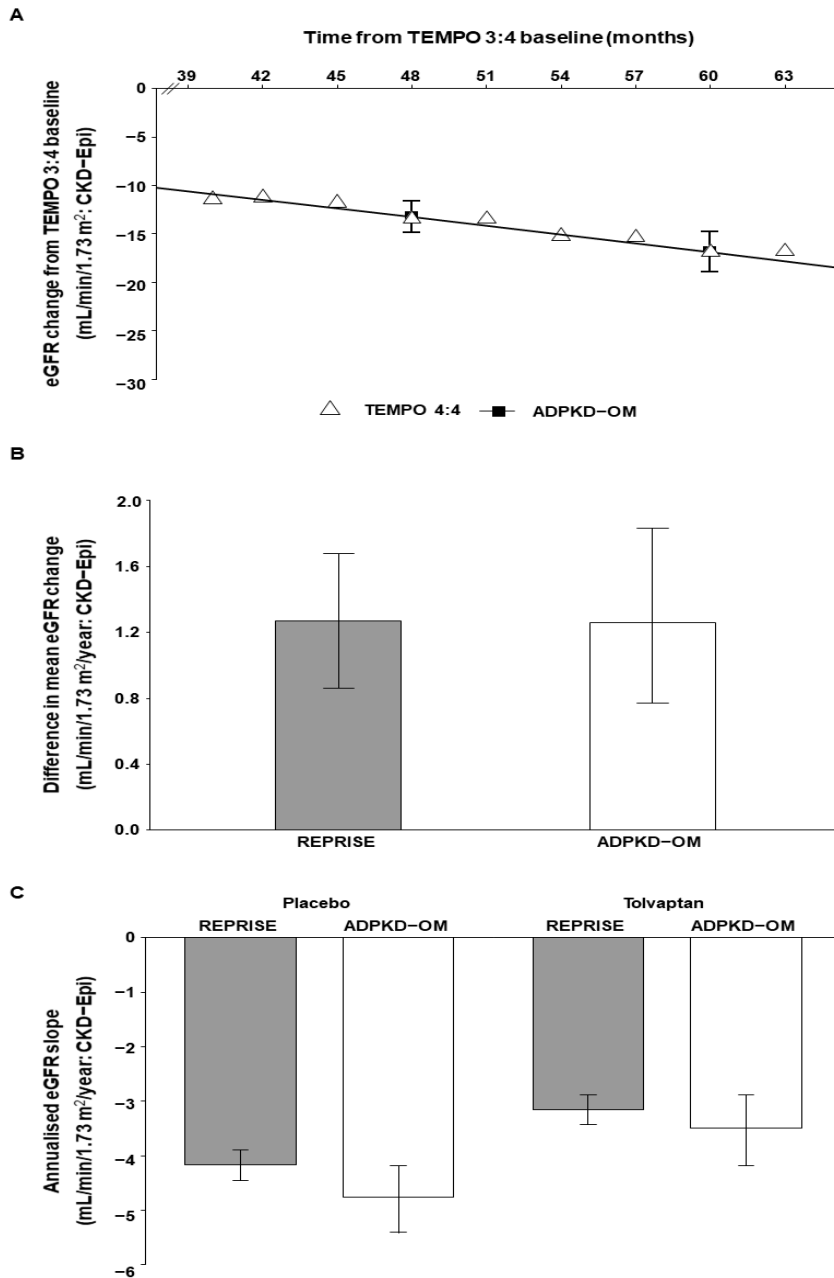
---

(0,77; 1,83)) dla badania *REPRISE*. Analogicznie, prognozowany spadek eGFR dla chorych leczonych oraz nieleczonych (odpowiednio ramię interwencji oraz komparatora) był spójny z tym obserwowanym w badaniu *REPRISE* odpowiednio dla tolwaptanu i najlepszego leczenia wspomagającego. Dane te zostały zilustrowane na poniższym rysunku.

---



**Rysunek 9. Walidacja modelowania TKV z badania TEMPO 3:4 z wykorzystaniem danych z badania CRISP**



---

### 13.3. Czynniki wpływające na progresję choroby

Zgodnie z przeglądem systematycznym opisanym w publikacji *Woon 2015* do najczęściej wskazywanych w literaturze czynników wpływających na tempo progresji ADPKD były TKV oraz wiek chorych. W niniejszej analizie modelowano progresję choroby w zależności od czynników takich jak: wiek, TKV, płeć, czas upływający do diagnozy ADPKD oraz długość nerki. Analiza trajektorii eGFR u chorych prognozowana przez model wykazywała znaczne zróżnicowanie tempa progresji choroby w zależności od tych czynników, podobnie jak w cytowanej literaturze.

### 13.4. Wiek w momencie osiągnięcia stanu schyłkowej niewydolności nerek

W celu zwalidowania poprawności modelu pod kątem prognoz dotyczących czasu do osiągnięcia przez chorych stanu schyłkowej niewydolności nerek przeprowadzono niesystematyczny przegląd literatury w celu zidentyfikowania badań wskazujących wiek osiągnięcia schyłkowej niewydolności nerek u chorych z ADPKD. Wiek osiągnięcia tego stanu w odnalezionych badaniach wynosił od 45 do 80 lat. Uzależniony był od okresu badania, przy czym nowsze badania wskazywały wyższy średni wiek rozpoczęcia ESRD, często w przedziale 60-65 lat. Ponadto, wiek stanu ESRD zależał od charakterystyki początkowej chorych, chorzy z bardziej zaawansowaną chorobą w momencie rozpoczęcia badania wcześniej osiągnęli stan ESRD. W ramach przeglądu odnaleziono pięć badań, w których charakterystyka początkowa chorych była zbliżona do przyjętej w niniejszej analizie: *Schrier 2003*, *Chang 2013*, *Romao 2006*, *Haynes 2014* oraz *Cornec-Le Gall 2013*. W czterech z nich nieznanym był wynik TKV na początku badania, dlatego nie można było wykorzystać tych badań do walidacji progresji choroby. Jedynie w badaniu *Schrier 2003* znane było TKV na początku badania. W badaniu tym nie podano jednak eGFR, co ogranicza zakres walidacji na podstawie tego badania. Dodatkowo początkowa wartość TKV była zbyt niska (<750 ml), aby można było wykorzystać równanie regresji określone na podstawie badania *TEMPO 3:4* w dwóch grupach składających się z kobiet. Prognozy modelu dotyczące wieku rozpoczęcia schyłkowej niewydolności nerek uzależnione są od charakterystyk bazowych, średni wiek prognozowany przez model wynosił od 51 do 53 lat przy zastosowaniu odpowiednio równań progresji choroby

---



Jinarc® (tolwaptan) stosowany w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby – analiza ekonomiczna

---

pochodzących z badania *CRISP* oraz *TEMPO 3:4* (CKD-Epi lub 1/SC). Prognozy modelu sugerują ponadto, że schyłkowa niewydolność nerek zwykle występuje w wieku 50-60 lat. Jest to wartość zbliżona do tej zidentyfikowanej w ramach przeglądu niesystematycznego, szczególnie do nowszych spośród odnalezionych badań. Zestawienie badań odnalezionych w ramach przeglądu znajduje się w poniższej tabeli.

---

**Tabela 49.**  
**Badania wskazujące wiek rozpoczęcie schyłkowej niewydolności nerek u chorych z ADPKD**

Badanie			Charakterystyka chorych						Schyłkowa niewydolność nerek	
Autor	Lokalizacja	Okres badania	N (mężczyźni /kobiety)	Wiek	SC (mg/dl)	eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	TKV (ml)	Nadciśnienie (N, %)	Wiek	ESRD (N, %)
Schrier 2003	USA	1985-1992	97 (97/0)	38 ± 10	2.0 ± 1.4	b/d	826 ± 584	b/d	53	b/d
		1992-2001	80 (80/0)	36 ± 11	1.6 ± 1.1		834 ± 839		63	
		1985-1992	158 (0/158)	37 ± 10	1.4 ± 1.1		576 ± 537		57	
		1992-2001	178 (0/178)	39 ± 11	1.4 ± 1.1		575 ± 396		61	
Chang 2013	Tajwan	2008-2011	23 (14/9)	43.4 ± 10.81	b/d	54.8 ± 41.5	b/d	17 (74%)	52 [40-58]	b/d
			7 (2/5)	52.9 ± 13		58.6 ± 39.4		5 (71%)	65.5 [64-67]	
			16 (9/7)	51.1 ± 14.8		68.61 ± 53.2		9 (56%)	67 [41-79]	
Romao 2006	Brazylia	1985-2003	92 (34/58)	35.1 ± 14.9	2.4 ± 2.8	b/d	b/d	b/d	45.4 ± 9.5	27 (29.3%)
Haynes 2014	Wielka Brytania	2003-2010	675 (360/315)	56 ± 10	b/d	22.8 ± 11.1 (roczna zmiana -3.8 ± 2.5)	b/d	b/d	b/d	23% rocznie
Cornec-Le Gall 2013	Francja	2009-2012	1017 (466/551)	53.9 ± 14.2	b/d	13.1% PChN 1, 15.8% PChN 2, 19.4% PChN 3, 10.7% PChN 4, and 41% PChN 5	b/d	b/d	65	b/d

---

## 14. 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.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, płeć, poziom eGFR oraz TKV) dla chorych na podstawie badania *TEMPO 3:4* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Ze względu na brak danych dla chorych na ADPKD w Polsce odnośnie zakresu świadczeń oraz częstości ich stosowania w ramach leczenia zachowawczego, leczenia nerkozastępczego, wizyt u nefrologa, leczenia PChN w poszczególnych stadiach, leczenia poważnego bólu nerek oraz schyłkowej niewydolności nerek, dane te zostały zebrane w ramach ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Były to najlepsze dostępne dane.

Nie odnaleziono publikacji, które pozwoliłyby określić jakość życia chorych w poszczególnych stanach uwzględnionych w modelu. Dlatego też, model wykorzystuje podstawowe wartości użyteczności dla polskiej populacji generalnej w zależności od wieku [Golicki 2017], do których następnie zastosowano obniżki użyteczności (związane ze stanem zdrowia oraz zajściem poszczególnych zdarzeń). W każdym cyklu jakość życia odpowiada jakości życia wynikającej z wieku chorego pomniejszonej o wszystkie odpowiednie obniżki jakości życia.

## 15. Podsumowanie i wnioski końcowe

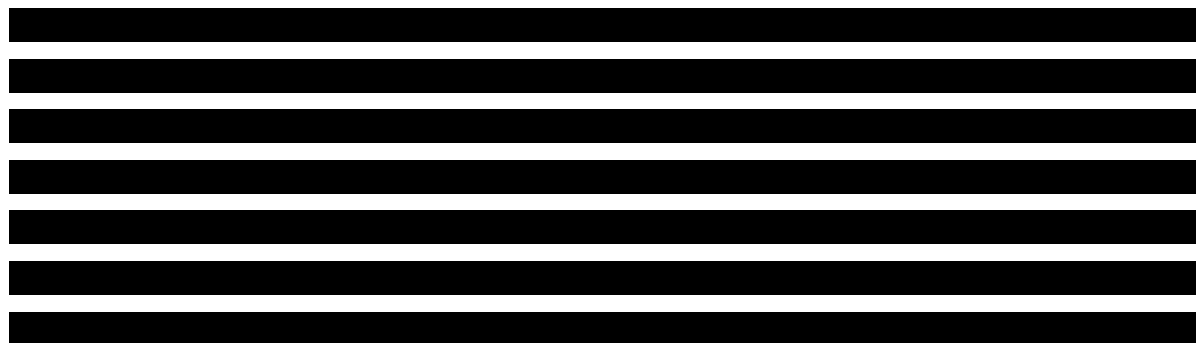
W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania tolwaptanu względem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

---

---

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model symulacyjny dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego.

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



Finansowanie tolwaptanu u chorych przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na ADPKD z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów.

## 16. 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 17.3. W przeglądzie odnaleziono dwie publikacje: *Erickson 2013* oraz *NICE 2015*.

---

---

W ramach publikacji *Erickson 2013* oceniano z perspektywy społecznej efektywność kosztową stosowania tolwaptanu w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w grupie chorych znajdujących się we wczesnym stadium autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) przyjął wartość 744 100 USD/QALY.

W przypadku publikacji *NICE 2015* oceniano kosztową efektywność terapii za pomocą tolwaptanu w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w grupie chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3., u których występuje autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek. Liczba lat życia skorygowanych o jego jakość wyniosła dla interwencji oraz komparatora odpowiednio 10,42 oraz 9,83 jednostek QALY. Inkrementalna liczba lat życia skorygowanych o jego jakość przyjęła wartość 0,59 QALY. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) wyniósł natomiast 23 503 GBP/QALY.

---

---

## 17. Załączniki

### 17.1. Wyniki badania ankietowego

[Redacted content]



Jinarc® (tolwaptan) stosowany w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby – analiza ekonomiczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. [Redacted list item]

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

[Redacted text block]

Jinarc® (tolwaptan) stosowany w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby – analiza ekonomiczna

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

2. [Redacted text]

[Redacted text]

3. [Redacted text]

<sup>4</sup> Patel V., Chowdhury R., Igarashi P., *Advances in the pathogenesis and treatment of polycystic kidney disease*, Curr Opin Nephrol Hypertens 2009; 18(2):99  
<sup>5</sup> Barua M., Cil O., Paterson A.D. et al., *Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD*, J Am Soc Nephrol 2009; 20(8):1833

Jinarc® (tolwaptan) stosowany w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby – analiza ekonomiczna

a.

[Redacted text]

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

b.

[Redacted text]

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

---

## 17.2. 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.

### 17.2.1. 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 autosomalnie dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego 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 poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

### 17.2.2. 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 50.**

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	Polycystic Kidney Diseases	10 786
#2	polycystic kidney disease	12 646
#3	polycystic kidney syndrome*	17
#4	ADPKD	5 048
#5	PKD	2 517
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	13 939
#7	Kidney Failure, Chronic	107 515
#8	end stage renal disease	124 606
#9	ESRD	112 180
#10	end stage kidney disease	119 055
#11	(end stage kidney failure or end stage renal failure)	115 359
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	128 661
#13	#6 OR #12	140 456
#14	Utility	192 247
#15	quality of life or "Quality of Life"	380 910
#16	#14 AND #15	10 992
#17	(health state* or health state utility value\$ or HSUV)	7 364
#18	(EQ5D or EQ 5D or EuroQoL)	10 158
#19	(medical outcome study short-form health survey or mos-sf or sf-6d or sf 6d)	4 687
#20	(health utility index 3 or health utility index three or HUI3 or HUI 3)	10 123
#21	(Time Trade Off or Standard Gamble)	6 300
#22	disutility	363
#23	((mapping or crosswalk*) and utility)	4 893
#24	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	46 213
#25	#13 AND #24	393

Data ostatniego wyszukiwania: 12.12 2019

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*.

---

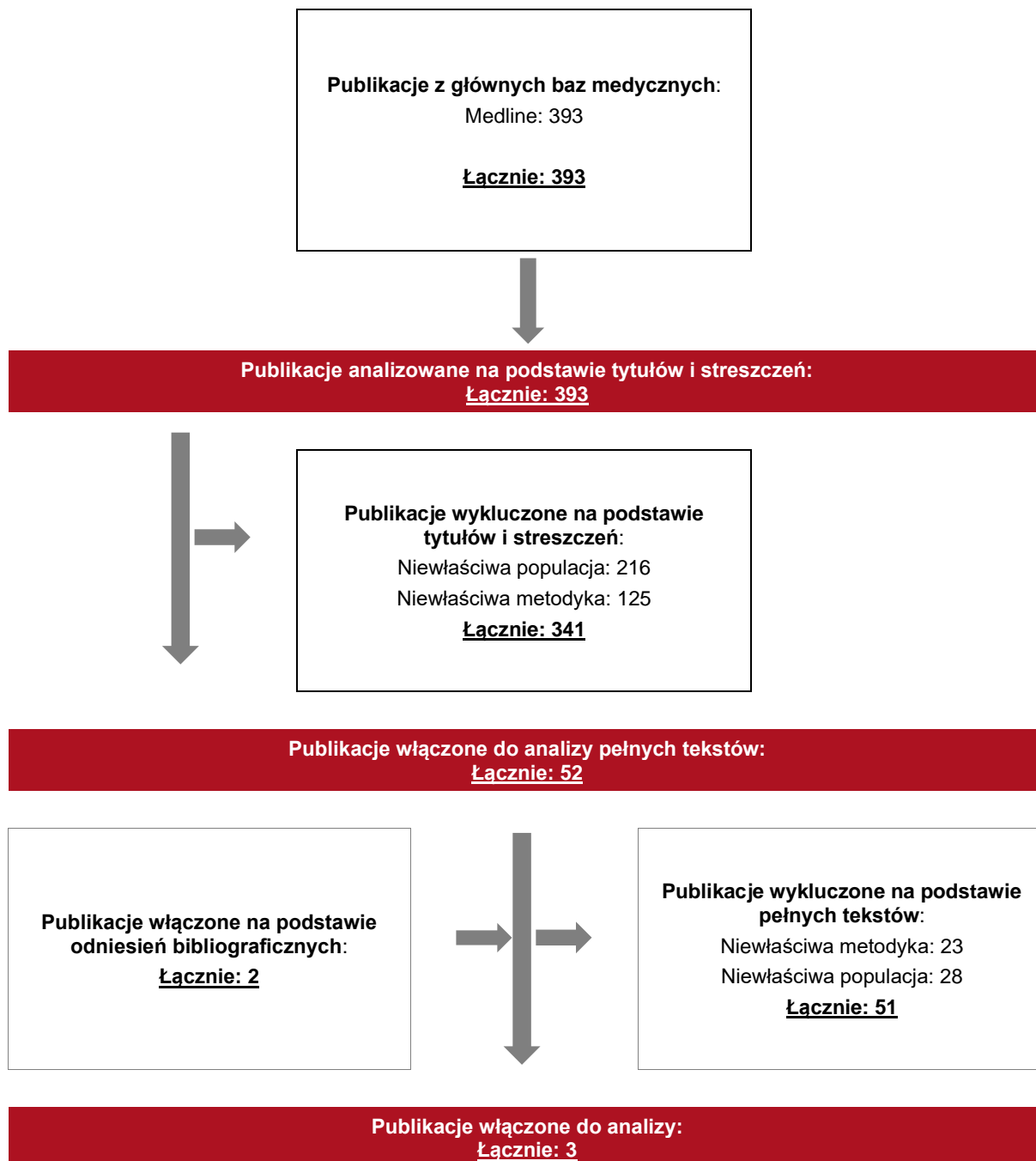
### **17.2.3. Selekcja badań**

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

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

**Rysunek 10.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 393 publikacje w formie tytułów i abstraktów. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 52 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych, w tym 2 publikacje na podstawie odniesień bibliograficznych.

### 17.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Gorodetskaya 2005*, *Lee 2005* oraz *Dolan 1997*.

Na podstawie publikacji *Gorodetskaya 2005* określono obniżki jakości życia związane z wystąpieniem przewlekłej choroby nerek w poszczególnych stadiach z wyłączeniem stadium 5. W odniesieniu do populacji generalnej. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 51.**  
**Obniżki jakości życia związane z wystąpieniem przewlekłej choroby nerek**

Przewlekła choroba nerek	Średnia obniżka użyteczności	Błąd standardowy
Stadium 1.	0,000	0,000
Stadium 2.	0,000	0,000
Stadium 3.	0,030	0,050
Stadium 4.	0,050	0,046

W ramach publikacji *Lee 2005* wyznaczono obniżki użyteczności związane z wystąpieniem przewlekłej choroby nerek w stadium 5. oraz wynikające z leczenia schyłkowej niewydolności nerek w odniesieniu do populacji generalnej. Wyniki przedstawione zostały w poniższej tabeli.



**Tabela 52.**

**Obniżki jakości życia związane z wystąpieniem przewlekłej choroby nerek oraz ich schyłkowej niewydolności**

Przewlekła choroba nerek	Średnia obniżka użyteczności	Błąd standardowy
Stadium 5.	0,285	0,065
Leczenie schyłkowej niewydolności nerek	Średnia obniżka użyteczności	Błąd standardowy
Leczenie zachowawcze	0,415	0,038
Hemodializa	0,415	0,038
Dializa otrzewnowa	0,325	0,046
Przeszczep nerki (pierwszy rok po zabiegu)	0,261	0,065
Przeszczep nerki (kolejne lata po zabiegu)	0,145	0,021

W oparciu o wyniki publikacji *Dolan 1997* określono obniżki jakości życia związane z wystąpieniem poważnego bólu nerek. Średnia wartość obniżki wyniosła 0,051. Natomiast błąd standardowy obniżki przyjął wartość 0,010.

### **17.3. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą**

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, 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.

#### **17.3.1. 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 autosomalnie dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek;
- **interwencja:** tolwaptan;
- **komparatory:** najlepsze leczenie wspomagające (BSC);
- **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;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

## 17.3.2. 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 53.**

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	Polycystic Kidney Diseases	10 786	203
#2	polycystic kidney disease	12 645	509
#3	polycystic kidney syndrome*	17	125
#4	ADPKD	5 047	261
#5	PKD	2 517	62
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	13 938	581
#7	(tolvaptan or samsca or jinarc or OPC-41061)	1 036	466
#8	#6 AND #7	192	77

Data ostatniego wyszukiwania: 10.12.2019

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 54.**

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie CEAR	Liczba trafień w bazie NICE
1	Jinarc	0	1
2	tolvaptan	3	3

Data ostatniego wyszukiwania: 10.12 2019

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 względem zdefiniowanego komparatora.

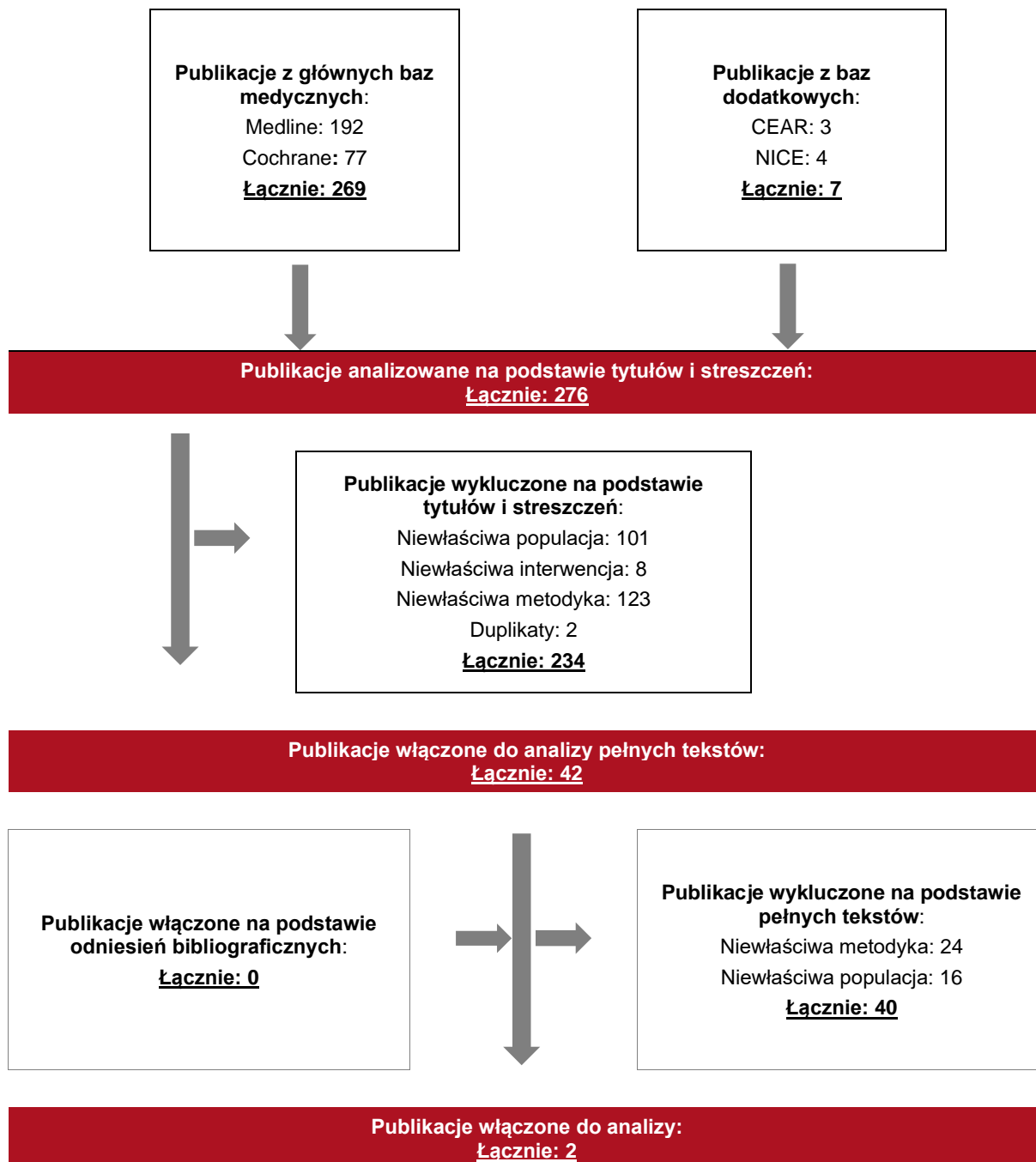
### 17.3.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.3.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 11.

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



---

### **17.3.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 276 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 192 publikacje;
- w bazie Cochrane odnaleziono 77 publikacji;
- w bazie CEAR odnaleziono 3 publikacje;
- w bazie NICE odnaleziono 4 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje: *Erickson 2013*, *NICE 2015*, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

### **17.3.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania tolwaptanu w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) u chorych z autosomalnie dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

## **17.4. Oszacowanie prawdopodobieństwa przerwania leczenia tolwaptanem oraz współczynników korygujących koszty**

Poniższa tabela przedstawia sposób oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia tolwaptanem w poszczególnych latach oraz współczynników korygujących koszty w roku przerwania leczenia.

---

**Tabela 55.**  
**Oszacowanie rocznych prawdopodobieństw przerwania leczenia oraz współczynników korygujących koszty**

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

## 17.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Jinarc® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. 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 tolwaptanu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Jinarc® 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*.

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

Tabela 56.

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 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11. - 12.
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 17.3.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
4.	<p>Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>• oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dodatkowego 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 10.1
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 stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
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.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.



Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. 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.-5. 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 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. I 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
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
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	NIE
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

---

## 18. Spis tabel

Tabela 1. Oszacowanie parametrów regresji informującej o zmianie TKV .....	25
Tabela 2. Oszacowanie parametrów regresji informującej o zmianie eGFR .....	25
Tabela 3. Roczne prawdopodobieństwo wystąpienie komplikacji związanych z dializoterapią .....	29
Tabela 4. Dane dotyczące przeżycia chorych poddawanych dializoterapii .....	30
Tabela 5. Dane dotyczące przeżycia biorcy i przeszczepu nerki .....	31
Tabela 6. Roczny spadek eGFR w okresie pierwszych 3 lat leczenia.....	32
Tabela 7. Procentowa redukcja spadku eGFR u chorych leczonych tolwaptanem w porównaniu z chorymi leczonymi BSC.....	32
Tabela 8. Odsetek chorych przerywających leczenie tolwaptanem w zależności od czasu leczenia .....	33
Tabela 9. Współczynniki korygujące koszty w roku przerwania leczenia tolwaptanem .....	34
Tabela 10. Użyteczności polskiej populacji generalnej według wieku .....	34
Tabela 11. Obniżki jakości życia oraz ich przyczyny.....	35
Tabela 12. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne .....	39
Tabela 13. Dawkowanie leku (PLN).....	40
Tabela 14. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	41
Tabela 15. Średni koszt leku w poszczególnych miesiącach (PLN).....	41
Tabela 16. Średni roczny koszt leku (PLN).....	42
Tabela 17. Wycena kwalifikacji chorego do programu lekowego .....	43

---

---

Tabela 18. Koszt monitorowania chorego w kolejnych latach leczenia .....	44
Tabela 19. Koszt związany z wizytami w poradni nefrologicznej.....	45
Tabela 20. Wycena świadczeń wchodzących w skład leczenia PChN u chorych z ADPKD .....	46
Tabela 21. Roczny koszt leczenia poszczególnych stadiów PChN .....	47
Tabela 22. Roczny koszt leczenia poważnego bólu nerek.....	48
Tabela 23. Koszt dostępu naczyniowego w leczeniu nerkozastępczym* .....	48
Tabela 24. Roczny koszt dializoterapii.....	49
Tabela 25. Roczny koszt leczenia powikłań dializoterapii .....	50
Tabela 26. Wycena świadczeń związanych z przeszczepem nerki.....	50
Tabela 27. Koszt związany z opieką nad chorym po przeszczepie nerki .....	50
Tabela 28. Roczny koszt leczenia zachowawczego .....	51
Tabela 29. Koszty stosowania porównywanych technologii (PLN).....	51
Tabela 30. Bazowa charakterystyka chorych.....	52
Tabela 31. Procentowa zmiana TKV w stosunku do wartości bazowej .....	53
Tabela 32. Roczna zmiana w wartości eGFR wykorzystana w analizie podstawowej i analizie scenariuszy.....	53
Tabela 33. Wpływ leczenia na zmianę bazowej wartości eGFR wykorzystany w analizie podstawowej i analizie scenariuszy .....	54
Tabela 34. Wskaźnik przerwania leczenia oraz współczynniki korygujące koszty leczenia...55	55
Tabela 35. Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia poważnego bólu nerek .....	56
Tabela 36. Dane wejściowe – schyłkowa niewydolność nerek.....	56

---

---

Tabela 37. Dane dotyczące przeżycia chorych wraz z parametrami dopasowanej funkcji Weibulla.....	59
Tabela 38. Tablice trwania życia .....	60
Tabela 39. Dane wejściowe modelu – koszty .....	61
Tabela 40. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	64
Tabela 41. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku .....	64
Tabela 42. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania tolwaptanu z BSC .....	66
Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy.....	68
Tabela 44. Wyniki analizy progowej w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy.....	78
Tabela 45. Testowane scenariusze .....	82
Tabela 46. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania TOL vs BSC.....	85
Tabela 47. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	88
Tabela 48. Prognozowany czas do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek na podstawie badań <i>TEMPO 3:4</i> oraz <i>CRISP</i> .....	91
Tabela 49. Badania wskazujące wiek rozpoczęcie schyłkowej niewydolności nerek u chorych z ADPKD .....	99
Tabela 50. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	108

---

---

Tabela 51. Obniżki jakości życia związane z wystąpieniem przewlekłej choroby nerek .....	111
Tabela 52. Obniżki jakości życia związane z wystąpieniem przewlekłej choroby nerek oraz ich schyłkowej niewydolności.....	112
Tabela 53. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	113
Tabela 54. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	114
Tabela 55. Oszacowanie rocznych prawdopodobieństw przerwania leczenia oraz współczynników korygujących koszty .....	117
Tabela 56. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	118

---

## 19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	24
Rysunek 2. Przykładowe trajektorie TKV oraz eGFR oszacowane na podstawie danych z badania TEMPO 3:4 .....	26
Rysunek 3. Struktura modułu dotyczącego schyłkowej niewydolności nerek w analizie ekonomicznej.....	28
Rysunek 4. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości.....	89
Rysunek 5. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora .....	90
Rysunek 6. Walidacja modelowania eGFR z badania TEMPO 3:4.....	92
Rysunek 7. Walidacja modelowania TKV z badania TEMPO 3:4 z wykorzystaniem danych z badania CRISP .....	93
Rysunek 8. Walidacja modelowania TKV z badania TEMPO 3:4 z wykorzystaniem danych z badania HALT-PKD1 .....	94
Rysunek 9. Walidacja modelowania TKV z badania TEMPO 3:4 z wykorzystaniem danych z badania CRISP.....	96
Rysunek 10. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	110
Rysunek 11. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	115

## 20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	[Redacted] i in., <i>Jinarc® (tolwaptan) stosowany w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby. Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2020
Barua 2009	Barua M., Cil O., Paterson A.D. i in., <i>Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD</i> , J Am Soc Nephrol 2009; 20(8):1833
Chang 2013	Chang M.Y., Chen H.M. i in., <i>Novel PKD1 and PKD2 mutations in Taiwanese patients with autosomal dominant polycystic kidney disease</i> , J Hum Genet 2013 Nov; 58(11):720-7
Cornec-Le Gall 2013	Cornec-Le Gall E. i in., <i>Clinical factors predicting renal outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): results of the Genkyst registry</i> , Nephrology Dialysis Transplantation, May 2013
ChPL Jinarc®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jinarc®
CRISP	Chapman A.B., Guay-Woodford L.M., Grantham J.J., i in., <i>Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort</i> , Kidney Int. 2003;64(3):1035-45
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane otrzymane od Zamawiającego w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Dane Poltransplant 2017	Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne Do Spraw Transplantacji "POLTRANSPLANT". Statystyka 2017 r. 2018., <a href="http://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2017.html">http://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2017.html</a> ; (data dostępu: 16.12.2019 r.)
Dane Poltransplant 2018	Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne Do Spraw Transplantacji "POLTRANSPLANT". Statystyka 2018 r. 2018., <a href="http://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2018.html">http://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2018.html</a> ; (data dostępu: 16.12.2019 r.)
Biuletyn Poltransplant 2019	Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne Do Spraw Transplantacji "POLTRANSPLANT". Statystyka 2018 r. 2018., <a href="http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2_28_2019.pdf">http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2_28_2019.pdf</a> ; (data dostępu: 16.12.2019 r.)
Dane GUS – tablice trwania życia	Główny Urząd Statystyczny, Trwanie życia – tablice 2018 r., <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html</a> (data dostępu: 2.12.2019 r.)
Dębska-Ślizień 2018	Dębska-Ślizień A., Jankowska M., Nowicki M. i in., Gdańsk: Fundacja Rozwoju Nefrologii i Transplantologii, 2018, 1-25
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PloS Med 2009, 6 (7)
Dolan 1997	Dolan P., <i>Modeling valuations for EuroQol health states</i> , Med Care. 1997;35(11):1095-108.
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264



Publikacja/Źródło danych	Referencje
EMA 2015	European Medicines Agency, Assessment report Jinarc®, 26 February 2015, 1-124
EMA 2018	European Medicines Agency, Assessment report Jinarc®, EMA/508732/2018, 28 June 2018, 1-34
Erickson 2013	Erickson K.F., Chertow G.M., Goldhaber-Fiebert J.D., <i>Cost-effectiveness of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease</i> , Annals of Internal Medicine, 2013, 17;159(6):382-9
Eriksson 2017	Eriksson D., Karlsson L., Eklund O. i in., <i>Health-related quality of life across all stages of autosomal dominant polycystic kidney disease</i> . Nephrol Dial Transplant. 2017;32(12):2106-11.
Golicki 2017	Golicki D., Niewada M., <i>EQ-5D-5L Polish population norms</i> , Archives of medical science: AMS. 2017;13(1):191-200.
Gorodetskaya 2005	Gorodetskaya I., Zenios S., McCulloch C.E. i in., <i>Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease</i> , Kidney Int. 2005;68(6):2801-8.
HALT-PLD1	Schrier R.W., Abebe K.Z., Perrone R.D. i in., <i>Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease</i> , New England Journal of Medicine. 2014;371(24):2255-66
HALT-PLD2	Torres V.E., Abebe K.Z., Chapman A.B. i in., <i>Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease</i> , New England Journal of Medicine. 2014;371(24):2267-76
Haynes 2014	Haynes R., Staplin N. i in., <i>Evaluating the Contribution of the Cause of Kidney Disease to Prognosis in CKD: Results from the Study of Heart and Renal Protection (SHARP)</i> , Am J Kidney Dis, 2014 Jul; 64(1):40-48
Wytyczne KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements. 2013;3(1).
Lee 2005	Lee A.J., Morgan C.L., Conway P. i in., <i>Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure</i> , Curr Med Res Opin. 2005;21(11):1777-83.
NICE 2015	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Tolvaptan for treating autosomal dominant polycystic kidney disease, 2015</i>
NICE CG125	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Chronic kidney disease (stage 5): peritoneal dialysis, 2011</i>
O'Connor 2012	O'Connor N.R., Kumar P., <i>Conservative management of end-stage renal disease without dialysis: a systematic review</i> , Journal of Palliative Medicine. 2012;15(2):228-35.
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018
Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek	Gellert R. i in., <i>Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek</i> , Sekcja Nefrologiczna Izby Gospodarczej, Medycyna Polska, 2018, <a href="http://www.izbamedpol.pl/wp-content/uploads/2019/03/opieka_koordynowana_raport_2019.pdf">http://www.izbamedpol.pl/wp-content/uploads/2019/03/opieka_koordynowana_raport_2019.pdf</a> ; (data dostępu: 16.12.2019 r.)
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192



Publikacja/Źródło danych	Referencje
OVERTURE 2018	Otsuka. OVERTURE study - utility decrements. Data File. 2018 A Multi-center, Longitudinal, Observational Study of Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) to Establish the Rate, Characteristics, and Determinants of Disease Progression. Clinical Study Report, p.986
Patel 2009	Patel V., Chowdhury R., Igarashi P., <i>Advances in the pathogenesis and treatment of polycystic kidney disease</i> , Curr Opin Nephrol Hypertens 2009; 18(2):99
Rejestr ERA-EDTA	ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry - Rocznie Report 2016
Romao 2006	Romao E.A i in, Renal and extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease, Braz J Med. Biol Res 2006 Apr; 39(4):533-8
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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
Schrier 2003	Schrier R.W., McFann K.K., Johnson A.M., <i>Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease</i> . <i>Kidney international</i> , 2003;63(2):678-85
Torres 2012	Torres V., Chapman A., Devuyst O., Tolvaptan in patients with Autosomal Dominant Polycystic kidney disease, New England journal of medicine 2012, 367, 25, 2407-2418
Torres 2016	Torres V., Higashihara E., Devuyst O., Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by PChN Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial, Clin J Am Soc Nephrol 2016, 11: 803-811
Torres 2017	Torres V., Chapman A., Devuyst O., Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, New England journal of medicine, 2017, 377, 20, 1930-1942
Torres 2017a	Torres V. Chapman A., Devuyst O., TEMPO 4:4 Trial Investigators., "Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2017 Jul 1;32 (7):1262
Torres 2017b	Torres V., Devuyst O., Chapman A., REPRISÉ Trial Investigators., Rationale and Design of a Clinical Trial Investigating Tolvaptan Safety and Efficacy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease., <i>Am J Nephrol</i> . 2017; 45 (3): 257-266
Torres 2018	Torres V., Chapman A., Devuyst O., Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic kidney disease: the TEMPO 4: 4 Trial, <i>Nephrology, dialysis, transplantation</i> 2018, 33, NO: 3, 477-489
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wnioskowany program lekowy	Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10 Q61.2)
Woon 2015	Woon C., Bielinski-Bradbury A. i in., <i>A systematic review of the predictors of disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease</i> , BMC Nephrology. 2015;16(1):140
Wu 2014	Wu J.J., Yang L., <i>The Quality Of Life And Work Ability In Patients With Chronic Kidney Disease In Urban China</i> . Value in Health. 2014;17(3):A142
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 88/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne (a)	Zarządzenie nr 77/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zarządzenie leczenie szpitalne (b)	Zarządzenie nr 164/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 listopada 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zarządzenie świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie	Zarządzenie nr 83/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie