



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Jinarc (tolwaptan)**  
**we wskazaniu:**  
**„Leczenie autosomalnie dominującej postaci**  
**zwrodnienia wielotorbielowatego nerek**  
**(ICD-10 Q 61.2)”**  
**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.44.2020

Data ukończenia: 23 grudnia 2020

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Swixx Biopharma sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Swixx Biopharma sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 poz.1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Swixx Biopharma sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019, poz.1429 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019, poz. 1781).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy – nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019, poz.1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADPKD</b>	Autosomalna dominująca torbielowatość nerek
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie spomagające
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CSN</b>	Canadian Society of Nephrology
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>eGFR</b>	Oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GFR</b>	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>KHA-CARI</b>	Kidney Health Australia - Caring for Australian and New Zealanders with Kidney Impairment
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy

<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PChN</b>	Przewlekła choroba nerek
<b>PKD</b>	Zwrodnienie wielotorbielowate nerek
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SWGIKD</b>	Spanish Working Group on Inherited Kidney Diseases
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TKV</b>	zmiana (%) całkowitej objętości nerek
<b>TOL</b>	tolwaptan
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZN</b>	Zdarzenia niepożądane

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	17
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	18
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>19</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	60
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	60

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	60
4.3.	Komentarz Agencji .....	62
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>65</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	65
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	65
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	66
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	69
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	69
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	70
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	75
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	75
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	75
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	76
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	77
5.4.	Komentarz Agencji .....	78
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>79</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	79
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	79
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	80
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	80
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	81
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	82
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	83
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	84
6.4.	Komentarz Agencji .....	84
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>85</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>87</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>88</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>91</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>92</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>97</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>99</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>100</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>103</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.10.2020 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.239.2020.20.MN,  
PLR.4500.238.2020.20.MN,  
PLR.4500.237.2020.20.MN

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Jinarc (tolwaptan), tabletki, 30 mg; 90 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002139
  - Jinarc (tolwaptan), tabletki, 30 mg; 60 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002122
  - Jinarc (tolwaptan), tabletki, 15 mg; 45 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002115
- Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10 Q 61.2)”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- dla dawki 30 mg; 90 mg, 56 tabl. –
- dla dawki 30 mg; 60 mg, 56 tabl. –
- dla dawki 15 mg; 45 mg, 56 tabl. –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Holandia

Wnioskodawca

Swixx Biopharma sp. z o.o.

ul. Cybernetyki 10

02-677 Warszawa, Polska

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.10.2020 r., znak PLR.4500.239.2020.20.MN, PLR.4500.238.2020.20.MN, PLR.4500.237.2020.20.MN (data wpływu do AOTMiT 13.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jinarc (tolvaptanum), tabletki, 30 mg; 90 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002139,
- Jinarc (tolvaptanum), tabletki, 30 mg; 60 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002122,
- Jinarc (tolvaptanum), tabletki, 15 mg; 45 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002115.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.11.2020 r., znak OT.4331.44.2020.TG.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 11.12.2020 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Jinarc stosowanego 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] Warszawa 2020,
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Jinarc stosowanego 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] Warszawa 2020,
- Analiza ekonomiczna dla leku Jinarc stosowanego 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] Warszawa 2020,
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Jinarc stosowanego 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] Warszawa 2020,
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Jinarc stosowanego 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] Warszawa 2020,
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Jinarc zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie znak: OT.4331.44.2020.TG.2 z dnia 20.11.2020 r.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jinarc (tolwaptan), tabletki, 30 mg; 90 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002139,</li> <li>Jinarc (tolwaptan), tabletki, 30 mg; 60 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002122,</li> <li>Jinarc (tolwaptan), tabletki, 15 mg; 45 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002115.</li> </ul>																
<b>Kod ATC</b>	C03XA01																
<b>Substancja czynna</b>	tolwaptan																
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	„Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10 Q 61.2)”																
<b>Dawkowanie</b>	<p>Produkt Jinarc należy podawać dwa razy na dobę w schemacie dawek podzielonych 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg lub 90 mg + 30 mg. Dawkę poranną należy przyjąć co najmniej 30 minut przed śniadaniem. Drugą dawkę można przyjmować razem z posiłkiem lub niezależnie od niego. Przy stosowaniu takich schematów dawek podzielonych dawka dobową wynosi, odpowiednio, 60 mg, 90 mg lub 120 mg.</p> <p><i>Stopniowe dostosowanie dawki</i></p> <p>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 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.</p> <p>Celem dostosowania dawki jest możliwie całkowite i stałe zablokowanie aktywności wazopresyny wobec nerkowego receptora V2 z jednoczesnym zachowaniem akceptowalnej równowagi płynów.</p> <p>Zaleca się oznaczanie osmolalności moczu dla sprawdzania, czy aktywność wazopresyny jest właściwie hamowana. Należy rozważyć okresowe kontrolowanie osmolalności osocza lub stężenia sodu w surowicy (aby obliczyć osmolarność osocza) i/lub masy ciała, w celu monitorowania ryzyka odwodnienia spowodowanego moczopędnym działaniem tolwaptanu w razie niewystarczającego spożycia wody przez pacjenta.</p> <p>Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jinarc w stadium 5. przewlekłej choroby nerek, w związku z czym leczenie tolwaptanem należy przerwać, jeśli nastąpi progresja niewydolności nerek do stadium 5. PChN.</p> <p>Leczenie musi być wstrzymane w razie niemożności picia lub ograniczenia dostępu do wody.</p> <p>Nie wolno przyjmować tolwaptanu razem z sokiem grejfrutowym. Należy pouczyć pacjentów o konieczności wypijania wystarczającej ilości wody lub innych napojów zawierających wodę.</p> <p><i>Dostosowanie dawki u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A</i></p> <p>W przypadku pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.5) dawki tolwaptanu należy zmniejszyć w następujący sposób:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Podzielona dawka dobową tolwaptanu</th> <th>Dawka zmniejszona (raz na dobę)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>90 mg + 30 mg</td> <td>30 mg (dalsze zmniejszenie do 15 mg w razie złej tolerancji dawki 30 mg)</td> </tr> <tr> <td>60 mg + 30 mg</td> <td>30 mg (dalsze zmniejszenie do 15 mg w razie złej tolerancji dawki 30 mg)</td> </tr> <tr> <td>45 mg + 15 mg</td> <td>15 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Dostosowanie dawki u pacjentów przyjmujących umiarkowane inhibitory CYP3A</i></p> <p>W przypadku pacjentów przyjmujących umiarkowane inhibitory CYP3A dawki tolwaptanu należy zmniejszyć w następujący sposób:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Podzielona dawka dobową tolwaptanu</th> <th>Zmniejszona dawka podzielona</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>90 mg + 30 mg</td> <td>45 mg + 15 mg</td> </tr> <tr> <td>60 mg + 30 mg</td> <td>30 mg + 15 mg</td> </tr> <tr> <td>45 mg + 15 mg</td> <td>15 mg + 15 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Jeśli pacjent nie toleruje takich zmniejszonych dawek tolwaptanu, można rozważyć dalsze zmniejszenie dawki.</p> <p><u>Specjalne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Podeszły wiek nie ma wpływu na stężenie tolwaptanu w osoczu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tolwaptanu u pacjentów z ADPKD w wieku powyżej 55 lat.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek</i></p> <p>Tolwaptan jest przeciwwskazany u pacjentów z bezmoczem.</p>	Podzielona dawka dobową tolwaptanu	Dawka zmniejszona (raz na dobę)	90 mg + 30 mg	30 mg (dalsze zmniejszenie do 15 mg w razie złej tolerancji dawki 30 mg)	60 mg + 30 mg	30 mg (dalsze zmniejszenie do 15 mg w razie złej tolerancji dawki 30 mg)	45 mg + 15 mg	15 mg	Podzielona dawka dobową tolwaptanu	Zmniejszona dawka podzielona	90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg	60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg	45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg
Podzielona dawka dobową tolwaptanu	Dawka zmniejszona (raz na dobę)																
90 mg + 30 mg	30 mg (dalsze zmniejszenie do 15 mg w razie złej tolerancji dawki 30 mg)																
60 mg + 30 mg	30 mg (dalsze zmniejszenie do 15 mg w razie złej tolerancji dawki 30 mg)																
45 mg + 15 mg	15 mg																
Podzielona dawka dobową tolwaptanu	Zmniejszona dawka podzielona																
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg																
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg																
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg																

	<p>Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Nie przeprowadzono badań klinicznych obejmujących pacjentów ze wskaźnikami szybkości filtracji kłębuszkowej &lt;10 ml/min ani pacjentów dializowanych. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tzn. szacunkową szybkością filtracji kłębuszkowej [eGFR] &lt;20) ryzyko uszkodzenia wątroby może być zwiększone; pacjentów takich należy uważnie obserwować w kierunku objawów toksycznego działania na wątrobę. Dane dotyczące pacjentów z wczesnym stadium 4. PChN są bardziej ograniczone, niż w przypadku pacjentów z stadium 1., 2. lub 3. (patrz punkt 5.1). Brak dostępnych danych dla pacjentów w późnym stadium 4. PChN (eGFR &lt;25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i w 5. stadium. Należy przerwać leczenie tolwaptanem, jeśli nastąpi progresja niewydolności nerek do stadium 5. PChN.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby</i></p> <p>U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby należy dokładnie rozważyć korzyści i zagrożenia związane z leczeniem produktem Jinarc. Takich pacjentów należy prowadzić z zachowaniem szczególnej ostrożności i regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych.</p> <p>Produkt Jinarc jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów, którzy przed rozpoczęciem leczenia wykazywali zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i/lub przedmiotowe lub podmiotowe objawy uszkodzenia wątroby spełniające kryteria przerwania leczenia tolwaptanem.</p> <p>Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha).</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tolwaptanu u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych. Tolwaptan nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży.</p>
<b>Droga podania</b>	doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Tolwaptan jest antagonistą wazopresyny, który swoiście blokuje wiązanie wazopresyny argininowej (AVP) z receptorami V2 w dystalnym odcinku nefronu. Powinowactwo tolwaptanu do receptorów V2 u człowieka jest 1,8-krotnie większe niż naturalnej AVP.

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie Europejskiej Agencji Leków, produkt leczniczy Jinarc oprócz wnioskowanych dawek i opakowań jest dostępny również:

- w dawce 15 mg w blistrze po 7 tabletek (EU/1/15/1000/001) i 28 tabletek (EU/1/15/1000/002);
- w dawce 30 mg w blistrze po 7 tabletek (EU/1/15/1000/003) i 28 tabletek (EU/1/15/1000/004);
- w dawce 15mg+45 mg w blistrze po 14 tabletek (EU/1/15/1000/005) i 28 tabletek (EU/1/15/1000/006);
- w dawce 30mg+60mg w blistrze po 14 tabletek (EU/1/15/1000/008) i 28 tabletek (EU/1/15/1000/009) oraz w blistrze w tekturowym etui po 14 tabletek (EU/1/15/1000/017), 28 tabletek (EU/1/15/1000/018) i 56 tabletek (EU/1/15/1000/019);
- w dawce 30mg+90mg w blistrze po 14 tabletek (EU/1/15/1000/011) i 28 tabletek (EU/1/15/1000/012) oraz w blistrze w tekturowym etui po 14 tabletek (EU/1/15/1000/020), 28 tabletek (EU/1/15/1000/021) i 56 tabletek (EU/1/15/1000/022);
- w dawce 15mg+45mg w blistrze po 14 tabletek (EU/1/15/1000/014) i 28 tabletek (EU/1/15/1000/015).

Źródło: ChPL Jinarc, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/jinarc-epar-all-authorized-presentations\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/jinarc-epar-all-authorized-presentations_en.pdf) (data dostępu: 23.11.2020 r.)

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	27.05.2015 r., EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt Jinarc jest wskazany do stosowania w celu spowolnienia postawiania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD) u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium od 1. do 4. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby.
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<b><u>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</u></b> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Jinarc

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Jinarc nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dla dawki 30 mg; 90 mg, 56 tabl. – [REDACTED]</li> <li>dla dawki 30 mg; 60 mg, 56 tabl. – [REDACTED]</li> <li>dla dawki 15 mg; 45 mg, 56 tabl. – [REDACTED]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	Brak zaproponowanego RSS

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	„Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10 Q 61.2)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Kryteria kwalifikacji (łącznie):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD) na podstawie badania w rezonansie magnetycznym lub na podstawie badania USG (kryteria Pei-Ravine);</li> <li>2) wiek <math>\geq 18</math>. roku życia;</li> <li>3) szybka progresja choroby definiowana jako: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) zmniejszenie eGFR <math>\geq 5</math> ml/min na rok oraz eGFR 30- 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>lub</li> <li>b) zmniejszenie eGFR <math>\geq 2,5</math> ml/min na rok w okresie 5 lat oraz eGFR 30- 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>lub</li> <li>c) wzrost całkowitej objętości nerek TKV &gt; 5% na rok w badaniu rezonansem magnetycznym lub całkowita objętość jednej z nerek TKV &gt; 750 ml w badaniu rezonansem magnetycznym lub długość większej nerki &gt;16,5 cm w badaniu USG.</li> </ol> </li> </ol>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na benzodiazepinę lub pochodne benzodiazepiny;</li> <li>2) zwiększona aktywność enzymów wątrobowych lub przedmiotowe lub podmiotowe objawy uszkodzenia wątroby, które spełniają kryteria przerwania na stałe leczenia tolwaptanem określone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>3) uzyskanie eGFR &lt; 15ml;</li> <li>4) zmniejszenie objętości wewnętrzznacyniowej pod postacią objawowego niedociśnienia tętniczego lub ciężkiego odwodnienia ;</li> <li>5) hipernatremia;</li> <li>6) brak prawidłowego odczucia pragnienia lub brak adekwatnej reakcji na pragnienie, określonej na podstawie badania podmiotowego;</li> <li>7) ciąża lub karmienie piersią.</li> </ol>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie:** treść wskazania (zapisy programu lekowego) jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.
- **kategoria refundacyjna:** lek dostępny w ramach programu lekowego. Propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.
- **przynależność do grupy limitowej:** nowa grupa limitowa. Propozycja zasadna, zgodna zapisami art. 15 ustawy o refundacji.
- **poziom odpłatności:** bezpłatnie. Lek wydawany w ramach programu lekowego.
- **RSS:** brak zaproponowanego RSS.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja i klasyfikacja

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek przypisana jest do kodu Q61.2 Wielotorbielowatość nerek, dziedziczona autosomalnie dominująco (typu dorosłego).

Zwyrodnienie wielotorbielowate nerek (PKD) to uwarunkowane genetycznie występowanie licznych torbieli w korze i rdzeniu nerki. Wyróżnia się 2 postaci PKD tj. autosomalną dominującą i autosomalną recesywną.

**Autosomalna dominująca torbielowatość nerek (ADPKD)** jest ogólnoustrojową chorobą genetyczną, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. Charakteryzuje się rozwojem i wzrostem torbieli w nerkach i innych narządach oraz występowaniem dodatkowych objawów ogólnoustrojowych, a także Ujawnia się u osób dorosłych i jest najpowszechniejszą genetycznie uwarunkowaną chorobą nerek.

Poza torbielami zarówno w korze, jak i rdzeniu nerki choroba może się przejawiać zmianami w innych narządach w postaci torbieli wątroby, trzustki, pęcherzyków nasiennych oraz tętniaków podstawy mózgu.

Najwcześniejszą manifestacją kliniczną choroby jest nadciśnienie tętnicze, które może ujawnić się w wieku rozwojowym, a cechą charakterystyczną jest obecność torbielowatości nerek, które ujawniają się w różnym wieku, najpóźniej do 40 roku życia.

[Źródło: APD wnioskodawcy, Fliszkiewicz 2017, Lipska-Ziętkiewicz 2018]

### Etiologia i patogeneza

Ryzyko dziedziczenia wynosi dla każdego z potomstwa 50%, a częstość pojawiania się nowych mutacji sięga 5%.

Za rozwój choroby odpowiedzialna jest mutacja w jednym z genów dla białek polycystyny 1 lub polycystyny 2 (PKD1 lub PKD2).

Wśród osób ze zidentyfikowaną mutacją w ok. 85% przypadków za chorobę odpowiedzialna jest mutacja w genie PKD1 i za ok. 15% w genie PKD2. 5-10% pacjentów ma negatywny wywiad rodzinny, gdyż za rozwój choroby odpowiada mutacja powstała *de novo*.

Mutacja polycystyn prowadzi do zmniejszenia napływu jonów wapnia do cytoplazmy. W prawidłowych warunkach jony wapnia powodują hamowanie cykazy adenylowej 6 oraz pobudzenie fosfodiesterazy 1, a co za tym idzie obniżenie stężenia cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) w komórce. Niskie stężenie cAMP hamuje aktywność kinaz odpowiedzialnych za proliferację komórek. Na skutek mutacji polycystynę 1 lub polycystyny 2 stężenie cAMP w komórce jest wysokie, nie ma więc kontroli nad proliferacją. Wysokie stężenie cAMP w komórce powoduje zwiększenie gęstości receptorów dla śródbłonkowego czynnika wzrostu w błonie komórkowej.

[Źródło: APD wnioskodawcy, Fliszkiewicz 2017, Lipska-Ziętkiewicz 2018]

## Epidemiologia

Częstość choroby oceniana jest na 1:400 do 1:1000 żywych. wykrywana jest najczęściej między 10. a 30. r.ż. i odpowiada za 5-15% przypadków schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego.

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 (zgodnie z definicją choroba rzadka występuje nie częściej niż u 5 osób na 10 000 przypadków).

[Źródło: APD wnioskodawcy, Fliszkiewicz 2017, Lipska-Ziętkiewicz 2018]

## Przebieg naturalny

Postęp choroby polega na systematycznym wzroście objętości nerek, którego najcięższym powikłaniem jest rozwój ich niewydolności. Schyłkowa niewydolność nerek z powodu ADPKD jest obserwowana wyjątkowo u dzieci natomiast w 60. rż. około 50% chorych wymaga leczenia nerkozastępczego. Chorzy z ADPKD stanowią 5-10% populacji dorosłych chorych leczonych nerkozastępczo.

[Źródło: APD wnioskodawcy, Fliszkiewicz 2017, Lipska-Ziętkiewicz 2018]

## Rokowanie

Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi zwiększającymi ryzyko utraty funkcji nerek są: płeć męska, rasa czarna, krwimocz przed ukończeniem 30 r.ż., przebyte liczne ciążę, nadciśnienie tętnicze przed ukończeniem 35 r.ż., białkomocz, wielkość nerek oraz mutacja genu PKD1.

ADPKD wiąże się ze zwiększonym, w porównaniu z populacją ogólną, wskaźnikiem zgonu standaryzowanym pod kątem wieku. Wskaźnik ten jest o 60% wyższy niż w populacji ogólnej. Najczęstszymi przyczynami zgonów u chorych z ADPKD są choroby sercowo-naczyniowe i zakażenia. U 36% chorych przyczyną zgonu są zaburzenia układu krążenia

[Źródło: APD wnioskodawcy]

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Odpowiedź uzyskano od 1 eksperta i to stanowisko włączono do niniejszego opracowania.

Szczegóły opinii znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Opinia eksperta klinicznego w zakresie danych epidemiologicznych.**

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
<b>Prof. dr hab. n. med. Oktawia Mazanowska , KW w dziedzinie nefrologii</b>			
<b>Autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10: Q 61.2)</b>	40 000- 76 000	1:400 do 1:1000 ADPKD dotyczy 1/500-1/1000 urodzeń, ale objawia się najczęściej u młodych osób dorosłych (2-3 dekada życia)	I rok – 600 II rok – 1200 III rok – 1800

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>);
- TripDataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Health Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>);
- Baza Pubmed i google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 09.12.2020 r. Odnaleziono 4 dokumenty dotyczące leczenia autosomalnie dominującej postaci zwrodnienia wielotorbielowatego.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>CSN 2018 (KANADA)</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczą rozpoznawania i leczenia autosomalnie dominującej postaci zwrodnienia wielotorbielowatego nerek</u></p> <p>Zaleca się, aby chorzy z ADPKD poniżej 50 r.ż. charakteryzujący się wartością eGFR &gt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz bez istotnych chorób sercowo-naczyniowych osiągnęli docelową wartość ciśnienia tętniczego ≤110/75 mmHg. U niektórych chorych wartość ta powinna być dopasowana indywidualnie.</p> <p>Zaleca się ograniczenie spożycia białka, zwiększenie spożycia płynów oraz kontrolę ciśnienia tętniczego krwi, a także ograniczenie spożycia soli w diecie zgodnie z aktualnymi wytycznymi kanadyjskich ekspertów w dziedzinie nadciśnienia tętniczego (ang. <i>Hypertension Canada</i>).</p> <p>Wytyczne rekomendują rozważenie zastosowania <b>tolwaptanu</b> u chorych:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Spełniających kryteria włączenia do badania TEMPO 3:4, tj.: wiek od 18 do 50 r.ż.; TKV &gt;750 ml; wartość wskaźnika eGFR &gt;45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</li> <li>2. Spełniających kryteria włączenia do badania REPRIS (odnoszących się chorych z powiększonymi nerkami), tj.: wiek od 18 do 55 r.ż. z wartością wskaźnika eGFR wynoszącą od 25 do 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub wiek od 56 do 65 r.ż. z wartością wskaźnika eGFR wynoszącą od 25 do 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz udokumentowanym w wywiadzie spadkiem eGFR &gt;2,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok.</li> <li>3. Z przewlekłą chorobą nerek w stadiach 1–4 (eGFR &gt;25 ml/min) oraz klasyfikacją w skali Mayo 1D lub 1E. Leczenie tolwaptanem można rozważyć, u chorych z klasyfikacją w skali Mayo 1C w wieku poniżej 50 lat r.ż. posiadających czynnik ryzyka progresji choroby (tj. roczny spadek eGFR o &gt;2,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i/lub roczny wzrost TKV &gt;5%.</li> </ol> <p>Sugeruje się przerwanie leczenia tolwaptanem w przypadku rozwoju schyłkowej niewydolności nerek. W trakcie stosowania tolwaptanu należy przestrzegać diety ubogiej w sód (ilość sodu w diecie powinna wynosić ≤2,4 g/dzień (≤100 mmol/dzień)). Należy stopniowo zwiększać dawkę tolwaptanu aż do dawki maksymalnej lub w celu osiągnięcia osmolalności moczu &lt;250 mOsm/kg wody. Należy rozważyć konsultacje z dietetykiem w celu zminimalizowania spożycia sodu w diecie oraz kontroli stężenia przyjmowanych płynów w celu zapobiegania zdarzeniom niepożądanym o ciężkim stopniu nasilenia.</p> <p><b>Metodyka:</b> konsensus ekspertów  <b>Źródło finansowania:</b> Otsuka  <b>Poziom i siła dowodów:</b> brak informacji</p>
<p><b>Horie 2016 (JAPONIA)</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania u chorych z zwrodnieniem wielotorbielowatym nerek</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia przeciwdziałająca nadciśnieniu jest zalecana u chorych z ADPKD, u których występuje podwyższone ciśnienie krwi. Ma ona na celu spowolnienie upośledzenia funkcji nerek [C1].</li> <li>• <b>Tolwaptan</b> jest rekomendowany w leczeniu chorych na ADPKD [B]. Tolwaptan spowalnia zwiększenie całkowitej objętości nerki i pogorszenie funkcjonowania nerek u chorych na ADPKD, u których występują relatywnie dobre funkcje nerek (z klirensiem kreatyniny wynoszącym 60 ml/min i całkowitą objętością nerki wynoszącą 750 ml lub więcej).</li> <li>• Aspiracja torbieli nerek w ADPKD nie jest zalecana w celu poprawy czynności nerek. Procedura ta może być rozważona w leczeniu przewlekłego bólu związanego z chorobą lub wzdęciem brzucha, a także w celach diagnostycznych i leczeniu zainfekowanych torbieli [C1].</li> <li>• Leczenie tętniaka mózgu zależy od kompleksowego określenia czynników takich jak lokalizacja, kształt i rozmiar tętniaka oraz ogólnego stanu zdrowia, wieku i historii medycznej chorego. Decyzje dotyczące leczenia powinny być podejmowane po konsultacji neurochirurgicznej [C1].</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się podawanie nowszych chinolonów w leczeniu zakażenia torbieli u chorych na ADPKD [C1].</li> <li>• Kwas traneksamowy można rozważyć w przypadku krwotoku torbieli, u chorych u których nie ma poprawy przy zastosowaniu terapii konwencjonalnej [C1].</li> <li>• Z powodu braku odpowiednich danych dotyczących skuteczności terapii profilaktycznych w kamicy moczowej u chorych z ADPKD, nie można jednoznacznie zalecić żadnej terapii. Zalecane jest jednak standardowe leczenie profilaktyczne u chorych z zaburzeniami metabolicznymi [C1].</li> <li>• Przetętnicza embolizacja nerkowa u chorych z ADPKD i schyłkową niewydolnością nerek skutecznie zmniejsza wieć kość powiększonej nerki i dlatego jest zalecana [C1]. Przetętnicza embolizacja wątroby u chorych z ADPKD i schyłkową niewydolnością nerek skutecznie zmniejsza powiększenie wątroby i jest zalecana [C1].</li> <li>• U chorych z ADPKD zalecana jest dializa otrzewnowa [C1]. Jeśli powiększenie nerki wydaje się wystarczająco duże, aby zagrozić możliwości przeszczepienia nerki dawcy, zaleca się jednostronną lub obustronną nefrektomię [C1].</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> konsensus ekspertów  <b>Źródło finansowania:</b> Ministry of Health, Labour, and Welfare's  <b>Poziom dowodów:</b>          Poziom 1: Przegląd systematyczny / metaanaliza.          Poziom 2: Co najmniej jedno randomizowane badanie kliniczne.          Poziom 3: Badanie kliniczne bez randomizacji.          Poziom 4: Analityczne badanie epidemiologiczne (badanie kohortowe lub badanie kliniczno-kontrolne) lub badanie interwencyjne, jednoramienne.          Poziom 5: Badanie opisowe (opis przypadku lub seria przypadków).          Poziom 6: Opinia komitetu ekspertów lub pojedynczego eksperta, która nie jest oparty na danych chorego.  <b>Siła rekomendacji:</b>          A: zdecydowanie zalecane, ponieważ dowody naukowe są wysokiej jakości.          B: zalecane, ponieważ istnieje podstawa naukowa.          C1: zalecane, mimo że dowody naukowe są słabej jakości.          C2: niezalecane, ponieważ dowody naukowe są słabej jakości.          D: niezalecane, ponieważ dowody naukowe wskazują, że leczenie jest nieskuteczne lub ma niekorzystny profil bezpieczeństwa</p>
KHA-CARI 2016 (AUSTRALIA)	<p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą rozpoznawania i leczenia autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek</u></p> <p><i>Leczenie farmakologiczne:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane jest zastosowanie terapii hipotensyjnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób z autosomalną dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (1B). Sugerowane ciśnienie tętnicze powinno być niższe lub równe 130/80 mm Hg (2B).</li> <li>• Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu w nadciśnieniu (1B), a jeśli leczenie to nie jest tolerowane, jako leczenie II linii (1C). W przypadku przeciwwskazań można zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe np. β-blokery, blokery kanału wapniowego, leki moczopędne, ale należy wziąć pod uwagę stadium PChN, choroby współistniejące i warunki kliniczne. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę są skuteczne i bezpieczne oraz wpływają korzystnie na białkomocz i wskaźnik masy lewej komory.</li> <li>• U osób z PChN zalecane jest stosowanie terapii obniżających poziom lipidów takich jak inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-CoA (1B). Terapie obniżające poziom lipidów są wskazane w celu zapobiegania wystąpieniu zgonu i obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z PChN.</li> <li>• Wytyczne wspominają jedynie, że w pojedynczym randomizowanym badaniu kontrolnym dotyczącym wczesnego stadium ADPKD wykazano, że <b>tolwaptan</b> zmniejsza tempo wzrostu TKV i spadku eGFR (jak również poprawę przewlekłego bólu nerek). Jednakże prawdopodobnie z uwagi na niewystarczające dowody nie rekomendowano jego stosowania.</li> </ul> <p><i>Leczenie powikłań ADPKD:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Powikłania ADPKD obejmują m.in. schyłkową niewydolność nerek, kamicę nerkową, przewlekły ból, tętniaki i wielotorbielowość wątroby.</li> <li>• U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek zalecane są przeszczep nerki (1C) i hemodializa lub dializa otrzewnowa (1C). W przeszczepieniu nerki zalecane jest stosowanie immunosupresji (1D). Nefrektomia policystycznej nerki powinna być rozważona przed lub w czasie przeszczepu (2C).</li> <li>• Chorzy, u których występuje kamica nerkowa powinni być zbadani pod kątem predyspozycji do zaburzeń metabolicznych (1C) i powinni otrzymać odpowiednią terapię w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości (2D).</li> <li>• W terapii bólu w pierwszej kolejności powinno być stosowane leczenie niefarmakologiczne (1D). Interwencja chirurgiczna może być uzasadniona u chorych z silnym przewlekłym bólem (2C).</li> <li>• Zalecane jest skierowanie do neurochirurga w przypadku wykrycia tętniaka wewnątrzczaszkowego (1D). Leczenie tętniaków u chorych z ADPKD powinno być prowadzone w ośrodkach specjalizujących się w zakresie m.in. mikrochirurgii (2B).</li> <li>• U kobiet zagrożonych wystąpieniem torbieli wątrobowych zalecane jest unikanie preparatów estrogenowych (1D). Zaleca się, aby chorymi z ciężką wielotorbielowatą chorobą wątroby związaną z ADPKD opiekował się interdyscyplinarny zespół (hepatolog, chirurg wątrobowo-żółciowy, radiolog interwencyjny i nefrolog) (1D).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Metodyka:</b> konsensus ekspertów i przegląd literatury  <b>Źródło finansowania:</b> Kidney Health Australia, the Australian and New Zealand Society of Nephrology, Amgen Australia, Shire Australia Pty Ltd  <b>Poziom i siła dowodów:</b>  A – dowody wysokiej jakości. Wysokie prawdopodobieństwo, że prawdziwy efekt działania jest zbliżony do efektu szacowanego.  B – dowody umiarkowanej jakości. Prawdziwy efekt działania jest prawdopodobnie zbliżony do efektu szacowanego, ale możliwe są różnice.  C – dowody niskiej jakości. Prawdziwy efekt działania może się znacznie różnić od szacowanego.  C – dowody bardzo niskiej jakości. Szacowany efekt działania jest bardzo niepewny i często może odbiegać od prawdziwego.  Poziom 1 – opcja zalecana w większości sytuacji.  Poziom 2 – opcja sugerowana. Rekomendacja prawdopodobnie wymaga debaty.</p>
<p><b>SWGIKD 2014 (HISZPANIA)</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek</u></p> <p><b>Nadciśnienie i ryzyko sercowo-naczyniowe</b>  Zalecana jest zmiana stylu życia (utrzymanie prawidłowej masy ciała, regularne ćwiczenia aerobowe i dieta ograniczająca spożycie soli do maksymalnie 6 g dziennie) (D). Docelowe ciśnienie krwi u chorych z ADPKD powinno być podobne do zalecanego u pozostałych chorych z PChN (D).  Schematy leczenia farmakologicznego powinny obejmować w pierwszej kolejności inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron (C). Należy u chorych ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe, a wszystkie modyfikowalne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego należy traktować zgodnie z wytycznymi dla chorych na PChN (zalecenie niesklasyfikowane).</p> <p><b>Progresja choroby nerek</b>  Obecnie żaden lek nie ma zarejestrowanego wskazania obejmującego spowolnienie postępującej utraty czynności nerek w ADPKD (C). Wysokie spożycie wody (2–3 l na dzień) jest zalecane w 1–3. stadium PChN (D). Należy unikać długotrwałego podawania leków nefrotoksycznych (zalecenie niesklasyfikowane). Chorzy, u których występuje znaczna wielotorbielowatość nerek powinni unikać sportów kontaktowych i sytuacji, które niosą ze sobą wysokie ryzyko urazu w obrębie jamy brzusznej (D).</p> <p><b>Ból ostry i przewlekły, zakażenie i krwawienie torbieli</b>  W przypadku krwawienia z torbieli zaleca się odpoczynek, stosowanie środków przeciwbólowych i w przypadku torbieli nerek, nawodnienie wystarczające do zwiększenia szybkości przepływu moczu do 2–3 l na dzień (D).  W zależności od nasilenia i czasu utrzymywania się krwawienia, rozważane mogą być następujące opcje leczenia: płyny dożylnie, desmopresyna, jeśli GFR wynosi &lt;15 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>, czerwone krwinki w przypadku niedokrwistości, cewnik wewnątrznaczyniowy w celu uniknięcia niedrożności moczowodów, przeszczepna embolizacja lub nefrektomia, jeśli występuje zagrażające życiu krwawienie (D). Należy uważnie ocenić ryzyko i korzyści przed rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego lub leczenia przeciwpiłytkowego u chorych ze znacznym krwiomoczem w wywiadzie (D). Objawowe zakażenie torbieli wymaga hospitalizacji (D). Powinny być zastosowane empiryczne antybiotyki lipofilowe z dobrą penetracją do torbieli (chinolony) (D). Czas trwania leczenia powinien wynosić 4–6 tygodni (D). Dodanie drugiego antybiotyku (cefalosporyny lub karbapenemów) i obrazowanie w celu ponownej oceny należy rozważyć, jeśli nie ma poprawy w ciągu 72 godzin (D). (h) Jeśli infekcja utrzymuje się, należy przeprowadzić dalszą ocenę obrazową w celu zlokalizowania zainfekowanej torbieli. Pozytronowa tomografia emisyjna jest w tym przypadku zalecaną techniką (D). Po zidentyfikowaniu zakażonej torbieli, w przypadku braku odpowiedzi na antybiotyki należy rozważyć procedury inwazyjne obejmujące drenaż przeszczepny lub chirurgiczny, jeżeli średnica torbieli wynosi &gt;3–5 cm, oraz nefrektomię w przypadku rozedmowej torbieli, nawracających infekcji czy niedawno opornej infekcji torbieli u kandydata do przeszczepu (C). Jeśli gorączka powróci po zaprzestaniu stosowania antybiotyków, do wyeliminowania infekcji potrzebne może być kilka miesięcy antybiotykoterapii (D).</p> <p><b>Mechaniczny ból pleców lub ból spowodowany powiększeniem nerek należy leczyć objawowo</b> (D). Narkotyczne środki przeciwbólowe powinny być stosowane jedynie w ostrych epizodach bólu (D). Procedury inwazyjne można rozważyć przypadku w obecności nieuleczalnego farmakologicznie bólu spowodowanego powiększeniem torbieli (D).</p> <p><b>Terapia nerkozastępcza</b>  Dla większości chorych z ADPKD, u których występuje schyłkowa niewydolność nerek, odpowiednie są zarówno dializa otrzewnowa, jak i hemodializa (C). Podczas hemodializy należy unikać heparyny u chorych z nawracającym całkowitym krwiomoczem (C). Przeszczep jest zalecaną formą terapii nerkozastępczej. Rekomendowany jest zapobiegawczy przeszczep nerki od żywych dawców jest (D). Przed przeszczepieniem nerki należy rozważyć planową nefrektomię rodzimych nerek, gdy rozmiar nerki uniemożliwia odpowiednie umieszczenie przeszczepu. Nefrektomia nerki może być również wskazana w leczeniu powłok, takich jak krwawienie lub uporczywe infekcje (D).</p> <p><b>Torbiele wątroby</b>  Chorzy, u których występują torbiele wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego powinni unikać estrogenów i substancji stymulujących akumulację cAMP (np. kofeina) (D). U chorych, u których występują torbiele wątroby o nasileniu łagodnym i u których planowana jest hormonalna terapia nerkozastępcza, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę. Preferowana jest przeszczepna droga podania, ponieważ może wywierać inny wpływ biologiczny na torbiele wątroby poprzez unkanie efektu pierwszego przejścia (D).  W przypadku zakażenia torbieli wątroby zalecanym leczeniem jest schemat antybiotykoterapii z chinolonami przez co najmniej 6 tygodni. Jeśli gorączka utrzymuje się po 72 godzinach, należy dodać cefalosporynę trzeciej generacji. Gdy objawy zakażenia utrzymują się po 3-5 dni antybiotykoterapii, należy wykonać badania obrazowe w celu zlokalizowania zainfekowanej torbieli. Drenaż przeszczepny może być wskazany, jeśli infekcja utrzymuje się, a torbiel jest zidentyfikowana. Krwotok z torbieli powinien być leczony nieopiodowymi i opiodowymi lekami przeciwbólowymi (D). Leczenie mające na celu zmniejszenie objętości wątroby jest wskazane tylko wtedy, gdy u chorego występują liczne objawy (C).</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Tętniaki wewnątrzczaszkowe</i> Wszystkie objawowe tętniaki wewnątrzczaszkowe powinny być leczone (C).
	<b>Metodyka:</b> przegląd literatury i panel ekspertów <b>Źródło finansowania:</b> FEDER funds and ISCIII: ISCIII-RETIC REDinREN/RD06/0016 and RD012/0021 FEDER funds, FIS PI12/01523, FIS PI13/01731 <b>Poziom i siłę dowodów</b> oceniono zgodnie z oksfordzkimi wytycznymi medycyny opartej na dowodach.
<b>Skróty:</b> ADPKD – autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek; CSN – Canadian Society of Nephrology; KHA-CARI - Kidney Health Australia - Caring for Australian and New Zealanders with Kidney Impairment; SWGIKD - Spanish Working Group on Inherited Kidney Diseases; TKV - zmiana (%) całkowitej objętości nerek.	

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne skupiają się na leczeniu objawowym ADPKD. I tylko nowsze wytyczne z 2018 roku (kanadyjskie - CSN) oraz japońskie z 2016 roku (Horie 2016) wskazują tolwaptan jako jedyną opcję terapeutyczną, która spowalnia zwiększenie całkowitej objętości nerki i pogorszenie funkcjonowania nerek u chorych na ADPKD, u których występują relatywnie dobre funkcje nerek. Przy czym wytyczne kanadyjskie (CSN 2018) zalecają stosowanie tolwaptanu w przypadku chorych:

- spełniających kryteria włączenia do badania TEMPO 3:4, tj.: wiek od 18 do 50 r.ż.; TKV >750 ml; wartość wskaźnika eGFR >45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- spełniających kryteria włączenia do badania REPRIZE (odnoszących się chorych z powiększonymi nerkami), tj.: wiek od 18 do 55 r.ż. z wartością wskaźnika eGFR wynoszącą od 25 do 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub wiek od 56 do 65 r.ż. z wartością wskaźnika eGFR wynoszącą od 25 do 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz udokumentowanym w wywiadzie spadkiem eGFR >2,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok.;
- z przewlekłą chorobą nerek w stadiach 1–4 (eGFR >25 ml/min) oraz klasyfikacją w skali Mayo 1D lub 1E. Leczenie tolwaptanem można rozważyć, u chorych z klasyfikacją w skali Mayo 1C w wieku poniżej 50 lat r.ż. posiadających czynnik ryzyka progresji choroby (tj. roczny spadek eGFR o >2,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i/lub roczny wzrost TKV >5%.

Wytyczne australijskie (KHA-CARI 2016) wspominają tylko, że w pojedynczym randomizowanym badaniu kontrolnym dotyczącym wczesnego stadium ADPKD wykazano, że tolwaptan zmniejsza tempo wzrostu TKV i spadku eGFR (jak również poprawę przewlekłego bólu nerek). Jednakże prawdopodobnie z uwagi na niewystarczające dowody nie rekomendują jego stosowania.

Natomiast wytyczne hiszpańskie (SWGIKD 2014) w ogóle nie wymieniają tolwaptanu w swoich rekomendacjach. Należy jednak mieć na uwadze, że tolwaptan został zarejestrowany przez EMA w 2015 roku.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Aktualnie stosowane technologii medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
<b>Prof. dr hab. n. med. Oktawia Mazanowska, KW w dziedzinie nefrologii</b>				
Terapia objawowa – duża podaż płynów do picia (3,0-3,5 l/dobę), tak aby mocz miał osmolalność < 280mOsm/kg	-	-	TAK	-
Terapia objawowa – ścisła kontrola ciśnienia tętniczego krwi (M110/75 mmHg) – ACEI i/lub ARV	-	-	-	-
Restrykcja podaży sodu (soli kuchennej) do 2,3-3,0 g/d	-	-	TAK	-
Leki – inhibitory szkalumTOR (sirolimus, everolimus) – badania kliniczne	-	-	-	-
Statyny (prowastatyna)	-	-	-	-

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.10.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 88), brak jest leków finansowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Ponadto, aktualnie w Polsce autosomalnie dominującą postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek leczy się objawowo, np. lekami hipotensyjnymi, przeciwbólowymi, antybiotykami czy lekami wpływającymi na gospodarkę lipidową.

Do leków stosowanych w ramach leczenia objawowego we wnioskowanym wskazaniu obecnie refundowanych w Polsce należą:

- Leki hipotensyjne: inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, blokery kanału wapniowego (selektywni antagoniści wapnia działający bezpośrednio na mięsień sercowy; pochodne fenyloloalkilaminy);
- Leki przeciwbólowe: leki przeciwbólowe; naturalne alkaloidy opium;
- Antybiotyki: flurochinolony oraz cyklosporyny;
- Leki wpływające na gospodarkę lipidową: inhibitory reduktazy HMG-CoA.

Szczegółowe dane przedstawiono w Rozdziale 15. Załączniki niniejszej AWA.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
BSC (najlepsze leczenie wspomagające)	„ (...) w najnowszych odnalezionych dokumentach zalecane jest stosowanie tolwaptanu – antagonisty receptora wazopresyny typu 2. Tolwaptan jest jedyną terapią wykazującą w badaniach klinicznych wpływ na spowolnienie postępującego upośledzenia czynności nerek. (...) Pozostałe wymieniane w odnalezionych wytycznych klinicznych terapię obejmują leczenie zachowawcze (objawowe). Leczenie objawowe stanowi obecnie podstawę leczenia ADPKD w Polsce. Leki zalecane w ramach leczenia objawowego mają na celu złagodzenie objawów choroby, leczenie powikłań choroby (tj. tętniaki wątroby, tętniaki wewnątrzczaszkowe) i obniżenie ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. (...) Biorąc pod uwagę powyższe informacje uznano, w analizowanej populacji chorych, brak jest dostępu do terapii mającej na celu spowolnienie powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek. Stosuje się obecnie jedynie leczenie zachowawcze (objawowe), m.in. leki przeciwbólowe, leki hipotensyjne, antybiotyki. Uznano więc, iż najlepsze leczenie wspomagające (BSC) powinno stanowić komparator dla analizowanej interwencji w rozpatrywanej populacji docelowej.”	<b>Wybór zasadny.</b> Aktualnie w Polsce brak jest refundowanych terapii działających przyczynowo w leczeniu ADPKD.

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla interwencji poddawanej ocenie powinna być aktualnie stosowana w danym wskazaniu praktyka, zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, którą wnioskowana technologia mogłaby zastąpić.

Wnioskodawca na podstawie opisanych wytycznych klinicznych jako refundowany komparator w populacji docelowej dla Jinarc przyjmuje najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Na BSC składają się leki stosowane w leczeniu objawowym ADPKD i są to między innymi leki hipotensyjne, leki przeciwbólowe, antybiotyki oraz leki wpływające na gospodarkę lipidową.

Aktualnie w Polsce brak jest refundowanych terapii działających przyczynowo w leczeniu ADPKD.

W opinii prof. dr hab. n. med. Oktawii Mazanowskiej, KW w dziedzinie nefrologii, aktualnie stosowane w ocenianej populacji jest leczenie objawowe.

Biorąc powyższe pod uwagę, wybrany przez wnioskodawcę komparator uznano za zasadny. Przyjęty komparator jest spójny w przedłożonych analizach wraz z uzupełnieniem.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej dla leku Jinarc (TOL, tolwaptan) stosowanego 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, było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Podetap I – bazy główne</b>			
<b>Populacja</b>	Autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby. Komentarz: w przypadku, gdy w badaniu uczestniczyć będzie populacja szersza niż docelowa, badanie zostanie włączone do analizy tylko jeśli chorzy z populacji docelowej będą stanowili większość ogólnej populacji chorych uczestniczącej w badaniu.	Niezgodna z kryteriami włączenia, badania w których uczestniczyli wyłącznie chorzy rasy innej niż kaukaska <sup>1</sup>	Brak uwag
<b>Interwencja</b>	<u>Tolwaptan</u> Zgodnie z <i>ChPL Jinarc</i> , produkt leczniczy Jinarc należy podawać dwa razy na dobę w schemacie dawek podzielonych 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg lub 90 mg + 30 mg. Dawkę poranną należy przyjąć co najmniej 30 minut przed śniadaniem. Drugą dawkę można przyjmować razem z posiłkiem lub niezależnie od niego. Przy stosowaniu takich schematów dawek podzielonych dawka dobową wynosi, odpowiednio, 60, 90 lub 120 mg. <i>Stopniowe dostosowanie dawki</i> 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 odstępów między kolejnymi zwiększeniami dawki. <u>Sposób podawania</u> Podanie doustne. Tabletki należy połykać bez żucia i popić szklanką wody.	Inna niż wymieniona.	Brak uwag
<b>Komparatory<sup>2</sup></b>	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) w ramach którego stosuje się leczenie zachowawcze (objawowe), m.in. leki przeciwbólowe, leki hipotensyjne, antybiotyki.	Niezgodny z założonymi	Brak uwag
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d	
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:	Punkty końcowe dotyczące	Brak uwag

<sup>1</sup>Wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Jinarc w populacji polskiej (rasa kaukaska)

<sup>2</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

	<ul style="list-style-type: none"> <li>parametry związane z funkcjami nerek (np. całkowita objętość nerek, szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego, klirens kreatyniny, białkomocz/albuminuria, stadium zaawansowania PChN (przewlekła choroba nerek) czy wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek);</li> <li>objawy i powikłania choroby (np. krwimocz, nadciśnienie, zakażenia, zdarzenia sercowo-naczyniowe);</li> <li>punkty raportowane przez chorych (tj. stopień nasilenia bólu);</li> <li>profil bezpieczeństwa (zgon, działania i zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie), zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania).</li> </ul>	farmakokinetyki, farmakodynamiki	
Typ badań	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Komentarz: ocena systematyczności przeglądu na podstawie kryteriów Cook – konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe	Brak uwag
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)		
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)		
	Badania jednoramienne ( <u>długoterminowa</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>3</sup> )		
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	Niezgodne z założonymi	
	Publikacje pełnotekstowe, abstrakty konferencyjne, analizy <i>post-hoc</i> . Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały <u>dodatkowe wyniki dla populacji docelowej do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy</u> . Komentarz: Analizy <i>post-hoc</i> będą włączane tylko jeśli będą zawierały <u>dodatkowe wyniki dla populacji docelowej do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy</u> .		
Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.		

Kryteria dla dodatkowych etapów wyszukiwania przeprowadzonych przez wnioskodawcę tj. dla „Podetapu IIa – strona EMA” oraz „Podetapu IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)” zamieszczono w Tabeli 1. AK wnioskodawcy. Kryteria te w części pokrywają się z kryteriami dla baz głównych, stąd nie zamieszczano ich w niniejszej tabeli.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w Medline, Embase i The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano strony internetowe: FDA, EMA, URPLWMIpB, ADRReports oraz WHO UMC. Jako datę wyszukiwania podano 26.11.2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne dwuetapowo. W 1. etapie przeprowadzono wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed) oraz Embase (przez Ovid) z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji obejmujące okres między 30.10.2019 r. (data ostatniego wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę) a 10.03.2020 r. (data złożenia wniosków refundacyjnych).

Następnie w 2. etapie przeprowadzono wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed) z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji obejmujące okres do 30.10.2019 (data ostatniego wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę).

Przeszukiwania zostały przeprowadzone dla 1. etapu w dniach 16-17.11.2020 r., natomiast dla 2. etapu w dniu 18.11.2020 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji znaleźli badania:

- Xie X, Cai Q, Guo XY, Bai DH, Sheng HZ, Wang BK, Yan K, Lu AM, Wang XR. Effectiveness of Tolvaptan in the Treatment for Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Meta-analysis. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2020;23(1):6-16.

<sup>3</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

- Andereg MA, Dhayat NA, Sommer G, Semmo M, Huynh-Do U, Vogt B, Fuster DG. Quality of Life in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients Treated With Tolwaptan. *Kidney Med.* 2020 Feb 26;2(2):162-171.

Wnioskodawca uwzględnił powyższe publikacje w ramach uzupełnienia analizy klinicznej.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie **TEMPO 3:4**, w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa TOL względem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w populacji dorosłych chorych na ADPKD z przewlekłą chorobą nerek w stadium od 1. do 3.;
- otwarte badanie **TEMPO 4:4**, stanowiące przedłużenie badania TEMPO 3:4. Na podstawie wyników z tego badania możliwe było przedstawienie wyników długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa TOL;
- randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie **REPRISE**, w którym zaprezentowano wyniki dotyczące oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa TOL względem BSC;
- obserwacyjny, prospektywny rejestr Bern ADPKD, w którym zaprezentowano wyniki dotyczące oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa TOL+BSC względem braku TOL+ BSC.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>TEMPO 3:4</b> <i>(Torres 2012, Torres 2016, EMA 2015)</i>  <u>Źródło finansowania:</u> Otsuka Pharmaceuticals i Otsuka Pharmaceutical Development and Commercialization	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane,</li> <li>• podwójnie zaślepienie,</li> <li>• wieloośrodkowe,</li> <li>• faza III</li> <li>• okres obserwacji: od stycznia 2007 do stycznia 2009 (36 miesięcy). Oceny przeprowadzono na początku badania, podczas randomizacji, co tydzień podczas zwiększania dawki, co 4 miesiące (w Japonii co miesiąc), a także dwa razy po zakończeniu leczenia, między 1. a 6. tygodniem;</li> <li>• typ hipotezy: <i>superiority</i></li> <li>• Interwencje:  <b>Interwencja badana (grupa A):</b> tolwaptan. Faza zwiększania dawki trwała do 3 tyg., długoterminowa faza leczenia podtrzymującego trwała do 36 miesięcy. Chorzy rozpoczęli leczenie, przyjmując poranne i popołudniowe dawki tolwaptanu wynoszące odpowiednio 45 mg i 15 mg, w 2. tygodniu dawki te wzrosły do 60 mg i 30 mg, natomiast w 3. dawki te wynosiły odpowiednio 90 mg i 30 mg. Poranną dawkę podawano po przebudzeniu, a popołudniową około 9 godzin później, niezależnie od przyjmowania posiłków.  <b>Interwencja kontrolna (grupa B):</b> placebo  <b>Leczenie wspomagające:</b> unikano stosowania leków moczopędnych i leków hamujących aktywność enzymu CYP3A4 cytochromu P-450 przez wzgląd na ich wpływ na wydalanie moczu i stężenie tolwaptanu we krwi. Zalecano również picie wody. W ramach obecnego leczenia stosowano inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, blokery receptora angiotensyny, beta-blokery, blokery kanału wapniowego.</li> </ul>	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-50 r.ż.;</li> <li>• rozpoznanie autosomalnej dominującej wielotorbielowatości nerek;</li> <li>• całkowita objętość nerek wynosząca co najmniej 750 ml, mierzona za pomocą rezonansu magnetycznego;</li> <li>• czynność nerek wynosząca co najmniej 50% (klirens kreatyniny wynoszący co najmniej 60 ml na minutę, oszacowany za pomocą wzoru Cockcrofta–Gaulta);</li> <li>• w przypadku wystąpienia ADPKD w wywiadzie rodzinnym: 3 torbiele w każdej nerce rozpoznane za pomocą badania ultrasonograficznego (USG), 5 torbieli w jednej nerce rozpoznanych za pomocą tomografii komputerowej (TK)/MRI;</li> <li>• w przypadku braku wywiadu rodzinnego: 10 torbieli w każdej nerce (rozpoznanie za pomocą dowolnej metody radiologicznej) i wykluczenie innych torbielowych chorób nerek.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 961 Grupa B: 484	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• TKV (ocena rocznego wskaźnika zwiększenia całkowitej objętości nerek);</li> </ul> Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja kliniczna (złożony p.k., elementy: pogorszenie czynności nerek, istotny klinicznie ból nerek, nasilenie nadciśnienia, nasilenie białkomoczu);</li> <li>• <math>\mu</math>MCP1;</li> <li>• ocena funkcji nerek;</li> <li>• ocena ciśnienia tętniczego;</li> <li>• ocena bólu nerek;</li> </ul> Inne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• profil bezpieczeństwa</li> </ul>
<b>TEMPO 4:4</b> <i>(Torres 2018, Torres 2017a)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eksperymentalne,</li> <li>• jednoramienne,</li> </ul>	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ukończenie badania <b>TEMPO 3:4</b> w czasie 6</li> </ul>	Pierwszorzędowe:



<p><u>Źródło finansowania:</u> Otsuka Pharmaceutical Development and Commercialization, Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• otwarte,</li> <li>• wieloośrodkowe,</li> <li>• fazy III – przedłużenie badania <i>TEMPO 3:4</i></li> <li>• okres obserwacji: 24 mies. (po uwzględnieniu okresu obserwacji badania <i>TEMPO 3:4</i> łączny okres obserwacji wynosił 60 mies.)</li> <li>• typ hipotezy: <i>superiority</i><sup>4</sup> i <i>non-inferiority</i><sup>5</sup>.</li> <li>• interwencje</li> </ul> <p><b>Interwencja badana (grupa A):</b> tolwaptan w dawce podzielonej wynoszącej 45 i 15 mg, 60 i 30 mg lub 90 i 30 mg, podawany doustnie odpowiednio po przebudzeniu i ok. 9 godzin później;</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> leki z grupy inh bitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny.</p>	<p>miesiący poprzedzających włączenie do badania <i>TEMPO 4:4</i> (kryterium dotyczy chorych, dla których przedstawiono dane w publikacji <i>Torres 2018</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wartość eGFR (obliczona na podstawie wzoru MDRD<sup>6</sup>) <math>\geq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w czasie 45 dni przed rozpoczęciem badania. Chorym z niższą wartością eGFR zezwolono na udział w badaniu po uzyskaniu zgody od osoby monitorującej stan chorego przed włączeniem do badania.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 557</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TKV (zmiana wartości TKV w 24 mies. obserwacji);</li> </ul> <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TKV (nachylenie krzywej)</li> <li>• zmiana eGFR ;</li> </ul> <p>Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• profil bezpieczeństwa</li> </ul>
<p><b>REPRISE</b> (<i>Torres 2017, Torres 2017b, EMA 2018</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Otsuka Pharmaceuticals i Otsuka Pharmaceutical Development and Commercialization</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eksperymentalne,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• podwójnie zaślepienie,</li> <li>• wieloośrodkowe,</li> <li>• faza IIIb (w raporcie uwzględniono z badania <i>REPRISE</i> jedynie dane dla podwójnie zaślepionego okresu leczenia<sup>7</sup>)</li> <li>• okres obserwacji: 15 mies. (8 tyg. prerandomizacji, 12 mies. fazy podwójnie zaślepionej i dodatkowy 2-tyg. okres obserwacji po zakończeniu leczenia)</li> <li>• typ hipotezy: <i>superiority</i>.</li> <li>• Interwencje:</li> </ul> <p>Badanie obejmowało fazę wstępną i fazę podwójnie zaślepioną.</p> <p><b>Interwencja badana (grupa A): tolwaptan 2xdz</b> (rano i po południu) w dawkach wynoszących odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 90 mg i 30 mg (60,6% chorych);</li> <li>- 60 mg i 30 mg (29,9% chorych);</li> <li>- 45 mg i 15 mg lub mniej (9,5% chorych).</li> </ul> <p><b>Interwencja kontrolna (grupa B): placebo 2xdz</b> (rano i po południu) w dawkach wynoszących odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 90 mg i 30 mg (70,2% chorych);</li> <li>- 60 mg i 30 mg (26,8% chorych);</li> <li>- 45 mg i 15 mg lub mniej (3,0% chorych).</li> </ul> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> Chorzy uczestniczący w badaniu stosowali inh bitor RAAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w grupie tolwaptanu - 87,1% chorych;</li> <li>- w grupie placebo - 84,6% chorych.</li> </ul>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-65 r.ż.;</li> <li>• w przedziale wiekowym 18-55 r.ż. szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej <math>\geq 25</math> i <math>\leq 65</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>• w przedziale wiekowym 56-65 r.ż. szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej <math>\geq 25</math> i <math>\leq 44</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz z udowodniona progresją ADPKD tj. udowodniony w wywiadzie spadek wskaźnika filtracji kłębuszkowej <math>&gt; 2,0</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na rok w oparciu o dane z wywiadu dotyczące eGFR;</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia tolwaptanem;</li> <li>• rozpoznanie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Pei-Ravine); <ul style="list-style-type: none"> <li>- przy wywiadzie rodzinnym: stwierdzenie kilku torbieli w jednej nerce (3 w przypadku diagnozy za pomocą badania ultrasonograficznego, 5 w przypadku rozpoznania za pomocą badania TK lub MRI)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana eGFR od początku badania do zakończenia terapii;</li> </ul> <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena zmniejszenia rocznego spadku eGFR</li> </ul> <p>Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• profil bezpieczeństwa</li> </ul>

<sup>4</sup>porównanie wczesne leczenie tolwaptanem (grupa TOL→TOL) vs opóźnione leczenie tolwaptanem (grupa PLC→TOL)

<sup>5</sup> w badaniu testowano także hipotezę *non-inferiority* dla porównania wczesne leczenie tolwaptanem vs opóźnione leczenie tolwaptanem. Dla parametru TKV i eGFR hipoteza *non-inferiority* nie została potwierdzona, jeśli górny przedział ufności wynosił poniżej 2/3 efektu leczenia w odniesieniu do spowolnienia wzrostu TKV (lub obniżenia eGFR) w badaniu *TEMPO 3:4*

<sup>6</sup> Wzór dla populacji z badania *Modification of Diet in Renal Disease*, znany odtań od akronimu badania jako MDRD

<sup>7</sup> Faza podwójnie zaślepienia w badaniu nastąpiła po 8-tygodniowym okresie preandomizacji, który obejmował fazę przesiewową, pojedynczo zaślepiony etap przyjmowania placebo (*placebo run-in period*) oraz pojedynczo zaślepiony etap przyjmowania tolwaptanu (*tolwaptan run-in period*), który z kolei składał się z etapu dostosowywania dawki i etapu rozpoczęcia przyjmowania leku (*run-in phase*). W raporcie nie uwzględniano wyników dla okresu pojedynczo zaślepionego

		<p>- przy braku wywiadu rodzinnego: stwierdzenie 10 torbieli w jednej nerce (diagnoza za pomocą dowolnej metody radiologicznej) i wykluczenie innych torbielowatych chorób nerek (liczne torbiele proste, kwasica kanalików nerkowych, dysplazja nerek, wielotorbielowatość nerek, wielokomorowa torbiel nerki, torbiel rdzeniowa nerki, nabyta torbielowatość nerek).</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 683 Grupa B: 687</p>	
<p><b>Rejestr Bern ADPKD (Anderegg 2020, Bargagli 2020)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Otsuka Pharmaceutical (Szwajcaria) GmbH i Sarstedt AG;</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obserwacyjne,</li> <li>• prospektywne,</li> <li>• kohortowe,</li> <li>• jednoośrodkowe,</li> <li>• przydział chorych do grupy: w okresie od października 2015 r. do lipca 2019 r. do rejestru <i>Bern ADPKD</i> włączono 125 chorych z ADPKD leczonych w Klinice Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego Szpitala Uniwersyteckiego w Bernie. Chorych przydzielono do grup w zależności od zastosowania terapii TOL;</li> <li>• okres obserwacji: 12 mies. (data odcięcia danych marzec 2019 roku)<sup>8</sup>;</li> <li>• typ hipotezy: <i>superiority</i>.</li> <li>• interwencje:</li> </ul> <p><b>Interwencja badana (grupa A): TOL<sup>9</sup></b> Leczenie rozpoczynano od najniższej dawki podzielonej wynoszącej 45/15 mg i zwiększano ją w odstępach miesięcznych do dawki 60/30 mg i ostatecznie do 90/30 mg, zgodnie z tolerancją przez chorego. U 32 chorych pozostających na terapii TOL, w przypadku 24 (75,0%) podano maksymalną dawkę 90/30 mg, a u 8 (25,0%) chorych konieczna była redukcja dawki do 60/30 mg (u 6) lub 45/15 mg (u 2 chorych)</p> <p><b>Interwencja kontrolna (grupa B): brak TOL</b> Leczenie wspomagające: wskazano szczegółowo w rozdziale 6.7.4. w AK wnioskodawcy (sekcja: dane demograficzne).</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• rozpoznanie ADPKD na podstawie kryteriów <i>Ravine 2009</i>;</li> <li>• pisemna świadoma zgoda.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 30 Grupa B: 68</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia;</li> <li>• parametry moczu.</li> </ul>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 7.6 AKL wnioskodawcy.

<sup>8</sup> W publikacji *Bargagli 2020* wskazano, że maksymalny indywidualny okres obserwacji wynosił 3 lata, mediana obserwacji wynosiła 1,9 lat a skumulowany okres obserwacji wynosił 169 lat

<sup>9</sup> TOL stał się dostępny dla chorych w Szwajcarii 1 listopada 2016 r. Koszty leczenia są refundowane przez firmy ubezpieczeniowe, jeżeli spełnione są następujące kryteria: (1) wiek 18 lat lub więcej, (2) typowa ADPKD klasy I, (3) przewlekła nerka w stadium od 1 do 3, (4) TKV  $\geq 750$  ml i (5) dowody na szybką progresję. Szybką progresję definiuje się jako klasa 1C do 1E według klasyfikacji Mayo lub szacowany spadek GFR  $\geq 5$  ml/min /1,73 m<sup>2</sup> lub wzrost objętości nerek  $>5\%$  na rok lub mutacja PKD1 i przewidywanie wyn ku nerkowego w wyn ku ADPKD  $> 6$ . Decyzję o rozpoczęciu leczenia tolwaptanem pozostawiano odpowiedzialnemu badaczowi, nefrologowi posiadającemu uprawnienia

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej w tabeli zamieszczono podsumowanie oceny jakości badań wykonanej przez wnioskodawcę w skalach Jadad, NICE i NOS.

**Tabela 11. Podsumowanie oceny jakości badań wykonanej przez wnioskodawcę**

Badanie	Ocena wiarygodności
TEMPO 3:4	Jadad:5/5
TEMPO 4:4	NICE: 7/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno)
REPRISE	Jadad: 5/5
Rejestr Bern ADPKD	Skala NOS wersja dla badań kohortowych: Dobór próby: ** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***

Analityk zweryfikował ocenę wiarygodności przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdził różnic w ocenie.

Wnioskodawca przeprowadził również ocenę wiarygodności badań RCT TEMPO 3:4 oraz REPRISE zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w rozdział 7.8. AKL wnioskodawcy

W badaniu TEMPO 3:4 w związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, utajnieniem kodu randomizacji, zaślepieniem uczestników badania oraz badaczy, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników ryzyko błędu związane z selekcją chorych, ze znajomości interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Ryzyko błędów systematycznych wynikających z oceny punktów końcowych nie było możliwe do określenia ze względu na brak wystarczających informacji w badaniu.

W związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, utajnieniem kodu randomizacji, zaślepieniem uczestników badania oraz badaczy, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników ryzyko błędu związane z selekcją chorych, znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem w badaniu REPRISE określono jako niskie. Ryzyko błędów systematycznych wynikających z oceny punktów końcowych z uwagi na brak wystarczających informacji zawartych w badaniu było niemożliwe do określenia.

**Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań TEMPO 3:4 oraz REPRISE wg zaleceń Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę**

Domena	Badanie TEMPO 3:4	Ocena ryzyka błędu	Badanie REPRISE	Ocena ryzyka błędu
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)</b>				
Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation)	Chorych zrandomizowano w stosunku 2:1 do dwóch grup ze stratyfikacją według stanu nadciśnienia (obecne/nieobecne), klirensu kreatyniny (<80/≥80 ml/min), TKV (<1000/≥1000 ml) i obszaru geograficznego. Randomizację przeprowadzono centralnie, za pomocą interaktywnego systemu rozpoznawania głosu.	Niskie	Chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 ze stratyfikacją wg oszacowanego w chwili rozpoczęcia badania wskaźnika eGFR (≤45 lub >45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), wieku (≤55/>55 r.ż.) oraz TKV (≤2000 ml/>2000 ml lub dane nieznane). Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu głosowego.	Niskie
Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment)	Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu głosowego.	Niskie	Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu głosowego.	Niskie
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)</b>				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie zaślepienie podwójnie. Przydział chorych do grup został przeprowadzony za pomocą interaktywnego systemu rozpoznawania głosu. Personel bioanalityczny również był zaślepiony pod kątem leczenia przydzielonego chorym. Placebo i tolwaptan podawano w postaci tabletek.	Niskie	Badanie zaślepienie podwójnie. W fazie podwójnie zaślepionej badania chorym podawano PLC w identycznej postaci jak TOL (tabletki w dawkach podzielonych). Chorzy byli świadomi, że otrzymają albo placebo, albo oceniany lek, jednak nie będą wiedzieli który. Chorym nie powiedziano, że istnieje osobna faza rozpoczęcia przyjmowania placebo/tolwaptanu (ang. run-in period) i faza	Niskie



Domena	Badanie TEMPO 3:4	Ocena ryzyka błędu	Badanie REPRISÉ	Ocena ryzyka błędu
			randomizacji. Nie powiedziano im także, kiedy nastąpi formalna randomizacja.	
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Nieosiągalne do określenia.	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Nieosiągalne do określenia.
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>				
Inne źródła błędów	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	Niskie	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	Niskie

Analitik zweryfikował ocenę wiarygodności przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdził różnic w ocenie.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- część wyników badania TEMPO 3:4 nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego w ramach analizy przedstawiono dane pochodzące z dokumentu EMA 2015 i dokumentu EMA 2018;
- część danych z badania TEMPO 3:4 przedstawionych w raporcie pochodzi z analiz post-hoc. Niemniej jednak te publikacje stanowiły jedyne dostępne źródło, danych dla podgrup chorych, zgodnych z populacją docelową niniejszej analizy (tj. podgrupy chorych w 2. i 3. stadium PChN). Należy także zauważyć, iż analiza w podgrupach dla pierwszorzędnym, złożonym drugorzędowym oraz drugorzędowym punktów końcowych została predefiniowana w protokole badania TEMPO 3:4;
- w części wyników zidentyfikowano niespójności między danymi podanymi w tekście publikacji względem danych przedstawionych przez autorów w suplementach oraz między danymi podanymi przez autorów a obliczeniami własnymi (m.in. dla odsetka chorych, u których wystąpiły dane zdarzenia niepożądane);
- w badaniu TEMPO 4:4 wszyscy chorzy otrzymywali TOL. Długookresowe dane przedstawiono zatem tylko dla grupy chorych kontynuującej stosowanie TOL. Ze względu na brak długookresowych danych dla komparatora nie jest możliwe wykonanie porównawczej długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa TOL względem komparatora rozpatrywanego w ramach niniejszej analizy;
- dla części wyników istotność statystyczną dla różnic między grupami określono jedynie na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji;
- w badaniach włączonych do analizy uczestniczyli chorzy z populacji szerszej niż wnioskowana (tj. w stadium 1.-3. PChN w przypadku badania TEMPO 3:4, w stadium 2.-4. PChN w badaniu REPRISÉ i w stadium 1.-5. w rejestrze Bern ADPKD). Należy jednak podkreślić, iż chorzy z populacji docelowej stanowili większość ogólnej populacji chorych uczestniczącej w badaniach włączonych do analizy. Ponadto jeśli takie były dostępne to w raporcie zaprezentowano także wyniki analizy w podgrupach chorych, które

obejmowały populację docelową (chorzy w 2. i 3. stadium PChN). W badaniu TEMPO 3:4 odsetek chorych względem populacji ogólnej w 2. i 3. stadium PChN wyniósł odpowiednio: 65,4 % (w grupie TOL) i 63,9% (w grupie PLC). Natomiast w badaniu REPRISSE odsetek chorych w 2., 3a i 3b stadium PChN względem populacji ogólnej wyniósł odpowiednio: 79,7% (w grupie TOL) i 81,3% w grupie PLC. W rejestrze Bern ADPKD odsetek chorych w 2. i 3. stadium PChN był następujący: 61,2% chorych z populacji ogółem a w grupie stosującej TOL 60,0% chorych (według danych przedstawionych w publikacji Anderegg 2020). Populację docelową w ramach niniejszej analizy stanowią chorzy którzy wykazują szybki postęp choroby. Zgodnie z kryteriami włączenia do Programu lekowego dla TOL szybki postęp choroby definiuje się jako: zmniejszenie eGFR  $\geq 5$  ml/min na rok lub zmniejszenie eGFR  $\geq 2,5$  ml/min na rok w okresie 5 lat oraz wzrost całkowitej objętości nerek TKV  $>5\%$  na rok w badaniu MRI lub objętość nerek TKV  $>750$  ml mierzona w MRI lub długość większej z nerek  $>16,5$  cm mierzona w USG (badanie ultrasonograficzne). Chorzy z badania TEMPO 3:4 spełniają kryterium szybkiego postępu choroby w zakresie objętości nerek TKV  $>750$  ml mierzonej za pomocą MRI, dlatego można stwierdzić, że są to chorzy z szybkim postępem choroby. W badaniu REPRISSE u 8,8% chorych w grupie TOL i u 8,7% w grupie PLC odnotowano TKV  $>2\ 000$  ml, natomiast u 11,1% chorych w grupie TOL i u 10,6% chorych w grupie PLC stwierdzono, że TKV wynosiła  $\leq 2\ 000$  ml. Na podstawie przedstawionych danych z badania REPRISSE nie można stwierdzić czy chorzy wykazywali szybki postęp choroby, jednak można przypuszczać, że część chorych wykazywała taką progresję. Ponadto kryteria włączenia dla chorych w przedziale wiekowym 56-65 r.ż. obejmują udowodnioną progresję ADPKD tj. udowodniony w wywiadzie spadek wskaźnika filtracji kłębuszkowej wynoszący  $>2,0$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na rok w oparciu o dane z wywiadu dotyczące eGFR. Badanie TEMPO 4:4 stanowi przedłużenie badania TEMPO 3:4 co oznacza, że uczestniczyli w nim chorzy z szybką progresją choroby. W przypadku rejestru Bern ADPKD wskazano, że w Szwajcarii terapia TOL jest refundowana w przypadku szybkiej progresji choroby definiowanej jako klasa 1C do 1E według klasyfikacji Mayo lub szacowany spadek GFR  $\geq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub wzrost objętości nerek  $>5\%$  na rok lub mutacja PKD1 i przewidywanie wyniku nerkowego w wyniku ADPKD  $>6$ ;

- w badaniu REPRISSE przed fazą podwójnie zaślepioną badania przeprowadzono fazę wstępną. Schemat terapeutyczny został zaprojektowany w ten sposób, aby chorzy włączeni do badania byli w stanie tolerować takie dawki tolwaptanu, jakie zostały zastosowane w badaniu TEMPO 3:4, minimalizując w ten sposób utratę chorych przyjmujących aktywne leczenie;
- ocena jakości życia w publikacji Anderegg 2020 została przedstawiona na podstawie narzędzia opracowanego dla osób z chorobami nerek, ale nie było ono dedykowane dla chorych na ADPKD (takie narzędzie powstało dopiero po rozpoczęciu zbierania danych w ramach rejestru Bern ADPKD). W związku z tym jak wskazują autorzy badania, pewne aspekty jakości życia w rozpatrywanej populacji chorych mogły zostać pominięte;
- ze względu na ograniczoną liczbę chorych leczonych tolwaptanem w ramach rejestru Bern ADPKD, w publikacji Anderegg 2020 pewne efekty terapii mogły zostać utracone z powodu braku mocy statystycznej;
- wyniki przedstawione w publikacji Anderegg 2020 dotyczą wybranej grupy chorych, którzy tolerowali długotrwałe leczenie tolwaptanem;
- stosowanie tolwaptanu wiąże się z ryzykiem wystąpieniem zaburzeń związanych z utratą wody, dlatego istotne jest utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia organizmu. W badaniu TEMPO 3:4 znaczna część chorych z grupy PLC zgłosiła wystąpienie wielomoczu i nadmiernej diurezy nocnej. Utrzymywanie nawodnienia organizmu w obydwu grupach było konieczne w celu zapewnienia zaślepienia. Jednakże związane z tym zmniejszenie uwalniania wazopresyny w grupie PLC mogło doprowadzić do zmniejszenia korzystnego efektu tolwaptanu oraz mogło mieć wpływ na niższe tempo wzrostu nerek zaobserwowane w grupie PLC. Ponadto zwiększone spożycie płynów mogło zmniejszyć różnice w stężeniu  $\mu$ MCP1 między grupą badaną a kontrolną;
- w badaniu TEMPO 3:4 u większości z chorych na początku badania odnotowano nadciśnienie, co ogranicza zdolność wykrywania potencjalnie korzystnego wpływu tolwaptanu na rozwój lub nasilenie nadciśnienia tętniczego;
- jak wskazali autorzy publikacji Grantham 2017 ze względu na przeprowadzenie analizy post-hoc brak jest danych dotyczących stężenia MCP1 w osoczu, dlatego nie można stwierdzić czy stężenia  $\mu$ MCP1 wydalanego wraz z moczem i stężenie MCP1 w osoczu zmieniają się równolegle;
- część wyników z badań włączonych do analizy odczytano z wykresów, co wiąże się z ryzykiem niepewności odnośnie wiarygodności tych danych;
- wynik w 24. mies. badania TEMPO 4:4 mierzono względem wartości początkowej w badaniu TEMPO 3:4, którego okres obserwacji wynosił 36 mies. 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, tym samym włączanie kolejnych chorych było rozbieżne w czasie. Jak wskazali autorzy publikacji Torres 2018 opóźnienie we

wznowieniu leczenia po zakończeniu TEMPO 3:4 mogło mieć wpływ na wyniki zebrane od chorych na początku badania TEMPO 4:4 związane z różnym czasem zanikania efektu tolwaptanu;

- w grupie kontrolnej w badaniach włączonych do analizy nie wszyscy chorzy stosowali leczenie wspomagające będące komparatorem dla TOL w ramach niniejszej analizy. Należy jednak zauważyć, że zdecydowana większość chorych to leczenie stosowała (w chwili rozpoczęcia badania). Stosowanie leczenia wspomagającego w grupie PLC odnotowano u 84,6% chorych w badaniu REPRISE. W ramach leczenia wspomagającego w badaniu TEMPO 3:4 chorzy stosowali leki z 6 grup, a do najczęściej stosowanych należały leki z grupy ACE i/lub ARB (72,3% chorych w grupie PLC stosowało leki z grupy inhibitora ACE i/lub ARB). W rejestrze Bern ADPKD leki przeciwdziałające nadciśnieniu w grupie kontrolnej stosowało około 60% chorych (według danych z publikacji Anderegg 2020);
- w fazie przedłużonej badania TEMPO 3:4 tj. w badaniu TEMPO 4:4 nie zastosowano zaślepienia (badanie otwarte);
- w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w danym badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości n do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. W przypadku pozytywnych punktów końcowych konserwatywnie w grupie badanej przyjęto najniższą możliwą wartość n dla której odsetek po zaokrągleniu daje wartość wskazaną w publikacji. W przypadku gdy wskazanie odsetka dającego po zaokrągleniu wartość przedstawioną w publikacji było niemożliwe, w raporcie uwzględniono jedynie odsetek podany przez autorów badania (bez wskazywania wartości n). Podane wyniki dla tych punktów końcowych należy jednak interpretować z ostrożnością;
- w przypadku części punktów końcowych analizowanych w ramach oceny skuteczności w badaniu TEMPO 3:4 przedstawiono jedynie liczbę zdarzeń/100 pacjento-lat. Dane te przedstawiono w raporcie poglądowo – brak jest w takich przypadkach możliwości wykonania samodzielnych obliczeń dla określenia różnic między grupami;
- w badaniu TEMPO 4:4 w przypadku niektórych wyników autorzy badania nie wskazali czy przedstawione dane dotyczą średniej czy mediany.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Nie zidentyfikowano innych ograniczeń, ponad te wskazane przez wnioskodawcę

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

Jakościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Z uwagi na heterogeniczność badań, wnioskodawca odstąpił od przeprowadzania metaanalizy, co uzasadnił w rozdziale 3.7 AKL.

#### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

Nie zidentyfikowano innych ograniczeń, ponad te wskazane przez wnioskodawcę

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Nie zidentyfikowano innych ograniczeń, ponad te wskazane przez wnioskodawcę

### **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

#### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

##### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

Interpretację i istotność kliniczną punktów końcowych zamieszczono w tabeli w Zał. 4 niniejszej AWA.

#### **Ocena skuteczności TOL względem BSC na podstawie wyników badania TEMPO 3:4**

Analizę skuteczności TOL względem BSC u dorosłych chorych na ADPKD przeprowadzono na podstawie wyników badania RCT TEMPO 3:4 (*Torres 2012*). Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania TEMPO 3:4 z publikacji EMA 2015.

W badaniu TEMPO 3:4 uczestniczyła szersza populacja chorych niż populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy. Dlatego też dodatkowo w raporcie uwzględniono dane z badania TEMPO 3:4 dotyczące chorych z populacji docelowej (tzn. chorych w stadium 2. lub 3. PChN w momencie rozpoczęcia leczenia) z publikacji *Torres 2016*, w której przedstawiono wyniki analizy post-hoc w zależności od stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania TEMPO 3:4.

Dodatkowo w raporcie przedstawiono także wyniki z badania TEMPO 3:4 dla chorych z populacji docelowej (tzn. chorych z PChN w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia) z publikacji *Grantham 2017*, w której przedstawiono analizę post-hoc dotyczącą wpływu tolwaptanu na wydalanie białka chemotaktycznego monocytów ( $\mu$ MCP-1) z moczem.

Ocenę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych: TKV, progresja kliniczna, ocena funkcji nerek, ocena ciśnienia tętniczego, ocena bólu nerek oraz  $\mu$ MCP1.

Okres obserwacji chorych w badaniu TEMPO 3:4 wyniósł 36 miesięcy.

## TKV

### Roczny wskaźnik zwiększenia TKV

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu TEMPO 3:4 była ocena rocznego wskaźnika zmiany całkowitej objętości nerek.

Uzyskane wyniki dotyczące wielkości zmiany TKV u chorych zrandomizowanych do leczenia TOL, w porównaniu do zmiany uzyskanej u chorych w grupie kontrolnej, były znamienne statystycznie. W ogólnej populacji chorych wskaźnik zwiększenia TKV w ciągu 36 miesięcy obserwacji był mniejszy u chorych leczonych TOL niż u chorych otrzymujących PLC+BSC i wynosił odpowiednio 2,80% na rok vs 5,51% na rok. Zastosowanie TOL pozwoliło na uzyskanie o 2,7% niższego przyrostu rocznego wskaźnika wzrostu TKV (stosunek średnich geometrycznych dla wskaźnika wzrostu wynosił wg autorów badania 0,974;  $p < 0,0001$ ). Względna redukcja wskaźnika wzrostu TKV w grupie badanej względem grupy kontrolnej wynosiła 49,2%.

Jak wskazano w publikacji EMA 2015, największy efekt terapii TOL wykazano w czasie 1. roku leczenia, a efekt ten utrzymywał się w 2. i 3. roku. Inkrementalny efekt leczenia w zakresie redukcji przyrostu TKV od 1. roku terapii do 2. roku wynosił  $-1,92\%$  ( $p < 0,0001$ ) a od 2. roku terapii do 3. roku  $-1,78\%$  ( $p = 0,0005$ ).

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. Zgodnie z wynikami analizy post-hoc w zależności od stadium PChN zastosowanie TOL pozwoliło na zmniejszenie rocznego wskaźnika wzrostu TKV o 3,12% u chorych w 2. stadium PChN (względna redukcja wskaźnika wzrostu TKV w grupie badanej względem grupy kontrolnej wynosiła 60,4%) oraz o 2,61% u chorych w 3. stadium PChN (względna redukcja wskaźnika wzrostu TKV w grupie badanej względem grupy kontrolnej wynosiła 39,8%).

Tabela 13. Roczny wskaźnik zwiększenia TKV - Zwiększenie TKV [%/rok] w badaniu TEMPO 3:4 (obserwacja: 36 mies.)

Źródło	Podgrupa		TOL+BSC		PLC+BSC		Efekt leczenia (95% CI)	Wzgl. efekt leczenia [%]*	IS*
			Szacowana zmiana (95% CI)	N	Szacowana zmiana (95% CI)	N			
<i>Torres 2012</i>	Ogółem		2,80 (2,5; 3,1)**	961	5,51 (5,1; 6,0) <sup>a</sup>	484	-2,7 (-3,3; -2,1) <sup>a</sup>	49,2	$p < 0,001$
EMA 2015			2,75 (b/d)	819	5,49 (b/d)	458	2,743 (b/d)	b/d	$p < 0,0001$
<i>Torres 2016</i> <sup>†</sup>	Stadium PChN	2.	2,1 (5,0) <sup>#</sup>	402	5,3 (5,0) <sup>#</sup>	214	-3,12 (-3,93; -2,31)	60,4	$p < 0,001$
		3. ogółem	4,2 (7,5) <sup>#</sup>	147	7,2 (7,0) <sup>#</sup>	84	-2,61 (-4,08; -1,17)	39,8	$p < 0,001$
		3a	3,83 (4,88) <sup>†</sup>	123	6,49 (4,98) <sup>†</sup>	69	b/d	38,7	$p < 0,001$
		3b	6,23 (14,79) <sup>†</sup>	24	10,21 (11,62) <sup>†</sup>	15	b/d	42,4	$p = 0,001$
<i>Torres 2012, EMA 2015</i>	Płeć	M	4,15 (b/d)	424	6,62 (b/d)	236	-2,470 (b/d)	37,3	$p < 0,001$
		K	1,24 (b/d)	395	4,29 (b/d)	222	-3,050 (b/d)	71,1	$p < 0,001$
	Wiek	<35 r.ż.	4,37 (b/d)	205	6,06 (b/d)	100	-1,697 (b/d)	28,0	$p = 0,02$
		≥35 r.ż.	2,23 (b/d)	614	5,34 (b/d)	35	-3,106 (b/d)	58,2	$p < 0,001$
EMA 2015	Rasa	Kaukaska	2,85 (b/d)	687	5,59 (b/d)	383	-2,739 (b/d)	b/d	$p < 0,0001$



		Inna niż kaukaska	2,24 (b/d)	132	5,02 (b/d)	75	-2,781 (b/d)	b/d	p<0,0001
Torres 2012, EMA 2015	Nadciśnienie	Tak	3,01 (b/d)	665	6,09 (b/d)	360	-3,078 (b/d)	50,5	p<0,001
		Nie	1,62 (b/d)	154	3,32 (b/d)	98	-1,701 (b/d)	51,2	p=0,008
	Szacowany klirens kreatyniny	<80 ml/min	2,27 (b/d)	216	5,32 (b/d)	128	-3,044 (b/d)	57,2	p<0,001
		≥80 ml/min	2,92 (b/d)	603	5,56 (b/d)	330	-2,643 (b/d)	47,5	p<0,001
Torres 2012	TKV	<1 500 ml	2,24 (b/d)	b/d	4,37 (b/d)	b/d	b/d	48,8	p<0,001
		≥1 500 ml	3,29 (b/d)	b/d	6,74 (b/d)	b/d	b/d	51,1	p<0,001
EMA 2015		<1 000 ml	2,55 (b/d)	165	4,04 (b/d)	98	-1,486 (b/d)	b/d	p<0,0001
		≥1 000 ml	2,80 (b/d)	654	5,88 (b/d)	360	-3,079 (b/d)	b/d	p<0,0001
	TKV dostosowany do wzrostu	< 600 ml/m	2,58 (b/d)	176	4,15 (b/d)	106	-1,568 (b/d)	b/d	p<0,0001
		≥ 600 ml/m	2,80 (b/d)	642	5,90 (b/d)	352	-3,098 (b/d)	b/d	p<0,0001
Mikroalbuminuria	Tak	2,55 (b/d)	482	5,51 (b/d)	267	-2,957 (b/d)	b/d	p<0,0001	
	Nie	3,08 (b/d)	334	5,47 (b/d)	191	-2,388 (b/d)	b/d	p<0,0001	

\*IS określono na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

\*\*według danych przedstawionych w publikacji EMA 2015 średni wskaźnik zwiększenia TKV [%/rok] (SD) wynosił 2,777 (5,659)

§według danych przedstawionych w publikacji EMA 2015 średni wskaźnik zwiększenia TKV [%/rok] (SD) wynosił 5,608 (5,585)

^według danych przedstawionych w badaniu stosunek średnich geometrycznych dla wskaźnika wzrostu TKV wynosił 0,974 (95% CI: 0,969; 0,980); p<0,001

† na podstawie danych odczytanych z wykresu; średnia (SD) – SD obliczono samodzielnie na podstawie SE odczytanego z wykresu

‡ dane przedstawiono tylko dla chorych, u których dostępne były wyniki w chwili rozpoczęcia badania i co najmniej 1 wynik badania MRI po rozpoczęciu badania

#średnia (SD)

### Zmiana TKV względem wartości początkowej

Wyniki analizy wykonanej metodą MMRM dotyczącej średniej zmiany TKV względem wartości początkowej potwierdziły wyniki analizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Wg danych przedstawionych przez autorów badania u chorych stosujących TOL całkowita objętość nerek po 36 miesiącach terapii zwiększyła się średnio o ok. 9,6%. Dla porównania w grupie kontrolnej zmiana ta wynosiła około 18,8%. Różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy stosującej TOL).

Podobne wyniki uzyskano w przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania TEMPO 3:4. U chorych w 2. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania TEMPO 3:4 całkowita objętość nerek po 36 miesiącach terapii zwiększyła się średnio o ok. 7%. Dla porównania w grupie kontrolnej zmiana ta wynosiła ok. 18%. U chorych w 3. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania TEMPO 3:4 całkowita objętość nerek po 36 miesiącach terapii zwiększyła się średnio o ok. 11%, a w grupie kontrolnej zmiana ta wynosiła ok. 22%. W obu przypadkach różnica między grupami była znamienna statystycznie (na korzyść grupy stosującej TOL).

Tabela 14. Zmiana TKV względem wartości początkowej w badaniu TEMPO 3:4 (obserwacja: 36 mies.)

Źródło	Punkt końcowy	Podgrupa	TOL+BSC		PLC+BSC		LSMD (95% CI)	IS*
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Torres 2012, EMA 2015	Analiza wrażliwości metodą MMRM dla populacji ITT [%]	Ogółem	9,56 (b/d)	698	18,75 (b/d)	380	-9,19 (-11,1; -7,32)	p<0,001
Torres 2016	Analiza wrażliwości metodą MMRM w populacji chorych, u których wykonano badanie MRI w chwili przyjmowania leku [%]	Stadium 2. PChN	7,2 (b/d)	b/d	18,2 (b/d)	b/d	-11,0**	p<0,001
		Stadium 3. PChN	11,1 (b/d)	b/d	21,6 (b/d)	b/d	-10,5**	p<0,001
Torres 2012	Analiza w populacji chorych, u których wykonano badanie MRI w chwili przyjmowania leku [%]	Ogółem	8,9 (b/d)	b/d	18,9 (b/d)	b/d	-10,0**	b/d

\*wartość p przedstawiona przez autorów badania

\*\*różnica średnich obliczona samodzielnie

ITT - populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat)

### Progresja kliniczna

W ramach złożonego drugorzędowego punktu końcowego w badaniu TEMPO 3:4 oceniano czas do wystąpienia progresji klinicznej w ocenie badacza, którą to definiowano jako wystąpienie następujących zdarzeń związanych z ADPKD:

- pogorszenie czynności nerek (zdefiniowane jako utrzymujące się tj. powtarzające się przez co najmniej 2 tygodnie 25% zmniejszenie odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy w okresie leczenia (od zakończenia dostosowywania dawki do ostatniej wizyty w trakcie stosowania produktu leczniczego));
- istotny klinicznie ból nerek (zdefiniowany jako konieczność wydania zwolnienia lekarskiego, zastosowania leków przeciwbólowych ostatniego rzutu, narkotycznych leków przeciwbólowych oraz interwencji radiologicznej lub chirurgicznej mającej na celu leczenie bólu nocycyptycznego);
- nasilenie nadciśnienia (zmiany wartości ciśnienia tętniczego lub intensyfikacja terapii obniżającej ciśnienie krwi);
- nasilenie białkomoczu (zgodnie z kategoriami odpowiednimi dla płci).

### Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z progresją ADPKD

W badaniu *TEMPO 3:4* w czasie 36 miesięcy obserwacji ogółem zdarzenia związane z ADPKD (zdarzenia nierozstrzygnięte) w ogólnej populacji chorych występowały rzadziej w grupie stosującej TOL niż w przypadku grupy kontrolnej (odpowiednio 44 i 50 zdarzenia/100 pacjento-lat). Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z ADPKD było istotnie statystycznie mniejsze o 13% w grupie badanej niż kontrolnej (HR=0,87; p=0,01). Podobne wyniki uzyskano w przypadku analizy dla zdarzeń rozstrzygniętych.

W przypadku analizy w podgrupie chorych w 3. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania także wykazano, iż zdarzenia związane z ADPKD występowały rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (liczba zdarzeń/100 pacjento-lat wynosiła odpowiednio 49 i 68). Wg danych przedstawionych przez autorów badania ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z ADPKD w tej podgrupie chorych było istotnie statystycznie mniejsze o 29% w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej (p=0,003). Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w podgrupie chorych w 2. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania *TEMPO 3:4*.

Tabela 15. Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z progresją ADPKD w badaniu *TEMPO 3:4* (obserwacja: 36 mies.)

Źródło	Punkt końcowy	Podgrupa	TOL+BSC			PLC+BSC			HR (95% CI)*	IS**
			Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	N		
Torres 2012	Zdarzenia nierozstrzygnięte	Ogółem	1049	44	961	665	50	483	0,87 (0,78; 0,97) <sup>^</sup>	p=0,01
Torres 2016		Stadium 2. PChN	495	42	465	253	41	224	1,02 (0,85; 1,21)	p=0,86
		Stadium 3. PChN	207	49	163	168	68	85	0,71 (0,57; 0,89)	p=0,003
EMA 2015	Zdarzenie rozstrzygnięte	Ogółem	1067	44,69	961	688	51,77	483	0,852 (0,764; 0,951)	p=0,004 <sup>4</sup>

\*dane przedstawione przez autorów badania

\*\*wartość p przedstawiona przez autorów badania

<sup>^</sup>według danych podanych w dokumencie *EMA 2015* ryzyko zredukowano o 13,5%

### Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z ADPKD

W przypadku analizy czasu do wystąpienia 1. zdarzenia związanego z ADPKD wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy stosującej TOL (dla nierozstrzygniętych zdarzeń HR=0,83; p=0,005 a dla zdarzeń rozstrzygniętych HR=0,85; p=0,004).

Tabela 16. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego ADPKD w badaniu *TEMPO 3:4* na podstawie *Torres 2012* (obserwacja: 36 mies.)

Punkt końcowy	TOL+BSC			PLC+BSC			HR (95% CI)*	IS
	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	N		
Zdarzenia nierozstrzygnięte	b/d	b/d	96	b/d	b/d	48	0,83 (0,72; 0,94)	p=0,005***
Zdarzenia rozstrzygnięte	b/d	b/d		1	b/d		b/d	3

\*dane przedstawione przez autorów badania

\*\*w publikacji *EMA 2015* wskazano HR= 0,835, 95% CI: 0,729; 0,955; p=0,0087 – przyczyna rozbieżności nie jest znana

\*\*\*wartość p przedstawiona przez autorów badania

### Pogorszenie czynności nerek

W badaniu *TEMPO 3:4* w czasie 36 miesięcy trwania leczenia pogorszenie czynności nerek w populacji ogólnej odnotowano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (liczba zdarzeń/100 pacjento-lat wynosiła odpowiednio 2 i 5). Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z pogorszeniem funkcji nerek było istotnie statystycznie mniejsze o ok. 61% w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej (HR=0,39; p<0,001).

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. Według danych przedstawionych przez autorów badania ryzyko wystąpienia pogorszenia czynności nerek w tych podgrupach chorych było istotnie statystycznie mniejsze w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej.

Tabela 17. Ryzyko pogorszenia czynności nerek w badaniu *TEMPO 3:4* (obserwacja: 36 mies.)

Źródło	Punkt końcowy	Podgrupa	TOL+BSC			PLC+BSC			HR (95% CI)*	IS
			Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/100 pacjent o-lat	N		
Torres 2012	Pogorszenie czynności nerek**	Ogółem	44	2	918	64	5	476	0,39 (0,26; 0,57)^	p<0,001***
Torres 2016		Stadium 2. PChN	16	1	465	18	3	224	b/d	p=0,03***
		Stadium 3. PChN	23	5	163	40	16	85		p<0,001***

\*dane przedstawione przez autorów badania  
 \*\*definiowane jako 25% zmniejszenie odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy względem wartości uzyskanej pod koniec okresu dostosowywania dawki, powtarzające się przez co najmniej 2 tygodnie  
 \*\*\*wartość p przedstawiona przez autorów badania  
 ^^według danych podanych w dokumencie *EMA 2015* względna poprawa wynosiła 61,4%

### Istotny klinicznie ból nerek

W badaniu *TEMPO 3:4* oceniano istotny klinicznie ból nerek wymagający wydania zwolnienia lekarskiego, leczenia farmakologicznego lub inwazyjnej interwencji.

W czasie 36 miesięcy trwania leczenia istotny klinicznie ból nerek w populacji ogólnej odnotowano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (liczba zdarzeń/100 pacjento-lat wynosiła odpowiednio 5 i 7). Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z istotnym klinicznie bólem nerek było istotnie statystycznie mniejsze o około 36% w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej (HR=0,64; p=0,007).

W przypadku analizy w podgrupie chorych w 3. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania także wykazano, iż istotny klinicznie ból nerek występował rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (liczba zdarzeń/100 pacjento-lat wynosiła odpowiednio 4 i 9). Wg danych przedstawionych przez autorów badania ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z istotnym klinicznie bólem nerek w tej podgrupie chorych było istotnie statystycznie mniejsze w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej (p=0,007). Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w podgrupie chorych w 2. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania *TEMPO 3:4*.

Tabela 18. Ryzyko wystąpienia istotnego klinicznie bólu nerek w badaniu *TEMPO 3:4* (obserwacja: 36 mies.)

Źródło	Punkt końcowy	Podgrupa	TOL+BSC			PLC+BSC			HR (95% CI)*	IS
			Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/100 pacjent o-lat	N		
Torres 2012	Istotny klinicznie ból nerek**	Ogółem	113	5	961	97	7	483	0,64 (0,47; 0,89)^	p=0,007 #
Torres 2016		Stadium 2. PChN	57	5	465	34	5	224	b/d	p=0,58#
		Stadium 3. PChN	15	4	163	23	9	85		p=0,007 #

\*dane przedstawione przez autorów badania  
 \*\*klinicznie istotny ból nerek definiowano jako ból, w którym konieczne było zastosowanie znaczących interwencji w celu złagodzenia bólu. Obejmowały one chirurgiczne lub inwazyjne procedury radiologiczne, wprowadzanie lub zwiększanie dawki narkotycznych leków przeciwbólowych lub trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, wydawanie zwolnień lekarskich lub zalecanie ograniczeń aktywności bądź stosowanie środków przeciwbólowych przypisywanych na receptę innych niż leki narkotyczne, które niosą ze sobą pewne ryzyko (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne)  
 #wartość p przedstawiona przez autorów badania  
 ^^według danych podanych w dokumencie *EMA 2015* względna poprawa wynosiła 35,8%

### Nadciśnienie

W badaniu *TEMPO 3:4* analizowano wystąpienie zdarzeń związanych z nasileniem nadciśnienia, które definiowano jako zmiany w wartościach ciśnienia krwi zgodnie z definicją z protokołu badania lub pogorszenie nadciśnienia wymagające zwiększenia dawki leków obniżających ciśnienie krwi.

W czasie 36 miesięcy trwania leczenia nasilenie nadciśnienia w populacji ogólnej odnotowano nieznacznie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (liczba zdarzeń/100 pacjento-lat wynosiła odpowiednio 31 i 32). Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z nasileniem nadciśnienia było mniejsze o 6% w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej, ale różnica między grupami nie była istotna statystycznie (HR=0,94 [95%CI: 0,81; 1,09]; p=0,42). Dane szczegółowe zamieszczono w Tabeli 12 AK wnioskodawcy.

### Białkomocznica

W badaniu *TEMPO 3:4* analizowano występowanie zdarzeń związanych z nasileniem białkomoczu. W czasie 36 miesięcy trwania leczenia nasilenie białkomoczu w populacji ogólnej odnotowano z podobną częstością w grupie badanej i kontrolnej (liczba zdarzeń/100 pacjento-lat wynosiła 8). Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z nasileniem białkomoczu było więc zbliżone w grupie stosującej TOL i w grupie kontrolnej (HR=1,04 [95%CI: 0,84; 1,28] ; p=0,74). Dane szczegółowe zamieszczono w Tabeli 13 AK wnioskodawcy.

### Ocena funkcji nerek

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano w badaniu stopień obniżenia funkcji nerek.

W poniższych akapitach przedstawiono wyniki szczegółowe.

### Zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy

Wyniki przedstawione w badaniu *TEMPO 3:4* wskazują, że 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  $-2,61$  (mg/ml)<sup>-1</sup> /rok, a w grupie kontrolnej  $-3,81$  (mg/ml)<sup>-1</sup> /rok. Odnotowano zatem zwiększenie wyniku o  $1,20$  (mg/ml)<sup>-1</sup> /rok. Względny efekt leczenia wynosił zaś 31,6%. Różnica między grupami była według danych przedstawionych przez autorów badania istotna statystycznie (na korzyść grupy stosującej TOL).

Jak wskazują autorzy badania, ten efekt leczenia został potwierdzony poprzez porównanie danych z okresu przed rozpoczęciem leczenia i danych z wizyt po zakończeniu leczenia. Wykazano istotny wzrost wyniku o  $4,93$  (mg/ml)<sup>-1</sup> w czasie 3 lat dla grupy badanej względem grupy PLC+BSC (p<0,001). Jak wskazują autorzy badania, analiza wykonana metodą MMRM również wykazała istotną różnicę na korzyść TOL+BSC począwszy od 1. roku terapii (różnica między grupami wynosiła  $2,02$  (mg/ml)<sup>-1</sup>; p<0,001) do 3. roku (różnica między grupami wynosiła  $3,68$  (mg/ml)<sup>-1</sup>; p<0,001).

Analiza w podgrupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania także wykazała korzystny wpływ TOL na czynność nerek we wszystkich rozpatrywanych podgrupach chorych. Różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy badanej) w przypadku mężczyzn, kobiet, chorych  $\geq 35$  r.ż., chorych z nadciśnieniem, obu podgrup chorych wyodrębnionych w zależności od początkowego szacowanego klirensu kreatyniny oraz w podgrupie chorych z TKV  $\geq 1$  500 ml w chwili rozpoczęcia badania. W pozostałych podgrupach różnice między grupami nie były istotne statystycznie (według wartości p wskazanych przez autorów badania).

Tabela 19. Zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy w badaniu *TEMPO 3:4* (obserwacja: 36 mies.)

Źródło	Punkt końcowy	Podgrupa	TOL+BSC		PLC+BSC		Efekt leczenia (95% CI)*	Wzgl. efekt leczenia [%]*	IS***	
			Szacowana zmiana (95% CI)	N	Szacowana zmiana (95% CI)	N				
Torres 2012, EMA 2015	Zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy [(mg/ml) <sup>-1</sup> /rok]	Ogółem	-2,61 (b/d)^	842**	-3,81 (b/d)^^^	464*	1,202 (0,62; 1,78)	31,6	p<0,001	
Torres 2012		Płeć	M	-2,37 (b/d)	b/d	-3,49 (b/d)	b/d	b/d	32,1	p<0,001
			K	-2,85 (b/d)	b/d	-4,11 (b/d)	b/d		30,7	p=0,02
		Wiek	<35 r.ż.	-1,93 (b/d)	b/d	-2,62 (b/d)	b/d		26,5	p=0,19
			$\geq 35$ r.ż.	-2,84 (b/d)	b/d	-4,09 (b/d)	b/d		30,6	p<0,001
		Nadciśnienie	Tak	-2,72 (b/d)	b/d	-4,19 (b/d)	b/d		35,0	p<0,001
			Nie	-2,09 (b/d)	b/d	-2,31 (b/d)	b/d		9,6	p=0,69
		Szacowany klirens kreatyniny	<80 ml/min	-3,69 (b/d)	b/d	-5,43 (b/d)	b/d		32,0	p=0,01
			$\geq 80$ ml/min	-2,21 (b/d)	b/d	-3,14 (b/d)	b/d		29,7	p=0,001
TKV		<1 500 ml	-1,97 (b/d)	b/d	-2,52 (b/d)	b/d	21,7		p=0,10	
	$\geq 1$ 500 ml	-3,24 (b/d)	b/d	-5,11 (b/d)	b/d	36,6	p<0,001			

\*dane przedstawione przez autorów badania



\*\*dane przedstawiono dla chorych z populacji ITT z co najmniej 4.-miesięczną obserwacją. Wykluczono dane uznane przez badaczy za niewiarygodne  
 \*\*\*wartość p przedstawiona przez autorów badania  
 ^w dokumencie EMA 2015 wskazano, że średni wskaźnik zmiany wyniku / rok wynosił -2,555  
 ^^w dokumencie EMA 2015 wskazano, że średni wskaźnik zmiany wyniku / rok wynosił -3,682

### Stężenie kreatyniny

W badaniu TEMPO 3:4 po 36 miesiącach terapii odnotowano zwiększenie średniego stężenia kreatyniny w grupie stosującej TOL z wartości 1,05 mg/dl do wartości wynoszącej 1,21 mg/dl. W grupie stosującej PLC+BSC średnie stężenie kreatyniny zwiększyło się z 1,04 mg/dl do 1,27 mg/dl. Różnica między grupami w odniesieniu do średniego stężenia kreatyniny po 36 miesiącach leczenia była istotna statystycznie (na korzyść grupy badanej).

Tabela 20. Stężenie kreatyniny w surowicy w badaniu TEMPO 3:4 na podstawie Torres 2012 (obserwacja: 36 mies.)

Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)*	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]	1,21 (b/d)	961	1,27 (b/d)	483	-0,09 (-0,13; -0,06)	p<0,001**

\*dane przedstawione przez autorów badania  
 \*\*wartość p przedstawiona przez autorów badania

### Obniżenie eGFR

W ogólnej populacji chorych uczestniczącej w badaniu TEMPO 3:4 szacowany spadek wartości eGFR od zakończenia dostosowywania dawki do zakończenia leczenia w grupie stosującej TOL był mniejszy niż w grupie kontrolnej i wynosił 2,72 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na rok (w grupie kontrolnej wynosił on 3,70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na rok). Szacowany efekt leczenia wynosił 0,98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na rok, a względny efekt leczenia wynosił 26,5%. Według danych przedstawionych przez autorów badania różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na stadium PChN w chwili rozpoczęcia udziału w badaniu TEMPO 3:4 także wykazano, iż szacowany spadek wartości eGFR w grupie stosującej TOL był istotnie statystycznie mniejszy niż w grupie kontrolnej. Podobne wyniki wykazano w przypadku analizy zmiany wartości eGFR od chwili rozpoczęcia dostosowywania dawki do zakończenia leczenia.

Tabela 21. Zmiana eGFR w badaniu TEMPO 3:4 (obserwacja: 36 mies.)

Źródło	Punkt końcowy	Podgrupa	TOL+BSC		PLC+BSC		Efekt leczenia (95% CI)*	Względny efekt leczenia [%]	IS	
			Szacowana zmiana (95% CI)	N	Szacowana zmiana (95% CI)	N				
Torres 2012, Torres 2016, EMA 2015	Zmiana eGFR od zakończenia dostosowywania a dawki do zakończenia leczenia [(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) na rok]	Ogółem	-2,72 <sup>^</sup> (b/d)	842 <sup>^^</sup>	-3,70 <sup>^^^</sup> (b/d)	464 <sup>^^</sup>	0,98 (0,60; 1,36)	26,5	p<0,001 <sup>#</sup>	
Torres 2016		Stadium PChN	2.	-2,76 (-3,07; -2,45)	411	-3,90 (-4,42; -3,37)	216	1,13 (0,61; 1,66)	29,1	p<0,001 <sup>#</sup>
			3. ogółem	-3,70 (-4,04; -3,36)	151	-5,36 (-6,19; -4,53)	84	1,66 (0,83; 2,45)	31,0	p<0,001 <sup>#</sup>
			3a	-3,66 (b/d)**	b/d	-5,30 (b/d)**	b/d	b/d	30,7	p<0,001 <sup>#</sup>
			3b	-3,85 (b/d)**	b/d	-5,72 (b/d)**	b/d	b/d	32,7	p<0,02 <sup>#</sup>
			2.	-9,18 (b/d)**	b/d	-11,3 (b/d)**	b/d	b/d	19,0	p=0,004 <sup>#</sup>
	3.	-11,2 (b/d)**	b/d	-14,7 (b/d)**	b/d	b/d	23,8	p<0,001 <sup>#</sup>		

\*dane przedstawione przez autorów badania  
 \*\*na podstawie danych odczytanych z wykresu

Źródło	Punkt końcowy	Podgrupa	TOL+BSC		PLC+BSC		Efekt leczenia (95% CI)*	Względny efekt leczenia [%]	IS
			Szacowana zmiana (95% CI)	N	Szacowana zmiana (95% CI)	N			
^w dokumencie EMA 2015 wskazano, że średni wskaźnik zmiany wyniku / rok wynosił -2,680									
^^dane przedstawiono dla chorych z populacji ITT z co najmniej 4.-miesięczną obserwacją. Wykluczono dane uznane przez badaczy za niewiarygodne									
^^^w dokumencie EMA 2015 wskazano, że średni wskaźnik zmiany wyniku / rok wynosił -3,568									
#wartość p przedstawiona przez autorów badania									

### Stadium PChN

W podgrupie chorych, u których w chwili rozpoczęcia badania występowało 2. stadium PChN, po 36 miesiącach terapii u istotnie statystycznie większego odsetka chorych odnotowano występowanie 1. i 2. stadium PChN niż w grupie kontrolnej. Trzecie stadium PChN po 36 miesiącach terapii odnotowano w rozpatrywanej podgrupie chorych u około 33% chorych stosujących TOL oraz u około 45% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy badanej), wartość parametru NNT wyniosła 9.

W przypadku podgrupy chorych, u których w chwili rozpoczęcia badania występowało 3. stadium PChN, po 36 miesiącach terapii, stadium 3. PChN występowało istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej, a niska wartość parametru NNT (tj. 8) świadczy o dużej sile badanej interwencji. Czwarte. i 5. stadium PChN odnotowano w rozpatrywanej podgrupie chorych natomiast częściej w grupie kontrolnej niż badanej. W przypadku częstości występowania 4. stadium PChN różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy badanej), wartość parametru NNT wyniosła 9.

**Tabela 22. Częstość występowania poszczególnych stadiów PChN w badaniu TEMPO 3:4 na podstawie Torres 2016\* (obserwacja: 36 mies.)**

Punkt końcowy	Podgrupa	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS			
		n (%)	N	n (%)	N							
Stadium 1. PChN	Stadium 2. PChN	16 (3,9)	411	3 (1,4)	216	2,88 (0,83; 9,98)	0,03 (0,0007; 0,05)	34 (20; 1429)	TAK			
Stadium 2. PChN		258 (62,8)		116 (53,7)		1,45 (1,04; 2,03)				0,09 (0,01; 0,17)	12 (6; 100)	TAK
Stadium 3. PChN		137 (33,3)		97 (44,9)		0,61 (0,44; 0,86)				-0,12 (-0,20; -0,04)	9 (5; 25)	TAK
Stadium 4. PChN		0 (0,0)		0 (0,0)		Niemożliwe do obliczenia				0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Stadium 5. PChN												
Stadium 2. PChN	Stadium 3. PChN	4 (2,6)	151	1 (1,2)	84	2,26 (0,25; 20,54)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE			
Stadium 3. PChN		120 (79,5)		56 (66,7)		1,94 (1,06; 3,53)				0,13 (0,01; 0,25)	8 (4; 100)	TAK
Stadium 4. PChN		27 (17,9)		25 (29,8)		0,51 (0,27; 0,96)				-0,12 (-0,23; -0,004)	9 (5; 250)	TAK
Stadium 5. PChN		0 (0,0)		2 (2,4)		0,06 (0,003; 1,09)				-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE

\*odsetki obliczone przez autorów analizy na podstawie danych odczytanych z wykresu, w związku z czym wiąże się z nimi duże ryzyko niepewności

### Ocena ciśnienia tętniczego

W badaniu TEMPO 3:4 w ramach pozostałych drugorzędowych punktów końcowych oceniano punkty dotyczące oceny ciśnienia tętniczego.

W akapitach poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

### Zmiana ciśnienia tętniczego

W badaniu TEMPO 3:4 badano zmianę średniego spoczynkowego ciśnienia tętniczego względem wartości początkowej u osób bez nadciśnienia w chwili rozpoczęcia leczenia. Średni wzrost ciśnienia tętniczego wyniósł około 2,6% w obu grupach. Według danych przedstawionych przez autorów badania w odniesieniu do rozpatrywanego punktu końcowego nie odnotowano w badaniu istotnej statystycznie różnicy między grupami ( $p=0,55$ ). Dane szczegółowe zamieszczono w Tabeli 18 AK wnioskodawcy.

### Zdarzenia związane z nasileniem nadciśnienia tętniczego

W badaniu TEMPO 3:4 według danych przedstawionych przez autorów w czasie 36 miesięcy obserwacji chorych ryzyko wystąpienia zdarzeń z nasileniem nadciśnienia tętniczego u osób bez nadciśnienia tętniczego nie było istotnie statystycznie większe w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej ( $HR=0,99$ ;  $p=0,97$ ). Dane szczegółowe zamieszczono w Tabeli 19 AK wnioskodawcy.

### Zmniejszenie leczenia przeciwnadciśnieniowego

W badaniu TEMPO 3:4 analizowano odsetek chorych z utrzymującym się klinicznie istotnym spadkiem ciśnienia tętniczego prowadzącym do trwałego zmniejszenia leczenia przeciwnadciśnieniowego w porównaniu z wartością początkową, wśród chorych z nadciśnieniem przyjmujących leczenie przeciwnadciśnieniowe na początku badania.

W badaniu TEMPO 3:4 trwałe zmniejszenie leczenia przeciwnadciśnieniowego w porównaniu z wartością początkową, u chorych z nadciśnieniem przyjmujących leczenie przeciwnadciśnieniowe na początku badania, odnotowano u większego odsetka chorych w grupie stosującej TOL (tj. 6,2% chorych) niż w grupie kontrolnej (5,6% chorych). Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Dane szczegółowe zamieszczono w Tabeli 20 AK wnioskodawcy.

### Ocena bólu nerek

W badaniu TEMPO 3:4 w ramach pozostałych drugorzędowych punktów końcowych oceniano zmianę nasilenia bólu nerek względem wartości początkowej. W ramach oceny proszono chorych o wskazanie zmiany stopnia nasilenia bólu nerek względem ostatniej wizyty. Ból oceniano w skali od 0 do 10 pkt. Wszystkie wyniki zostały przedstawione jako średnie pole powierzchni pod krzywą dla różnicy między wartością początkową a ostatnią wizytą (lub ostatnią wizytą przed rozpoczęciem leczenia medycznego lub chirurgicznego).

Nie odnotowano w badaniu istotnych statystycznie różnic między grupami dla tego punktu końcowego. Jak wskazali autorzy badania należy jednak zauważyć, iż mimo iż 50,9% ogólnej populacji chorych zgłosiło ból nerek w wywiadzie, tylko niewielki odsetek chorych zgłosił ból w na początku badania (średni wynik w populacji wynosił  $<1$ ). Według autorów badania stosowana metoda oceny bólu nerek w dłuższym okresie czasu (4 miesiące przerwy między wizytami) nie była wystarczająca do oceny bólu nerek u chorych z ADPKD, prawdopodobnie z powodu bardziej epizodycznego charakteru zdarzeń bólowych u większości chorych z ADPKD.

Dane szczegółowe zamieszczono w Tabeli 21 AK wnioskodawcy.

### Marker $\mu$ MCP1

$\mu$ MCP1 jest markerem stopnia uszkodzenia nerek. Wartość  $\mu$ MCP1 mierzona u zdrowych osób mieści się w zakresie od 36 do 262 pg/mg. W chwili rozpoczęcia badania TEMPO 3:4 wartości  $\mu$ MCP1 u większości chorych przekraczały wartości prawidłowe.

Po 36 miesiącach terapii średnie stężenie  $\mu$ MCP1 wydalanego z moczem było mniejsze w grupie badanej niż kontrolnej, zarówno w podgrupie chorych w 2. stadium PChN w chwili rozpoczęcia leczenia, jak i chorych w 3. stadium PChN w chwili rozpoczęcia leczenia. Różnica między grupami w przypadku obu podgrup była istotna statystycznie (na korzyść grupy badanej).

**Tabela 23. Stężenie  $\mu$ MCP1 wydalanego z moczem w badaniu TEMPO 3:4 na podstawie Grantham 2017 (obserwacja: 36 mies.)**

Punkt końcowy	Podgrupa	TOL+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N		
Stężenie $\mu$ MCP1 wydalanego z moczem [pg/mg]*	Stadium 2. PChN	395 (192,38)	219	454 (252,19)	159	-59,00 (-105,75; -12,25) <sup>^</sup>	$p=0,0050$ #
	Stadium 3. PChN	474 (225,35)	96	598 (335,60)	67	-124,00 (-216,14; -31,86) <sup>^^</sup>	$p=0,0020$ #

\*na podstawie danych odczytanych z wykresu

\*\*SD obliczono na podstawie wartości SE odczytanej z wykresu

#wartość p przedstawiono w badaniu

<sup>^</sup>według danych podanych przez autorów badania redukcja o 13,9% (SD: 5,4)

<sup>^^</sup>według danych podanych przez autorów badania redukcja o 21,4% (SD: 8,0)

### **Ocena długoterminowej skuteczności TOL na podstawie badania TEMPO 4:4**

Analizę długoterminowej skuteczności TOL u dorosłych chorych na ADPKD przeprowadzono na podstawie badania TEMPO 4:4 (*Torres 2018*) – otwartego przedłużenia badania TEMPO 3:4, w którym udział wzięli chorzy, którzy ukończyli badanie TEMPO 3:4.

Okres obserwacji w badaniu TEMPO 4:4 wynosił 24 miesiące. Część chorych biorących udział w badaniu TEMPO 4:4 uprzednio stosowała TOL przez okres 36 mies. w ramach badania TEMPO 3:4, czyli łączny czas ekspozycji na TOL u tych chorych wynosił 60 mies. W analizie nie uwzględniono danych dla grupy chorych, która w badaniu TEMPO 3:4 stosowała placebo.

W publikacji *Torres 2018* przedstawiono także wyniki odnoszące się do podgrup chorych, wyodrębnionych ze względu na stadium PChN, genotyp PDK, klasyfikację w badaniach obrazowych oraz płęć. W niniejszej sekcji przedstawiono wyniki z wymienionych podgrup, jedynie dla chorych, którzy stosowali uprzednio TOL w badaniu TEMPO 3:4 (grupa TOL → TOL).

Ocenę długoterminowej skuteczności TOL przeprowadzono względem następujących punktów końcowych: TKV oraz eGFR.

### **TKV**

#### **Zmiana TKV**

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu TEMPO 4:4 stanowiła zmiana wartości TKV w 24 mies. obserwacji w badaniu TEMPO 4:4 względem wartości początkowej w badaniu TEMPO 3:4. W grupie chorych, która kontynuowała stosowanie TOL wzrost TKV wyniósł 29,9%. Większy wzrost parametru TKV zaobserwowano w grupie mężczyzn (38,6%) w porównaniu do grupy kobiet (19,9%). U chorych w 1. stadium PChN odnotowano 29,5% wzrost TKV, natomiast u chorych w 2./3. stadium PChN zmiana ta wyniosła 26,9%. Różnica wzrostu TKV między grupami różniącymi się genotypem PKD (wielotorbielowate zwyrodnienie nerek) była nieznaczna i wyniosła odpowiednio 28,6% (PKD1-NT/PKD2) oraz 28,1%. U chorych z cięższą postacią PChN wg klasyfikacji Mayo (1C-1E) odnotowano 28,2% wzrost TKV, natomiast w drugiej grupie (1B lub 2A-2B) wartość ta wyniosła 21,8%.

**Tabela 24. Wzrost TKV względem wartości początkowej w badaniu TEMPO 4:4 na podstawie Torres 2018**

Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych		TOL→TOL	
				Zmiana TKV (95% CI)	N
Wzrost TKV względem wartości początkowej [%] – analiza metodą MMRM	60 mies.*	Ogółem		29,9 (b/d)	505
		Płeć	M	38,6 <sup>^</sup> (b/d)	278
			K	19,9 <sup>^</sup> (b/d)	227
		Klasyfikacja ADPKD na podstawie badań obrazowych**	1B lub 2A-2B	21,8 <sup>^</sup> (b/d)	52
			1C-1E	28,2 <sup>^</sup> (b/d)	448
		Stadium PChN**	1.	29,5 <sup>^</sup> (b/d)	175
			2./3.	26,9 <sup>^</sup> (b/d)	329
		Genotyp**	PKD1-NT/PK1-DT niepowodująca przedwczesnej terminacji translacji/PKD2	28,6 <sup>^</sup> (b/d)	172
			PKD1-T powodująca przedwczesną terminację translacji	28,1 <sup>^</sup> (b/d)	261
	ok. 66 mies. <sup>^</sup>	Ogółem		27,8 <sup>##^</sup>	505

\*wynik w 24. mies. badania TEMPO 4:4; zmiana dotyczy porównania z wartością początkową w badaniu TEMPO 3:4, którego okres obserwacji wyniósł 36 mies. 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

\*\*analiza post-hoc

<sup>^</sup>na podstawie danych odczytanych z wykresu

<sup>##</sup>wartość wyznaczona za pomocą analizy kowariancji

#### **Zmiana nachylenia krzywej TKV**

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano zmianę nachylenia krzywej TKV w 24 mies. badania TEMPO 4:4 względem wartości początkowej odnotowanej w chwili rozpoczęcia badania TEMPO 4:4. W czasie 24 miesięcy obserwacji badania TEMPO 4:4 u chorych z grupy kontynuującej stosowanie TOL odnotowano zmianę o 6,16% na rok.

**Tabela 25. Zmiana nachylenia krzywej TKV względem wartości początkowej w badaniu TEMPO 4:4 na podstawie Torres 2018 (obserwacja: 24 mies.)**

TOL→TOL	
Zmiana nachylenia krzywej TKV	N
Zmiana nachylenia krzywej (ang. <i>slope</i> ) TKV względem wartości początkowej [%/rok]*	
6,16	509

\*wartość początkowa odnotowana w badaniu TEMPO 4:4

**eGFR****Zmiana eGFR**

Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu TEMPO 4:4 stanowiła zmiana wartości eGFR po 24 miesiącach terapii w badaniu TEMPO 4:4 względem wartości początkowej w badaniu TEMPO 3:4. W grupie u chorych kontynuujących stosowanie TOL całkowita zmiana eGFR wyniosła -16,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

W grupie mężczyzn i kobiet stwierdzono podobną zmianę eGFR wynoszącą odpowiednio -16,4 i -16,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. U chorych w 1. stadium PChN zmiana eGFR była wyższa (-20,4 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) względem grupy chorych w 2./3. stadium PChN (-17,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Zmiana eGFR w grupach różniących się genotypem PKD wyniosła odpowiednio -16,9 (PKD1-NT/PKD2) oraz -17,4 (PKD1-T). U chorych z cięższą postacią PChN wg klasyfikacji Mayo (1C-1E) odnotowano zmianę eGFR równą -17,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, natomiast w drugiej grupie (klasyfikacja w skali Mayo 1B lub 2A-2B) zmiana ta wyniosła -11,9 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

**Tabela 26. Zmiana eGFR względem wartości początkowej w badaniu TEMPO 4:4 na podstawie Torres 2018 (obserwacja: 60 mies.\*)**

Punkt końcowy	Podgrupa chorych		TOL→TOL	
			Zmiana eGFR (95% CI)	N
Zmiana eGFR względem wartości początkowej [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	Ogółem		-16,7 (b/d) <sup>^</sup>	503
	Płeć	Mężczyźni	-16,4 (b/d) <sup>^</sup>	272
		Kobiety	-16,7 (b/d) <sup>^</sup>	231
	Klasyfikacja ADPKD wg skali Mayo**	1B lub 2A-2B	-11,9 (b/d) <sup>^</sup>	53
		1C-1E	-17,8 (b/d) <sup>^</sup>	445
	Stadium PChN**	1.	-20,4 (b/d)	172
		2./3.	-17,7 (b/d)	331
	Genotyp**	PKD1-NT/PKD2 niepowodująca przedwczesnej terminacji translacji/PKD2	-16,9 (b/d) <sup>^</sup>	170
		PKD 1-T powodująca przedwczesną terminację translacji	-17,4 (b/d) <sup>^</sup>	262

\*wynik w 24. mies. badania TEMPO 4:4; zmiana dotyczy porównania z wartością początkową w badaniu TEMPO 3:4, którego okres obserwacji wynosił 36 mies. Przerwa w leczeniu pomiędzy badaniem TEMPO 3:4 i TEMPO 4:4 wyniosła od 13 do 829 dni, licząc od 36 mies. trwania badania TEMPO 3:4  
\*\*analiza *post-hoc*  
<sup>^</sup>na podstawie danych odczytanych z wykresu

**Spadek eGFR**

Kolejny drugorzędowy punkt końcowy stanowił spadek eGFR w 24 mies. badania TEMPO 4:4 względem wartości początkowej odnotowanej w chwili rozpoczęcia badania TEMPO 4:4. W czasie 24 miesięcy obserwacji badania TEMPO 4:4 u chorych z grupy kontynuującej stosowanie TOL odnotowano spadek eGFR wynoszący 3,26 ml/min/1,73m<sup>2</sup> na rok.

**Tabela 27. Spadek eGFR względem wartości początkowej w badaniu TEMPO 4:4 na podstawie Torres 2018 (obserwacja: 24 mies.)**

TOL→TOL	
Spadek eGFR	N
Spadek eGFR względem wartości początkowej [ml/min/1,73m <sup>2</sup> /rok]*	
-3,26	548

\*wartość początkowa odnotowana w badaniu TEMPO 4:4



## Ocena skuteczności TOL względem BSC na podstawie badania REPRISÉ

Ocenę skuteczności tolwaptanu względem BSC u chorych na ADPKD, u których występowała zaawansowana postać PChN (od stadium 2. do późnego stadium 4.) przedstawiono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania REPRISÉ (Torres 2017). Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania REPRISÉ z publikacji EMA 2018. Uwzględniono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji tj. z etapu podwójnie zaślepionego, który trwał 12 miesięcy lub dodatkowego okresu obserwacji po zakończeniu badania trwającego dodatkowe 2 tygodnie. Ocenę skuteczności tolwaptanu przeprowadzono na podstawie wartości eGFR.

### eGFR

#### Zmiana eGFR

Zmiana eGFR pomiędzy wartością początkową a wartością ocenianą po zakończeniu leczenia stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy badania REPRISÉ. W pierwotnej analizie skuteczności (w której włączono wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie, a także tych, którzy zakończyli uczestnictwo w badaniu wcześniej) różnica w odniesieniu do rocznej średniej zmiany eGFR po 12 miesiącach terapii pomiędzy grupą otrzymującą TOL+BSC (zmiana eGFR o -2,34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a grupą stosującą PLC+BSC (zmiana eGFR o -3,61 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wynosiła 1,27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Wg danych przedstawionych przez autorów badania zmniejszenie eGFR było istotnie statystycznie mniejsze u chorych otrzymujących TOL niż w grupie kontrolnej, co świadczy o skuteczności interwencji badanej. Różnica ta odpowiadała 35% zmianie wskaźnika eGFR w ciągu jednego roku.

Zbliżone wyniki uzyskano w analizie wrażliwości, z której wyłączono wyniki chorych, którzy wcześniej zakończyli udział w badaniu. Różnica pomiędzy grupami wynosiła 1,28 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W kolejnej analizie wrażliwości, eliminującej wpływ interwencji na parametry hemodynamiczne eGFR różnica między grupami wynosiła 1,14 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W kolejnej analizie wrażliwości dane z dodatkowego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wykorzystane we wcześniej zdefiniowanej analizie pierwotnej zastąpiono danymi z 12 mies. okresu obserwacji. Różnica między grupami wynosiła 1,32 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. We wszystkich wariantach analizy wrażliwości różnice pomiędzy grupą badaną a kontrolną były istotne statystycznie na korzyść tolwaptanu.

Wyniki pierwotnej analizy skuteczności w podgrupach chorych sugerują, że tolwaptan wywiera istotnie statystycznie większe działanie niż interwencja kontrolna u chorych w wieku ≤55 r.ż. U chorych powyżej 55 r.ż., stanowiących grupę o małej liczebności ze znacznie wolniejszym tempem zmniejszania eGFR, nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami. Analiza w podgrupach wykazała również istotny statystycznie korzystny wpływ tolwaptanu u obu płci, dla obu rozpatrywanych w badaniu zakresów wartości początkowych eGFR, dla chorych w 3. i 4. stadium PChN, dla obu ocenianych regionów geograficznych oraz dla chorych rasy białej. U chorych ze stadium 2. PChN oraz rasy innej niż biała nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą TOL+BSC i PLC+BSC w odniesieniu do zmiany eGFR.

Tabela 28. Zmiana eGFR względem wartości początkowej w badaniu REPRISÉ (obserwacja: 12 mies.)

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	TOL+BSC		PLC+BSC		LSMD* (95% CI)	IS*	
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N			
Zmiana eGFR względem wartości początkowej [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]									
Torres 2017, EMA 2018	Zmiana eGFR (pierwotna analiza skuteczności) <sup>^</sup>	Ogółem <sup>#</sup>	-2,34 (0,24)	668	-3,61 (0,24)	663	1,27 <sup>##</sup> (0,86; 1,68)	p<0,001	
		Płeć	M	-3,09 (b/d)	341	-4,43 (b/d)	322	1,34 (0,73; 1,89)**	p<0,001
			K	-2,89 (b/d)	327	-4,13 (b/d)	341	1,23 (0,62; 1,86)**	p<0,001
		Wiek	≤55 r.ż.	-3,07 (b/d)	572	-4,60 (b/d)	569	1,54 (1,08; 1,98)**	p<0,001
			>55 r.ż.	-2,54 (b/d)	96	-2,34 (b/d)	94	-0,20 (-1,08; 0,68)**	p=0,65
		Rasa	Biała	-2,97 (b/d)	614	-4,34 (b/d)	610	1,37 (0,93; 1,79)**	p<0,001
			Inna	-3,29 (b/d)	54	-3,54 (b/d)	53	0,25 (-1,61; 2,1)**	p=0,79
		Wartość początkowa eGFR	≤45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-3,45 (b/d)	432	-4,35 (b/d)	423	0,90 (0,46; 1,3)**	p<0,001
			>45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-2,20 (b/d)	236	-4,11 (b/d)	240	1,91 (1,05; 2,75)**	p<0,001
		Stadium PChN	2.	-2,81 (b/d)	31	-4,65 (b/d)	38	1,84 (-0,63; 4,31)	p=0,14
			3a	-2,13 (b/d)	206	-4,49 (b/d)	196	2,36 (1,46; 3,25)	p<0,001
			3b	-3,20 (b/d)	294	-3,99 (b/d)	304	0,78 (0,21; 1,36)	p=0,008
			4.	-3,80 (b/d)	137	-4,60 (b/d)	125	0,81 (0,12; 1,49)	p=0,02
Region	USA	-2,88 (b/d)	286	-4,14 (b/d)	282	1,26 (0,59; 1,92)**	p<0,001		

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	TOL+BSC		PLC+BSC		LSMD* (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
		Inny	-3,09 (b/d)	382	-4,38 (b/d)	381	1,29 (0,74; 1,79)**	p<0,001
Torres 2017	Zmiana eGFR (analiza wrażliwości S1) <sup>^^</sup>	Ogółem	-2,33 (0,24)	b/d	-3,61 (0,24)	b/d	1,28 (0,86; 1,70)	p<0,001
	Zmiana eGFR (analiza wrażliwości S2) <sup>^^^</sup>		-3,05 (0,16)	b/d	-4,19 (0,14)	b/d	1,14 (0,73; 1,56)	p<0,001
	Zmiana eGFR (analiza wrażliwości S3) <sup>^^^</sup>		-2,32 (0,24)	b/d	-3,64 (0,24)	b/d	1,32 (0,91; 1,74)	p<0,001

\*informacje przedstawione przez autorów badania

\*\*na podstawie danych odczytanych z wykresu

<sup>^</sup>zmiany przedstawiono w przeliczeniu rocznym względem czasu uczestnictwa każdego chorego w badaniu. Dane przedstawiono dla chorych, którzy ukończyli badanie lub którzy przedwcześnie przegrali udział w badaniu, ale dostępne były dla nich dane dla okresu obserwacji wynoszącego od 7 do 40 dni

<sup>^^</sup>wyniki analizy wrażliwości, podczas której w przeliczeniu rocznym zmiany eGFR nie skorygowano wyniku względem chorych, którzy wcześniej zakończyli uczestnictwo w badaniu

<sup>^^^</sup>wyniki analizy wrażliwości, podczas której wyeliminowano ostry wpływ interwencji na parametry hemodynamiczne eGFR. W ramach analizy uwzględniono dla chorych stosujących placebo dane z 3 obserwacji przed rozpoczęciem leczenia, 3 obserwacji po zakończeniu leczenia i dane z wszystkich obserwacji eGFR po randomizacji w czasie trwania leczenia (zgodnie z protokołem badania). Chorzy, którzy przegrali leczenie po randomizacji bez wycofania zgody na udział w badaniu, również byli poddani obserwacji pod kątem wartości eGFR po zakończeniu leczenia do 12 miesięcy

<sup>^^^</sup>wyniki analizy wrażliwości, podczas której dane z dodatkowego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wykorzystane we wcześniej zdefiniowanej analizie pierwotnej zastąpiono danymi z 12-mies. okresu obserwacji

#dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono ważoną analizę kowariancji. Przeprowadzono także analizę bez uwzględniania wag w celu potwierdzenia braku ich znaczącego wpływu na wyniki. Wyniki uzyskane za pomocą tej metody były następujące: -2,96 ml/min/1,73m<sup>2</sup> w grupie badanej vs 4,01 ml/min/1,73m<sup>2</sup> w grupie kontrolnej, MD (95% CI): 1,30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (0,85; 1,76), p<0,001, a więc otrzymane wyniki były zbliżone do tych uzyskanych w ważonej analizie kowariancji

##odpowiada średniej procentowej zmianie o ok. 35% [EMA 2018]

## Spadek zmiany eGFR

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu REPRISIE była ocena zmniejszenia pogorszenia rocznego spadku eGFR we wszystkich zmierzonych punktach czasowych podczas badania.

Wyniki dla porównania TOL+BSC względem leczenia PLC+BSC dotyczące zmniejszenia pogorszenia rocznego spadku eGFR są analogiczne do wyników uzyskanych dla pierwszorzędowego punktu końcowego. W analizie pierwotnej wykazano większą skuteczność TOL (roczny średni spadek eGFR o 3,16 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) względem grupy kontrolnej (roczny średni spadek eGFR o 4,17 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Różnica pomiędzy grupami wynosiła 1,01 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i według danych przedstawionych przez autorów badania była ona istotna statystycznie (na korzyść grupy badanej). Znamienne statystycznie różnice na korzyść interwencji badanej w zmniejszaniu tempa spadku eGFR odnotowano także u obu płci, dla obu rozpatrywanych w badaniu zakresów wartości początkowych eGFR, dla chorych w 3. i 4. stadium PChN, dla obu regionów geograficznych, chorych ≤55 r.ż. oraz dla chorych rasy białej. Znamienne statystycznie korzyści nie zaobserwowano w mniej licznych grupach – u chorych powyżej 55 r.ż., u chorych rasy innej niż biała oraz u chorych ze stadium 2. PChN.

W analizie wrażliwości wykazano istotną statystycznie przewagę w grupie stosującej tolwaptan względem grupy otrzymującej placebo (różnica wynosiła 0,98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), natomiast korzystny wpływ tolwaptanu w analizie opartej na metodzie powtarzanych pomiarów odnotowano dla dodatkowego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia (różnica wynosiła 1,63 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Tabela 29. Spadek zmiany eGFR w badaniu REPRISIE na podstawie Torres 2017

Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	TOL+BSC		PLC+BSC		LSMD* (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Spadek zmiany eGFR <sup>10</sup> [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]								

<sup>10</sup> ang. slope of the change in the estimated GFR

Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	TOL+BSC		PLC+BSC		LSMD* (95% CI)	IS*	
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N			
Spadek zmiany eGFR (pierwotna analiza skuteczności) <sup>^</sup>	12 mies.	Ogółem	-3,16 (0,14)**	680	-4,17 (0,14)**	682	1,01 (0,62; 1,40)	p<0,001	
		Płeć	M	-3,16 (b/d)	346	-4,40 (b/d)	330	1,24 (b/d)	TAK
			K	-3,16 (b/d)	334	-3,95 (b/d)	352	0,80 (b/d)	TAK
		Wiek	≤55 r.ż.	-3,28 (b/d)	582	-4,44 (b/d)	584	1,15 (b/d)	TAK
			>55 r.ż.	-2,34 (b/d)	98	-2,56 (b/d)	98	0,13 (b/d)	NIE
		Rasa	Biała	-3,15 (b/d)	624	-4,23 (b/d)	628	1,08 (b/d)	TAK
			Inna	-3,27 (b/d)	56	-3,51 (b/d)	54	0,24 (b/d)	NIE
		Wartość początkowa eGFR	≤45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-3,45 (b/d)	440	-4,34 (b/d)	435	0,90 (b/d)	TAK
			>45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-2,68 (b/d)	240	-3,90 (b/d)	247	1,22 (b/d)	TAK
		Stadium PChN	2.	-2,49 (b/d)	32	-3,91 (b/d)	39	1,42 (b/d)	NIE
			3a	-2,70 (b/d)	209	-4,04 (b/d)	201	1,34 (b/d)	TAK
			3b	-3,28 (b/d)	301	-3,96 (b/d)	314	0,68 (b/d)	TAK
			4.	-3,78 (b/d)	138	-5,02 (b/d)	128	1,24 (b/d)	TAK
Region	USA	-3,06 (b/d)	293	-3,96 (b/d)	290	0,90 (b/d)	TAK		
	Inny	-3,23 (b/d)	387	-4,33 (b/d)	392	1,10 (b/d)	TAK		
Spadek zmiany eGFR (analiza MMRM) <sup>^^</sup>	Dodatkowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia	Ogółem	-4,84 (0,24)	565	-4,22 (0,24)	620	-0,62 (-1,13; -0,11)	p=0,017	
		Ogółem	-3,02 (0,21)	668	-4,66 (0,22)	663	1,63 (1,15; 2,12)	p<0,001	
Spadek zmiany eGFR (analiza wrażli. S1) <sup>^^^</sup>	12 mies.	Ogółem	-3,19 (0,14)	b/d	-4,16 (0,14)	b/d	0,98 (0,59; 1,37)	p<0,001	

\*informacje przedstawione przez autorów badania  
\*\*dane przedstawione w publikacji, natomiast w treści suplementu do publikacji Torres 2017 odnaleziono informację, że średnia (SE) zmiana w grupie TOL+BSC wynosiła -3,16 (0,30) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, w grupie PLC+BSC wynosiła -4,17 (0,22) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a MD 1,01 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>  
<sup>^</sup>zmiany przedstawiono w przeliczeniu rocznym względem czasu uczestnictwa każdego chorego w badaniu (z uwzględnieniem czasu trwania badania i gwałtownego efektu działania tolwaptanu)  
<sup>^^</sup>wyniki analizy opartej na modelu powtarzanych pomiarów  
<sup>^^^</sup>wyniki analizy wrażliwości, podczas której dane z okresu obserwacji po zastosowanym leczeniu wykorzystane we wcześniej zdefiniowanej analizie pierwotnej zastąpiono danymi z 12 mies. okresu obserwacji

### **Ocena skuteczności TOL względem BSC na podstawie wyników z rejestru Bern ADPKD**

Analizę skuteczności praktycznej TOL względem BSC u dorosłych chorych na ADPKD, przeprowadzono na podstawie wyników obserwacyjnego, prospektywnego rejestru Bern ADPKD.

W raporcie uwzględniono dane przedstawione w publikacji Anderegg 2020, w której analizowano wyniki dotyczące wpływu porównywanych terapii na jakość życia związaną ze stanem zdrowia chorych oraz dane przedstawione w publikacji Bargagli 2020, w której oceniano wpływ TOL na profil ryzyka litogennego w moczu u chorych z ADPKD.

W rejestrze Bern ADPKD uczestniczyła szersza populacja chorych niż populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy. Należy jednak zauważyć, iż w badaniu w populacji ogółem PChN w stadium 2. lub 3. występowała u 61,2% chorych a w grupie stosującej TOL u 60,0% chorych (według danych przedstawionych w publikacji Anderegg 2020).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych: jakość życia i parametry moczu.

Okres obserwacji chorych wynosił 12 miesięcy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych akapitach.



## Jakość życia

W rejestrze Bern ADPKD jakość życia oceniano na podstawie kwestionariusza SF-36 (wynik jako T-score) oraz kwestionariusza KDQOL-SF.

W większości ocenianych domen średnia wartość wyniku w grupie TOL po 12 miesiącach obserwacji była wyższa (co oznacza lepszą jakość życia) niż w grupie niestosującej TOL. Wyjątek stanowi wynik dla MCS, wpływu choroby nerek, obciążenia chorobą nerek, jakości interakcji społecznych i snu. Różnice między grupami były istotne statystycznie (na korzyść grupy badanej) tylko w przypadku domeny funkcjonowania fizycznego. W pozostałych przypadkach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Wyższe wyniki dot. domen specyficznych dla nerek były związane z wyższymi wynikami na początku badania.

Jak wskazują autorzy publikacji po 12 miesiącach obserwacji u chorych stosujących TOL wykazano poprawę w ocenie bólu ciała a wynik dla funkcjonowania fizycznego był wyższy niż w populacji ogólnej w Szwajcarii. W przypadku grupy, która nie stosowała TOL odnotowano niższy wynik ogólnego stanu zdrowia niż w populacji ogólnej i wyższy wynik w przypadku bólu ciała.

Wg danych przedstawionych w publikacji wyniki analizy ANCOVA dla kwestionariusza SF-36 i KDQOL-SF, po dostosowaniu względem odpowiednich czynników (tj. wartości początkowych, płci i wieku), wykazały brak wpływu TOL na jakość życia związaną ze stanem zdrowia po 12 miesiącach obserwacji. Wyjątek stanowiło zadowolenie chorego z leczenia, które było wyższe w grupie stosującej TOL.

**Tabela 30. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36 i KDQOL-SF w badaniu Bern ADPKD na podstawie *Andereg* 2020 (obserwacja: 12 mies.)**

Punkt końcowy	TOL+BSC		Brak TOL+BSC		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
SF-36 [T Score]**						
Funkcjonowanie fizyczne	52,6 <sup>^</sup> (3,17)	23	49,9 (7,51)	45	2,70 (0,15; 5,25)	TAK
Pełnienie roli fizycznej	51,7 (11,37)	23	50,6 (12,07)	43	1,10 (-4,78; 6,98)	NIE
Ból ciała	54,9 <sup>^</sup> (8,02)	22	53,5 <sup>^</sup> (9,26)	45	1,40 (-2,91; 5,71)	NIE
Zdrowie ogólne	49,8 (12,57)	22	46,7 <sup>^</sup> (10,15)	44	3,10 (-2,95; 9,15)	NIE
Witalność	49,8 (9,47)	22	49,4 (11,34)	44	0,40 (-4,79; 5,59)	NIE
Funkcjonowanie społeczne	53,4 <sup>^</sup> (7,24)	23	52,5 (8,92)	45	0,90 (-3,04; 4,84)	NIE
Pełnienie roli emocjonalnej	53,2 (11,13)	23	52,5 (12,85)	43	0,70 (-5,25; 6,65)	NIE
Zdrowie mentalne	51,9 (5,25)	22	50,8 (10,56)	43	1,10 (-2,74; 4,94)	NIE
PCS	52,4 <sup>^</sup> (7,01)	21	50,4 (9,16)	41	2,00 (-2,10; 6,10)	NIE
MCS	51,3 (7,15)	21	51,4 (10,63)	41	-0,10 (-4,57; 4,37)	NIE
KDQOL-SF						
Objaw/problem	86,3 (10,89)	23	83,7 (13,30)	47	2,60 (-3,25; 8,45)	NIE
Wpływ choroby nerek	92,6 (7,96)	23	92,9 (13,15)	45	-0,30 (-5,33; 4,73)	NIE
Obciążenie chorobą nerek	81,5 (14,29)	23	83,9 (21,32)	47	-2,40 (-10,84; 6,04)	NIE
Status zatrudnienia	100,0 (0,00)	23	87,0 (29,57)	46	13,0*** (b/d)	b/d
Funkcje poznawcze	88,7 (9,30)	23	85,1 (14,04)	46	3,60 (-1,96; 9,16)	NIE
Jakość interakcji społecznych	81,6 (12,47)	23	81,7 (14,33)	47	-0,10 (-6,64; 6,44)	NIE
Funkcje seksualne	88,6 (24,91)	22	85,9 (25,98)	46	2,70 (-10,13; 15,53)	NIE
Sen	66,8 (16,50)	23	70,9 (22,42)	47	-4,10 (-13,40; 5,20)	NIE
Wsparcie społeczne	81,9 (15,92)	23	75,9 (28,31)	47	6,00 (-4,38; 16,38)	NIE

Punkt końcowy	TOL+BSC		Brak TOL+BSC		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
Zadowolenie chorego	79,4 (15,76)	21	71,5 (17,44)	45	7,90 (-0,55; 16,35)	NIE
Zdrowie ogólne	82,2 (11,03)	23	78,3 (14,67)	47	3,90 (-2,26; 10,06)	NIE

\*SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI przedstawionego w badaniu  
 \*\*średni wynik z 95% CI standaryzowany według norm ogólnej populacji Szwajcarii stratyfikowanej pod kątem wieku ze średnią (SD) wynoszącą 50 (10). Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia  
 \*\*\*na podstawie obliczeń własnych  
 ^odchylenie od populacji ogólnej z prawdopodobieństwem >95%

### Parametry moczu

Według danych przedstawionych w publikacji *Bargagli 2020* po 12 miesiącach obserwacji mediana zmiany wartości parametrów moczu względem wartości początkowych dla większości ocenianych wartości była większa w grupie stosującej TOL niż w grupie bez TOL. Na podstawie dostępnych danych wnioskowanie na temat istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było jednak możliwe.

Autorzy publikacji przeprowadzili dodatkowo analizy powiązań między leczeniem tolwaptanem a parametrami moczu istotnymi dla tworzenia się kamieni nerkowych przy użyciu liniowej regresji efektów mieszanych. Analiza wielowymiarowa została dostosowana do wieku, płci, wskaźnika masy ciała, eGFR, endogennej produkcji kwasu netto oszacowanej na podstawie NAE i TKV dostosowanej do wzrostu. Zarówno w analizie nieskorygowanej, jak i wielowymiarowej, wykazano że leczenie tolwaptanem było istotnie związane z niższym względnym współczynnikiem przesycenia szczawianem wapnia, bruszytem i kwasem moczowym, większą objętością moczu, kopeptyną w osoczu, NGIA (wchłanianie alkaliów z przewodu pokarmowego netto) i niższym NAE. Ponadto w nieskorygowanej analizie wykazano, że tolwaptan był związany z wyższym pH moczu i wydalaniem szczawianów z moczem i mniejszym wydalaniem amoniaku w moczu, ale te związki nie były już istotne po dostosowaniu zmiennych. Po dostosowaniu zmiennych wykazano zwiększone wydalanie cytrynianu i wapnia w moczu istotnie związane z leczeniem tolwaptanem.

**Tabela 31. Zmiana parametrów moczu względem wartości początkowych w badaniu Bern ADPKD na podstawie *Bargagli 2020* (obserwacja: 12 mies.)**

Punkt końcowy	TOL+BSC		Brak TOL+BSC		Różnica median* (95% CI)	IS
	Mediana (25; 75 percentyl)	N <sup>a</sup>	Mediana (25; 75 percentyl)	N <sup>a</sup>		
Zmiana parametrów moczu względem wartości początkowych						
Względny współczynnik przesycenia szczawianem wapnia	-1,6 (-3,1; 0,063)	26	-0,10 (-0,93; 1,04)	54	-1,5 (b/d)	b/d
Względny współczynnik przesycenia bruszytem	-0,080 (-0,26; 0,020)	26	0,060 (-0,090; 0,49)	54	-0,140 (b/d)	
Względny współczynnik przesycenia kwasem moczowym	-0,69 (-1,4; -0,25)	26	-0,12 (-0,60; 0,29)	54	-0,57 (b/d)	
Stosunek wapnia do kreatyniny w moczu [mmol/ mmol na dobę]	0 (-0,065; 0,060)	27	-0,010 (-0,030; 0,070)	59	0,010 (b/d)	
Stosunek fosforanów do kreatyniny w moczu [mmol/ mmol na dobę]	-0,18 (-0,44; 0,20)	27	0,15 (-0,17; 0,37)	59	-0,03 (b/d)	
Stosunek magnezu do kreatyniny w moczu [mmol/ mmol na dobę]	0,030 (0,010; 0,080)	27	0,020 (-0,060; 0,080)	58	0,010 (b/d)	
Stosunek kwasu moczowego do kreatyniny w moczu [mmol/ mmol na dobę]	0 (-0,035; 0,035)	27	0,010 (-0,020; 0,040)	58	-0,010 (b/d)	
Stosunek szczawianów do kreatyniny w moczu [mmol/ mmol na dobę]	0 (0; 0,010)	27	0 (-0,010; 0,010)	57	0,0 (b/d)	
Stosunek cytrynianu do kreatyniny w moczu [mmol/ mmol na dobę]	0,010 (-0,015; 0,055)	27	0 (-0,030; 0,030)	58	0,010 (b/d)	
Stosunek siarczanu do kreatyniny w moczu [mmol/ mmol na dobę]	0,11 (-0,22; 0,29)	26	0,11 (-0,090; 0,37)	57	0,0 (b/d)	
pH moczu	0,33 (0,17; 0,58)	27	0,060 (-0,21; 0,41)	55	0,27 (b/d)	
Stosunek amoniaku do kreatyniny w moczu [mmol/ mmol na dobę]	-0,41 (-0,78; -0,030)	25	-0,12 (-0,45; 0,41)	56	-0,29 (b/d)	

Punkt końcowy	TOL+BSC		Brak TOL+BSC		Różnica median* (95% CI)	IS
	Mediana (25; 75 percentyl)	N <sup>^</sup>	Mediana (25; 75 percentyl)	N <sup>^</sup>		
Miareczkowy stosunek kwasowości moczu do kreatyniny [mEq/ mmol na dobę]	-0,24 (-0,75; 0,043)	26	-0,058 (-0,36; 0,29)	54	0,182 (b/d)	
Stosunek NAE do kreatyniny w moczu [mEq/ mmol na dobę]	-0,72 (-1,3; -0,46)	21	-0,12 (-0,77; 0,28)	53	-0,60 (b/d)	
Stosunek NGIA do kreatyniny w moczu [mEq/ mmol na dobę]	1,8 (0,64; 3,7)	23	-0,22 (-0,95; 1,7)	56	2,02 (b/d)	
Objętość moczu [l/dobę]	2,6 (1,4; 3,3)	27	0,62 (-0,34; 0,34)	59	1,98 (b/d)	
Kopeptyna w osoczu [pmol/l]	16 (8,8; 22)	22	0,34 (-1,1; 1,4)	49	15,66 (b/d)	

\*na podstawie obliczeń własnych  
<sup>^</sup>liczba chorych dla których dostępne były dane

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### **Ocena bezpieczeństwa TOL względem BSC na podstawie wyników badania TEMPO 3:4**

Analizę bezpieczeństwa TOL względem BSC u dorosłych chorych na ADPKD, przeprowadzono na podstawie wyników randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania TEMPO 3:4 (Torres 2012). Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania TEMPO 3:4 z publikacji EMA 2015.

W badaniu TEMPO 3:4 uczestniczyła szersza populacja chorych niż populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy. Dlatego też dodatkowo w raporcie uwzględniono dane z badania TEMPO 3:4 dotyczące chorych z populacji docelowej (tzn. chorych w stadium 2. lub 3. PChN w momencie rozpoczęcia leczenia) z publikacji Torres 2016, w której przedstawiono wyniki analizy post-hoc do badania TEMPO 3:4, w zależności od stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania TEMPO 3:4.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych: zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane oraz parametry laboratoryjne.

Okres obserwacji chorych w badaniu TEMPO 3:4 wynosił 36 miesięcy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych akapitach.

##### **Zgon**

W badaniu TEMPO 3:4 w czasie 36 miesięcy obserwacji chorych nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej.

##### **Ciężkie zdarzenia niepożądane**

W ogólnej populacji chorych uczestniczących w badaniu TEMPO 3:4, w czasie 36 miesięcy obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane (CZN) ogółem wystąpiły nieznacznie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (tj. odpowiednio u 18,4% i 19,7% chorych). Różnica między grupami nie była jednak znamienna statystycznie.

W badaniu TEMPO 3:4 w grupie stosującej TOL odnotowano mniejszą częstość występowania CZN związanych z pogorszeniem ADPKD lub powikłaniami ADPKD, tj. zakażenie dróg moczowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, ból nerek, nadciśnienie i krwotok do torbieli nerek. W ramach poszczególnych rozpatrywanych kategorii CZN, w przypadku większości zgłoszonych zdarzeń nie odnotowano jednak znamiennych statystycznie różnic między grupami. Istotną statystycznie różnicę (na korzyść grupy kontrolnej) odnotowano jedynie w przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z reakcjami anafilaktycznymi (zdarzenia te odnotowano u 1,0% chorych w grupie TOL oraz u 0,2% chorych w grupie kontrolnej).

**Tabela 32. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu TEMPO 3:4 (obserwacja: 36 mies.)**

Źródło	Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
EMA 2015	Ciężkie ZN ogółem	177 (18,4)	961	95 (19,7)	483	0,92 (0,70; 1,22)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
Torres 2012	Zakażenie torbieli nerki	6 (0,6)	961	4 (0,8)	483	0,75 (0,21; 2,68)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Źródło	Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
	Krwotok torbieli nerki	3 (0,3)		4 (0,8)		0,38 (0,08; 1,68)	-0,01 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
Torres 2012	Ból głowy	5 (0,5)	961	0 (0,0)	483	4,51 (0,70; 29,00)	0,01 (-0,0004; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia oka									
EMA 2015	Jaskra o ciężkim stopniu nasilenia	1 (0,1)	961	0 (0,0)	483	4,49 (0,07; 286,21)	0,00 (-0,003; 0,005)	n/d	NIE
Zaburzenia serca									
Torres 2012	Ból w klatce piersiowej	8 (0,8)		2 (0,4)		2,02 (0,43; 9,54)	0,00 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
EMA 2015 <sup>A</sup>	Palpitacje	1 (0,1)	961	0 (0,0)	483	4,49 (0,07; 286,21)	0,00 (-0,003; 0,005)	n/d	NIE
	Palpitacje i omdlenie	1 (0,1)		0 (0,0)		4,49 (0,07; 286,21)	0,00 (-0,003; 0,005)	n/d	NIE
	Utrata przytomności	2 (0,2)		0 (0,0)		4,50 (0,24; 84,95)	0,00 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	Bradykardia	0 (0,0)		1 (0,2)		0,05 (0,0008; 3,20)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe									
Torres 2012	Nadciśnienie	1 (0,1)	961	3 (0,6)	483	0,17 (0,02; 1,61)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
Torres 2012	Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 (0,1)	961	4 (0,8)	483	0,12 (0,01; 1,12)	-0,01 (-0,02; 0,001)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
EMA 2015	Zaburzenia wątroby powstałe w czasie trwania leczenia	22 (2,3)**	961	5 (1,0)	483	2,24 (0,84; 5,95)	0,01 (-0,0005; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
Torres 2012	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	5 (0,5)	961	5 (1,0)	483	0,50 (0,14; 1,74)	-0,01 (-0,02; 0,005)	n/d	NIE
	Kamica nerkowa	2 (0,2)		3 (0,6)		0,33 (0,06; 2,00)	-0,004 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
	Ból nerki	1 (0,1)		4 (0,8)		0,12 (0,01; 1,12)	-0,01 (-0,02; 0,001)	n/d	NIE
	Zakażenie dróg moczowych	1 (0,1)		3 (0,6)		0,17 (0,02; 1,61)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
EMA 2015	ZN związane z interakcjami między lekami	0 (0,0)	961	0 (0,0)	483	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne									
Torres 2012 <sup>*</sup>	Podwyższona aktywność AIAT	9 (0,9)	961	2 (0,4)	483	2,27 (0,49; 10,56)	0,01 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
	Podwyższona aktywność AspAT	9 (0,9)		2 (0,4)		2,27 (0,49; 10,56)	0,01 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
EMA 2015	ZN związane z reakcjami anafilaktycznymi	10 (1,0)	961	1 (0,2)	483	5,07 (0,65; 39,71)	0,01 (0,0007; 0,02)	10 (50; 1428)	TAK
	ZN związane z reakcjami anafilaktycznymi (reakcja anafilaktyczna i niewydolność oddechowa)	2 (0,2) <sup>^^</sup>		1 (0,2)		1,01 (0,09; 11,11)	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
Torres 2012	Krwotok podopajęczynówkowy	0 (0,0)		1 (0,2)		0,05 (0,0008; 3,20)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE

\*w przeglądzie centralnych i lokalnych danych laboratoryjnych z narracyjnych doniesień o ciężkich zdarzeniach niepożądanych i zdarzeniach prowadzących do przerwania udziału chorego w badaniu zidentyfikowano 2 chorych z grupy TOL, którzy mieli jednocześnie podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginowej (>3 x GGN) i podwyższone stężenie bilirubiny (>2 x GGN). We wszystkich

Źródło	Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
przypadkach nieprawidłowości albo ustąpiły podczas leczenia, albo powróciły do wartości odnotowanej na początku badania po przerwaniu stosowania lub odstawieniu leku **w publikacji EMA 2015 wskazano, że w przypadku 2 chorych stosujących TOL spełniono kryteria potencjalnie ciężkiego uszkodzenia wątroby, określonego na podstawie stopnia podwyższenia aktywności aminotransferaz i całkowitej bilirubiny, braku dowodów na cholestazę i wykluczenia innych przyczyn (w opinii niezależnego, zaślepionego komitetu) ^żadne z tych zdarzeń nie doprowadziło do przerwania udziału w badaniu ^^reakcja anafilaktyczna zgłoszona została od 3 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i miała umiarkowany stopień nasilenia. Zdarzenie uznano za niezwiązane ze stosowaniem TOL. Niewydolność oddechowa także miała umiarkowany stopień nasilenia i wystąpiła po 33. miesiącu badania. Zdarzenie wystąpiło w wyniku zwiększonego obciążenia wątroby i wysięku opłucnowego / osierdziowego. Żadne z tych 2 zdarzeń nie doprowadziło do przerwania udziału w badaniu ZN – zdarzenia niepożądane									

### Zdarzenia niepożądane

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych uczestniczących w badaniu TEMPO 3:4.

### Zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane (ZN) ogółem wystąpiły ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (tj. odpowiednio u 97,9% chorych w grupie TOL oraz u 97,1% chorych w grupie kontrolnej). ZN o ciężkim stopniu nasilenia w badaniu TEMPO 3:4 także odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie badanej i kontrolnej (różnica między grupami nie była znamienna statystycznie).

Zarówno w ogólnej populacji chorych uczestniczącej w badaniu TEMPO 3:4, jak i w przypadku analiz w podgrupach chorych w 2. i w 3. stadium PChN, wykazano, iż ZN prowadzące do przerwania udziału w badaniu częściej odnotowano w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy kontrolnej).

Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu TEMPO 3:4 (obserwacja: 36 mies.)

Źródło	Punkt końcowy	Podgrupa	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Torres 2012, EMA 2015	ZN powstałe w czasie leczenia ogółem	Ogółem	941 (97,9)	961	469 (97,1)	483	1,40 (0,70; 2,81)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	ZN o ciężkim stopniu nasilenia	Ogółem	203 (21,1)		88 (18,2)		1,20 (0,91; 1,59)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
		Ogółem <sup>^</sup>	148 (15,4)*		24 (5,0)		3,48 (2,23; 5,44)	0,10 (0,07; 0,13)	10 (7; 14)	TA K
Torres 2016	ZN prowadzące do przerwania udziału w badaniu	Stadium 2. PChN	68 (14,6)	465	11 (4,9)	224	3,32 (1,72; 6,41)	0,10 (0,05; 0,14)	10 (7; 20)	TA K
		Stadium 3. PChN	24 (14,7)	163	3 (3,5)	85	4,72 (1,38; 16,16)	0,11 (0,04; 0,18)	9 (5; 25)	TA K

\*w grupie badanej odpowiednio 8,3% i 1,2% chorych przerwało udział w badaniu z powodu zdarzeń związanych z utratą wody (głównie w pierwszym miesiącu) i zaburzeń w funkcjonowaniu wątroby  
<sup>^</sup>w publikacji EMA 2015 wskazano odpowiednio 15,0% i 4,3% – przyczyna rozbieżności nie jest znana  
 ZN – zdarzenia niepożądane

### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Częstość występowania ZN rozpatrywanych w ramach kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze była w badaniu TEMPO 3:4 w większości przypadków zbliżona w grupie badanej i kontrolnej. Istotnie statystycznie różnice między grupami (na korzyść grupy badanej) odnotowano w przypadku częstości występowania zakażeń dróg moczowych w populacji ogółem oraz w podgrupie chorych w 3. stadium PChN w chwili rozpoczęcia badania TEMPO 3:4, a także w przypadku częstości występowania zakażenia torbieli nerki w populacji ogólnej. W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela 34. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych w badaniu TEMPO 3:4 (obserwacja: 36 mies.)



Źródło	Punkt końcowy	Podgrupa	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
Torres 2012	Zapalenie nosogardzieli	Ogółem	210 (21,9)*	961	111 (23,0)	483	0,94 (0,72; 1,22)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		82 (8,5)		42 (8,7)		0,98 (0,66; 1,45)	-0,002 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
			80 (8,3)**		61 (12,6)		0,63 (0,44; 0,89)	-0,04 (-0,08; -0,01)	25 (13; 100)	TAK
Torres 2016	Zakażenie dróg moczowych	Stadium 2. PChN	57 (12,3)	465	32 (14,3)***	224	0,84 (0,53; 1,34)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
		Stadium 3. PChN	7 (4,3)	163	11 (12,9)	85	0,30 (0,11; 0,81)	-0,09 (-0,16; -0,01)	12 (7; 100)	TAK
Torres 2012	Grypa	Ogółem	75 (7,8)	961	38 (7,9)	483	0,99 (0,66; 1,49)	-0,0006 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
	Zapalenie oskrzeli		58 (6,0)		33 (6,8)		0,88 (0,56; 1,36)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	Zapalenie żołądka i jelit		54 (5,6)		21 (4,3)		1,31 (0,78; 2,20)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
	Zapalenie zatok		53 (5,5)		23 (4,8)		1,17 (0,71; 1,93)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Zakażenie ucha		22 (2,3)		7 (1,4)		1,59 (0,68; 3,76)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Zakażenie wirusowe		21 (2,2)		13 (2,7)		0,81 (0,40; 1,63)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	Wirusowe zapalenie żołądka i jelit		20 (2,1)		6 (1,2)		1,69 (0,67; 4,24)	0,01 (-0,005; 0,02)	n/d	NIE
	Zapalenie gardła		16 (1,7)		16 (3,3)		0,49 (0,24; 1,00)	-0,02 (-0,03; 0,001)	n/d	NIE
	Katar		14 (1,5)		11 (2,3)		0,63 (0,29; 1,41)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	Zapalenie pęcherza		11 (1,1)		12 (2,5)		0,45 (0,20; 1,04)	-0,01 (-0,03; 0,002)	n/d	NIE
	Zakażenie torbieli nerki		9 (0,9)		13 (2,7)		0,34 (0,15; 0,81)	-0,02 (-0,03; -0,002)	50 (34; 500)	TAK
* w suplemencie wskazano 211 (22,0%) – przyczyna rozbieżności nie jest znana										
** w suplemencie wskazano 81 (8,4%) – przyczyna rozbieżności nie jest znana										
***w publikacji wskazano 14,2% – przyczyna rozbieżności nie jest znana										

### Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

W badaniu TEMPO 3:4 w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

Tabela 35. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) w badaniu TEMPO 3:4 na podstawie EMA 2015 (obserwacja: 36 mies.)

Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS		
	n (%)	N	n (%)	N					
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem			45 (4,7)	961	19 (3,9)	483	1,20 (0,69; 2,07)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
Nowotwory złośliwe*	Ogółem		16 (1,7)*		2 (0,4)		4,07 (0,93; 17,78)	0,01 (0,003; 0,02)	NIE
	Rak podstawnokomórkowy		8 (0,8)		1 (0,2)		4,05 (0,50; 32,44)	0,01 (-0,0008; 0,01)	NIE

Punkt końcowy		TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
	Rak piersi	3 (0,3)		1 (0,2)		1,51 (0,16; 14,55)	0,00 (-0,004; 0,01)	NIE
	Czerniak złośliwy	2 (0,2)		0 (0,0)		4,50 (0,24; 84,95)	0,00 (-0,002; 0,01)	NIE
	Rak szyjki macicy stadium 0.	1 (0,1)		0 (0,0)		4,49 (0,07; 286,21)	0,00 (-0,003; 0,005)	NIE
	Przewlekła białaczka szpikowa	1 (0,1)		0 (0,0)		4,49 (0,07; 286,21)	0,00 (-0,003; 0,005)	NIE
	Mięsak Kaposiego	1 (0,1)		0 (0,0)		4,49 (0,07; 286,21)	0,00 (-0,003; 0,005)	NIE
	Czerniak <i>in situ</i>	1 (0,1)		0 (0,0)		4,49 (0,07; 286,21)	0,00 (-0,003; 0,005)	NIE
	Rak kolczystokomórkowy	0 (0,0)		1 (0,2)		0,05 (0,0008; 3,20)	-0,002 (-0,01; 0,003)	NIE
Nowotwory o nieokreślonym stopniu złośliwości	Ogółem	0 (0,0)	1 (0,2)	0,05 (0,0008; 3,20)	-0,002 (-0,01; 0,003)	NIE		
	Rak tarczycy	0 (0,0)	1 (0,2)	0,05 (0,0008; 3,20)	-0,002 (-0,01; 0,003)	NIE		

\*żadne ze zdarzeń nie zostało uznane przez badacza za potencjalnie związane z badanym lekiem  
\*\*u większości chorych (tj. 10 z 16 chorych) występowały obecnie lub w wywiadzie czynniki ryzyka rozwoju nowotworu. Czas do wystąpienia nowotworu (bez względu na jego rodzaj) mieścił się w zakresie od 121 do 1 088 dni po rozpoczęciu terapii TOL

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W badaniu TEMPO 3:4 w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia krwi i układu chłonnego nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną. Wyniki szczegółowe zamieszczono w Tabeli 36 w AKL wnioskodawcy.

### Zaburzenia układu immunologicznego

W badaniu TEMPO 3:4 w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia układu immunologicznego nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną. Wyniki szczegółowe zamieszczono w Tabeli 37 w AKL wnioskodawcy.

### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

W badaniu TEMPO 3:4 w czasie 36 miesięcy obserwacji hiperglikemia wystąpiła istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio u 0,6% i 2,1% chorych). Częściej w grupie badanej niż kontrolnej występowały natomiast nadmierne pragnienie, zmniejszone łaknienie, hiperurykemia, hiperglikemia/nowy przypadek cukrzycy i hipernatremia, a różnica między grupami dla wymienionych zdarzeń była znamienna statystycznie (na korzyść grupy kontrolnej). Istotnych różnic między grupami nie odnotowano w badaniu w odniesieniu do częstości występowania hipercholesterolemii, odwodnienia i dny moczanowej.

Tabela 36. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania w badaniu TEMPO 3:4 (obserwacja: 36 mies.)

Źródło	Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
EMA 2015	Hiperglikemia/nowy przypadek cukrzycy	739 (76,9)	961	199 (41,2)	483	4,75 (3,75; 6,01)	0,36 (0,31; 0,41)	NNH=2 (2; 3)	TAK*
	Hiperglikemia/nowy przypadek cukrzycy po wykluczeniu występowania pragnienia i wielomoczu	177 (18,4)		82 (17,0)		1,10 (0,83; 1,47)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
Torres 2012	Nadmierne pragnienie	100 (10,4)		17 (3,5)		3,18 (1,88; 5,39)	0,07 (0,04; 0,09)	NNH=14 (11; 25)	TAK
	Zmniejszone łaknienie	69 (7,2)		5 (1,0)		7,40 (2,96; 18,45)	0,06 (0,04; 0,08)	NNH=16 (12; 25)	TAK
	Hiperurykemia	37 (3,9)	9 (1,9)	2,11 (1,01; 4,41)	0,02 (0,003; 0,04)	NNH=50 (25; 333)	TAK		
	Dna moczanowa**	28 (2,9)	7 (1,4)	2,04 (0,88; 4,71)	0,01 (-0,0004; 0,03)	n/d	NIE		

Źródło	Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
	Hipernatremia	27 (2,8)		5 (1,0)		2,76 (1,06; 7,22)	0,02 (0,004; 0,03)	NNH=50 (33; 250)	TAK
	Hipercholesterolemia	26 (2,7)		12 (2,5)		1,09 (0,55; 2,18)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Odwodnienie	18 (1,9)		11 (2,3)		0,82 (0,38; 1,75)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	Hiperglikemia	6 (0,6)		10 (2,1)		0,30 (0,11; 0,82)	-0,01 (-0,03; -0,0008)	NNT=100 (34; 1 250)	TAK

\*w dokumencie EMA 2015 wskazano, że różnica między grupami wynikała głównie ze zwiększonej częstości występowania pragnienia i wielomoczu

\*\*żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za zdarzenie o ciężkim nasileniu ani nie prowadziło do wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych lub przerwania udziału w badaniu

### Zaburzenia psychiczne

W badaniu TEMPO 3:4 w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia psychiczne nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną. Wyniki szczegółowe zamieszczono w Tabeli 39 w AKL wnioskodawcy.

### Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu TEMPO 3:4 w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia układu nerwowego nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną. Wyniki szczegółowe zamieszczono w Tabeli 40 w AKL wnioskodawcy.

### Zaburzenia oka

W badaniu TEMPO 3:4 w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia oka nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną. Wyniki szczegółowe zamieszczono w Tabeli 41 w AKL wnioskodawcy.

### Zaburzenia ucha i błędnika

W badaniu TEMPO 3:4 w odniesieniu do częstości występowania zawrotów głowy nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną. Wyniki szczegółowe zamieszczono w Tabeli 42 w AKL wnioskodawcy.

### Zaburzenia serca

Zdarzenia związane z arytmia oraz palpacje odnotowano w badaniu TEMPO 3:4 u większego odsetka chorych w grupie badanej niż kontrolnej a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. Zawał mięśnia sercowego i ból w klatce piersiowej wystąpił zaś u zbliżonego odsetka chorych w grupie badanej i kontrolnej (różnica między grupami nie była znamienna statystycznie).

Tabela 37. Częstość występowania zaburzeń serca w badaniu TEMPO 3:4 (obserwacja: 36 mies.)

Źródło	Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
EMA 2015	Zdarzenia związane z arytmia	71 (7,4)	961	22 (4,6)	483	1,67 (1,02; 2,73)	0,03 (0,003; 0,05)	33 (20; 333)	TAK
Torres 2012	Ból w klatce piersiowej	42 (4,4)		12 (2,5)		1,79 (0,94; 3,44)	0,02 (-0,0001; 0,04)	n/d	NIE
	Palpacje*	34 (3,5)		6 (1,2)		2,92 (1,22; 6,99)	0,02 (0,01; 0,04)	50 (25; 100)	TAK
EMA 2015	Zawał mięśnia sercowego	7 (0,7)		3 (0,6)		1,17 (0,30; 4,56)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

\*wszystkie zdarzenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane

### Zaburzenia naczyniowe

W badaniu TEMPO 3:4 w odniesieniu do częstości występowania nadciśnienia nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną. Wyniki szczegółowe zamieszczono w Tabeli 44 w AKL wnioskodawcy

### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

W badaniu TEMPO 3:4 w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną. Wyniki szczegółowe zamieszczono w Tabeli 45 w AKL wnioskodawcy

### Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia żołądka i jelit była w badaniu TEMPO 3:4 w większości przypadków zbliżona w grupie badanej i kontrolnej. Istotne statystycznie różnice między grupami (na korzyść grupy kontrolnej) odnotowano jedynie w przypadku częstości występowania suchości w ustach, zaparc i niestrawności. W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela 38. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit w badaniu TEMPO 3:4 na podstawie Torres 2012 (obserwacja: 36 mies.)

Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Suchość w ustach	154 (16,0)	961	59 (12,2)*	483	1,37 (0,99; 1,89)	0,04 (0,0008; 0,08)	25 (12; 1 250)	TAK
Biegunka	128 (13,3)		53 (11,0)		1,25 (0,89; 1,75)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Nudności	98 (10,2)		57 (11,8)		0,85 (0,60; 1,20)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Zaparcia	81 (8,4)		12 (2,5)		3,61 (1,95; 6,69)	0,06 (0,04; 0,08)	16 (12; 25)	TAK
Wymioty	79 (8,2)		40 (8,3)		0,99 (0,67; 1,48)	-0,0006 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Niestrawność	76 (7,9)		16 (3,3)		2,51 (1,45; 4,35)	0,05 (0,02; 0,07)	20 (14; 50)	TAK
Ból nadbrzusza	63 (6,6)		42 (8,7)		0,74 (0,49; 1,11)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
Ból brzucha	62 (6,5)		32 (6,6)		0,97 (0,63; 1,51)	-0,002 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Wzdęcie brzucha	47 (4,9)		16 (3,3)		1,50 (0,84; 2,68)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Refluks żołądkowo-przełykowy	43 (4,5)		16 (3,3)		1,37 (0,76; 2,45)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Dyskomfort w jamie brzusznej	29 (3,0)		10 (2,1)		1,47 (0,71; 3,05)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Przepuklina pępkowa	21 (2,2)		7 (1,4)		1,52 (0,64; 3,60)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Ból zęba	10 (1,0)		12 (2,5)		0,41 (0,18; 0,96)	-0,01 (-0,03; 0,0009)	n/d	NIE

\*w suplemencie wskazano 60 (12,4%) – przyczyna rozbieżności nie jest znana

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia wątroby i dróg żółciowych była w badaniu TEMPO 3:4 w większości przypadków zbliżona w grupie badanej i kontrolnej. Istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść grupy kontrolnej) odnotowano jedynie w przypadku częstości występowania nieprawidłowego funkcjonowania wątroby prowadzącego do przerwania udziału w badaniu (zdarzenie to odnotowano u 0,6% chorych w grupie badanej i nie wystąpiło ono u żadnego chorego w grupie kontrolnej). W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela 39. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych w badaniu TEMPO 3:4 (obserwacja: 36 mies.)

Źródło	Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Torres 2012	Torbiel wątroby	13 (1,4)	961	10 (2,1)	483	0,65 (0,28; 1,49)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
EMA 2015	Niewydolność wątroby	0 (0,0)		0 (0,0)		Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
	Przeszczepienie wątroby	0 (0,0)		0 (0,0)		Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE

Źródło	Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
	Nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby prowadzące do przerwania udziału w badaniu	6 (0,6)		0 (0,0)		4,52 (0,83; 24,70)	0,01 (0,0003; 0,01)	100 (100; 3 333)	TAK

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Suchość skóry, egzemę i wysypkę odnotowano w badaniu TEMPO 3:4 u większego odsetka chorych w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. Świąd wystąpił zaś u zbliżonego odsetka chorych w grupie badanej i kontrolnej (różnica między grupami nie była istotna statystycznie).

**Tabela 40. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w badaniu TEMPO 3:4 na podstawie Torres 2012 (obserwacja: 36 mies.)**

Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Suchość skóry	47 (4,9)	961	8 (1,7)	483	3,05 (1,43; 6,51)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK
Wysypka	40 (4,2)		9 (1,9)		2,29 (1,10; 4,75)	0,02 (0,01; 0,04)	50 (25; 100)	TAK
Świąd	33 (3,4)		13 (2,7)		1,29 (0,67; 2,47)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Egzema	19 (2,0)		3 (0,6)		3,23 (0,95; 10,96)	0,01 (0,002; 0,02)	100 (50; 500)	TAK

### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej była w badaniu TEMPO 3:4 w większości przypadków zbliżona w grupie badanej i kontrolnej. Istotne statystycznie różnice między grupami (na korzyść grupy badanej) odnotowano jedynie w przypadku częstości występowania bólu pleców (zdarzenie odnotowano u 13,7% chorych stosujących TOL raz u 18,2% chorych w grupie kontrolnej). W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

**Tabela 41. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w badaniu TEMPO 3:4 na podstawie Torres 2012 (obserwacja: 36 mies.)**

Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ból pleców	132 (13,7)*	961	88 (18,2)	483	0,71 (0,53; 0,96)	-0,04 (-0,09; -0,004)	25 (12; 250)	TAK
Ból stawów	69 (7,2)		28 (5,8)		1,26 (0,80; 1,98)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Ból mięśni	50 (5,2)		16 (3,3)		1,60 (0,90; 2,84)	0,02 (-0,002; 0,04)	n/d	NIE
Ból kończyn	42 (4,4)		27 (5,6)		0,77 (0,47; 1,27)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
Ból mięśniowo-szkieletowy	37 (3,9)		17 (3,5)		1,10 (0,61; 1,97)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Skurcz mięśni	35 (3,6)		17 (3,5)		1,04 (0,57; 1,87)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Ból szyi	25 (2,6)		12 (2,5)		1,05 (0,52; 2,11)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zapalenie ścięgna	16 (1,7)		10 (2,1)		0,80 (0,36; 1,78)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Ból w boku	11 (1,1)		10 (2,1)		0,55 (0,23; 1,30)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

\*w suplemencie wskazano 133 (13,8%) – przyczyna rozbieżności nie jest znana

### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

W badaniu TEMPO 3:4 w czasie 36 miesięcy obserwacji u chorych, którzy otrzymywali tolwaptan, rzadziej niż w grupie kontrolnej występowały zdarzenia niepożądane związane z ADPKD (tj. ból nerek i krwiomocz). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej w przypadku częstości występowania bólu



nerek w populacji ogólnej i w podgrupie chorych w 3. stadium PChN oraz w przypadku częstości występowania krwimocz w populacji ogólnej.

Istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej występowały w badaniu TEMPO 3:4 natomiast wielomocz (w tym prowadzący do przerwania udziału w badaniu), nokturia i częstomocz (w tym prowadzący do przerwania udziału w badaniu). Jak wskazano w publikacji EMA 2015 zdarzenia niepożądane związane ze zwiększoną utratą wody (m.in. wielomocz, nokturia) w grupie badanej częściej obserwowano w czasie pierwszych 3 miesięcy terapii niż w czasie leczenia podtrzymującego.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, raportowanych w badaniu w ramach kategorii zaburzenia nerek i dróg moczowych, nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

**Tabela 42. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych (obserwacja: 36 mies.)**

Źródło	Punkt końcowy	Podgrupa	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Torres 2012	Wielomocz	Ogółem	368 (38,3)	961	83 (17,2)	483	2,99 (2,28; 3,92)	0,21 (0,17; 0,26)	NNH=4 (3; 5)	TAK
Torres 2016		Stadium 2. PChN	165 (35,5)	465	37 (16,5)	224	2,78 (1,86; 4,15)	0,19 (0,12; 0,25)	NNH=5 (4; 8)	TAK
		Stadium 3. PChN	55 (33,7)	163	14 (16,5)	85	2,58 (1,34; 4,99)	0,17 (0,07; 0,28)	NNH=5 (3; 14)	TAK
EMA 2015	Wielomocz prowadzący do przerwania udziału w badaniu	Ogółem	38 (4,0)	961	0 (0,0)	483	4,67 (2,36; 9,25)	0,04 (0,03; 0,05)	NNH=25 (20; 33)	TAK
Torres 2012	Nokturia	Ogółem	280 (29,1)	961	63 (13,0)	483	2,74 (2,03; 3,70)	0,16 (0,12; 0,20)	NNH=6 (5; 8)	TAK
Torres 2016		Stadium 2. PChN	137 (29,5)	465	29 (12,9)	224	2,81 (1,81; 4,35)	0,17 (0,10; 0,23)	NNH=5 (4; 10)	TAK
		Stadium 3. PChN	49 (30,1)	163	13 (15,3)	85	2,38 (1,21; 4,69)	0,15 (0,04; 0,25)	NNH=6 (4; 25)	TAK
EMA 2015	Nokturia prowadząca do przerwania udziału w badaniu	Ogółem	9 (0,9)	961	1 (0,2)	483	4,56 (0,58; 36,07)	0,01 (-0,0000; 0,01)	n/d	NIE
Torres 2012	Częstomocz	Ogółem	223 (23,2)	961	26 (5,4)	483	5,31 (3,48; 8,10)	0,18 (0,14; 0,21)	NNH=5 (4; 7)	TAK
Torres 2016		Stadium 2. PChN	128 (27,5)	465	12 (5,4)	224	6,71 (3,62; 12,43)	0,22 (0,17; 0,27)	NNH=4 (3; 5)	TAK
		Stadium 3. PChN	41 (25,2)	163	2 (2,4)	85	13,95 (3,28; 59,25)	0,23 (0,15; 0,30)	NNH=4 (3; 6)	TAK
EMA 2015	Częstomocz prowadzący do przerwania udziału w badaniu	Ogółem	15 (1,6)	961	0 (0,0)	483	4,56 (1,55; 13,40)	0,02 (0,01; 0,02)	NNH=50 (50; 100)	TAK
Torres 2012	Ból nerki	Ogółem*	259 (27,0)	961	169 (35,0)	483	0,69 (0,54; 0,87)	-0,08 (-0,13; -0,03)	NNT=13 (8; 34)	TAK
Torres 2016		Stadium 2. PChN	129 (27,7)	465	72 (32,1)	224	0,81 (0,57; 1,15)	-0,04 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
		Stadium 3. PChN	50 (30,7)	163	38 (44,7)	85	0,55 (0,32; 0,94)	-0,14 (-0,27; -0,01)	NNT=8 (4; 100)	TAK
EMA 2015	Ból nerki prowadzący do przerwania udziału w badaniu	Ogółem	2 (0,2)	961	3 (0,6)	483	0,33 (0,06; 2,00)	-0,004 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
Torres 2012	Krwimocz	Ogółem	75 (7,8)	961	68 (14,1)	483	0,52 (0,36; 0,73)	-0,06 (-0,10; -0,03)	NNT=17 (10; 34)	TAK
Torres 2016		Stadium 2. PChN	37 (8,0)	465	28 (12,5)**	224	0,61 (0,36; 1,02)	-0,05 (-0,10; 0,004)	n/d	NIE
		Stadium 3. PChN	17 (10,4)	163	15 (17,6)	85	0,54 (0,26; 1,15)	-0,07 (-0,17; 0,02)	n/d	NIE

Źródło	Punkt końcowy	Podgrupa	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Torres 2012	Kamica nerkowa	Ogółem	15 (1,6)	961	14 (2,9)	483	0,53 (0,25; 1,11)	-0,01 (-0,03; 0,004)	n/d	NIE

\*w suplemencie wskazano odpowiednio 260 (27,1%) i 171 (35,4%) – przyczyna rozbieżności jest nieznaną  
\*\*w publikacji wskazano 12,4% – przyczyna rozbieżności jest nieznaną

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu TEMPO 3:4 gorączka wystąpiła w czasie 36 miesięcy okresu obserwacji u 4,4% chorych stosujących TOL oraz u 8,7% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej odnotowano w badaniu występowanie pragnienia (populacja ogółem oraz podgrupy chorych w 2. i 3. stadium PChN) i zmęczenia (populacja ogólna). W przypadku pozostałych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych analizowanych w ramach kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela 43. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w badaniu TEMPO 3:4 (obserwacja: 36 mies.)

Źródło	Punkt końcowy	Podgrupa	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/ NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Torres 2012	Pragnienie	Ogółem	531 (55,3)	961	99 (20,5)	483	4,79 (3,71; 6,18)	0,35 (0,30; 0,40)	NNH=2 (2; 3)	TA K
Torres 2016		Stadium 2. PChN	266 (57,2)	465	43 (19,2)	224	5,63 (3,85; 8,23)a	0,38 (0,31; 0,45)	NNH=2 (2; 3)	TA K
		Stadium 3. PChN	87 (53,4)	163	20 (23,5)	85	3,72 (2,07; 6,70)	0,30 (0,18; 0,42)	NNH=3 (2; 5)	TA K
EMA 2015	Pragnienie prowadzące do przerwania udziału w badaniu	Ogółem	6 (0,6)	961	1 (0,2)	483	3,03 (0,36; 25,22)	0,00 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
Torres 2012	Zmęczenie		131 (13,6)		47 (9,7)		1,46 (1,03; 2,08)	0,04 (0,005; 0,07)	NNH=25 (14; 200)	TA K
EMA 2015	Zmęczenie prowadzące do przerwania udziału w badaniu		5 (0,5)		0 (0,0)		4,51 (0,70; 29,00)	0,01 (-0,0004; 0,01)	n/d	NIE
Torres 2012	Obrzęk obwodowy		81 (8,4)		46 (9,5)		0,87 (0,60; 1,28)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	Astenia		57 (5,9)		27 (5,6)		1,06 (0,66; 1,71)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Gorączka	45 (4,7)	42 (8,7)	0,52 (0,33; 0,80)	-0,04 (-0,07; -0,01)	NNT=25 (15; 100)	TA K			
	Ból w klatce piersiowej	42 (4,4)	12 (2,5)	1,79 (0,94; 3,44)	0,02 (-0,0001; 0,04)	n/d	NIE			
	Złe samopoczucie	24 (2,5)	10 (2,1)	1,21 (0,57; 2,55)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE			

### Badania diagnostyczne

W badaniu TEMPO 3:4 zdarzenia niepożądane związane ze zwiększonym stężeniem sodu oraz zdarzenia niepożądane związane ze zwieszonym stężeniem kwasu moczowego odnotowano w populacji ogólnej istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. W przypadku pozostałych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych analizowanych w ramach kategorii zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych nie odnotowano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Tabela 44. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych w badaniu TEMPO 3:4 (obserwacja: 36 mies.)

Źródło	Punkt końcowy	Podgrupa	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Torres 2016	ZN związane z zaburzeniami wątroby lub zaburzeniami w wynikach parametrów laboratoryjnych prowadzące do przerwania udziału w badaniu	Stadium 2. PChN	7 (1,5)	465	2 (0,9)	224	1,70 (0,35; 8,23)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Stadium 3. PChN	3 (1,8)	163	1 (1,2)	85	1,57 (0,16; 15,38)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Torres 2012	Podwyższone stężenie kreatyniny	Ogółem	135 (14,0)	961	71 (14,7)	483	0,95 (0,70; 1,29)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
EMA 2015	Podwyższone stężenie glukozy		53 (5,5)		33 (6,8)		0,80 (0,51; 1,25)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
	ZN związane z podwyższonym stężeniem sodu**		50 (5,2)		7 (1,4)		3,73 (1,68; 8,30)	0,04 (0,02; 0,06)	25 (16; 50)	TAK
	ZN związane ze podwyższonym stężeniem kwasu moczowego		49 (5,1)		13 (2,7)		1,94 (1,04; 3,62)	0,02 (0,004; 0,04)	50 (25; 250)	TAK
Torres 2012	Obniżenie masy ciała		46 (4,8)		16 (3,3)		1,47 (0,82; 2,62)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
	Zwiększenie masy ciała		46 (4,8)		19 (3,9)		1,23 (0,71; 2,12)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Podwyższenie aktywności AIAT		39 (4,1)		17 (3,5)		1,16 (0,65; 2,07)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Podwyższenie aktywności AspAT	36 (3,7)	16 (3,3)	1,14 (0,62; 2,07)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE			
	Podwyższone stężenie kwasu moczowego we krwi*	24 (2,5)	6 (1,2)	2,04 (0,83; 5,02)	0,01 (-0,001; 0,03)	n/d	NIE			
	Podwyższenie aktywności gamma-glutamyl transferazy	23 (2,4)	11 (2,3)	1,05 (0,51; 2,18)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE			
	Podwyższenie stężenia mocznika we krwi	10 (1,0)	12 (2,5)	0,41 (0,18; 0,96)	-0,01 (-0,03; 0,0009)	n/d	NIE			

\*żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za zdarzenie o ciężkim nasileniu ani nie prowadziło do ciężkich zdarzeń niepożądanych lub przerwania leczenia  
\*\*większości o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i zdarzenia te wystąpiły wcześniej po rozpoczęciu leczenia. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za ciężkie i nie doprowadziło do przerwania udziału w badaniu

### Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

W badaniu TEMPO 3:4 reakcje anafilaktyczną w czasie 36 miesięcy okresu obserwacji odnotowano nieznacznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, jednak różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy kontrolnej). Naciągnięcie więzadła występowało natomiast rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej, ale różnica między grupami nie była znamieną statystycznie.

Tabela 45. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach w badaniu TEMPO 3:4 (obserwacja: 36 mies.)

Źródło	Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Torres 2012	Naciągnięcie więzadła	14 (1,5)	961	11 (2,3)	483	0,63 (0,29; 1,41)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
EMA 2015	Reakcja anafilaktyczna*	243 (25,3)		97 (20,1)		1,35 (1,03; 1,76)	0,05 (0,01; 0,10)	20 (10; 100)	TAK

\*w publikacji wskazano, że różnica między grupami była spowodowana głównie zwiększoną częstością występowania wysypki i duszności w grupie TOL. Wszystkie zgłoszone przypadki wysypki, świądu lub dyskomfortu w klatce piersiowej (w obu grupach) miały nasilenie łagodne lub umiarkowane

### Parametry laboratoryjne

Szczegółowe wyniki dotyczące zmian parametrów laboratoryjnych u chorych uczestniczących w badaniu TEMPO 3:4 przedstawiono w poniższych akapitach.

### Wartość parametrów laboratoryjnych

W badaniu TEMPO 3:4 średnie stężenie sodu w surowicy (w dodatkowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia) i azotu mocznikowego we krwi (po 36 miesiącach obserwacji i w dodatkowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia) było istotnie statystycznie niższe w grupie stosującej TOL w porównaniu do grupy kontrolnej.

Średnie stężenie sodu w surowicy, kwasu moczowego (po 36 miesiącach obserwacji) i aktywność AIAT (w dodatkowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia) było natomiast wyższe w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była znamienna statystycznie.

W przypadku pozostałych analizowanych parametrów laboratoryjnych nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Ponadto według wskazań autorów badania, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do średniej zmiany masy ciała, ciśnienia krwi (skurczowego i rozkurczowego) oraz tętna.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w Tabeli 54. AK wnioskodawcy.

W publikacji EMA 2015 podano informację, iż w badaniu TEMPO 3:4 w ogólnej populacji chorych po 36 miesiącach leczenia średnia zmiana stężenia glukozy w surowicy względem wartości początkowej wynosiła 0,90 mg/dl w grupie badanej i -0,36 mg/dl w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w Tabeli 55. AKL wnioskodawcy.

### **Częstość występowania potencjalnie istotnej klinicznie zmiany parametrów laboratoryjnych**

W badaniu TEMPO 3:4 potencjalnie istotne klinicznie podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy i podwyższenie stężenia azotu mocznikowego we krwi odnotowano w czasie 36 miesięcy terapii rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Potencjalnie istotne klinicznie podwyższenie stężenia sodu w surowicy i podwyższenie stężenia kwasu moczowego (w populacji ogólnej oraz u chorych w 2. i 3. stadium PChN) oraz podwyższenie aktywności AIAT (w populacji ogólnej oraz u chorych w 2. stadium PChN) i podwyższenie aktywności AspAT (w populacji ogólnej oraz u chorych w 2. stadium PChN) występowało zaś istotnie statystycznie rzadziej w grupie kontrolnej niż w grupie badanej.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w Tabeli 56. AK wnioskodawcy.

### **Ocena długoterminowego bezpieczeństwa TOL na podstawie badania TEMPO 4:4**

Analizę długoterminowego bezpieczeństwa TOL u dorosłych chorych na ADPKD, przeprowadzono na podstawie badania TEMPO 4:4 (*Torres 2018*) – otwartego przedłużenia badania TEMPO 3:4, w którym udział wzięli chorzy, którzy ukończyli badanie TEMPO 3:4.

Łączny czas ekspozycji chorych na TOL wyniósł 60 mies. (łącznie dla badania TEMPO 3:4 i TEMPO 4:4), ze względu na fakt, że chorzy uczestniczący w badaniu TEMPO 4:4 kontynuowali leczenie TOL po zakończeniu badania TEMPO 3:4.

W analizie uwzględniono wyniki dla chorych którzy w badaniu kontynuowali stosowanie TOL (nie uwzględniono wyników dla grupy chorych, która w badaniu TEMPO 3:4 stosowała placebo i następnie rozpoczęła stosowanie TOL w badaniu TEMPO 4:4).

Analizę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych: zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia.

Szczegółowe wyniki podano w poniższych akapitach.

### **Zgon**

W czasie 24 miesięcy obserwacji badania TEMPO 4:4 u chorych kontynuujących stosowanie TOL odnotowano 4 zgony. Powodami wystąpienia zgonów były: zatrzymanie akcji serca, rana postrzałowa, tętniak śródczaszkowy i krwotok podpajęczynówkowy.

**Tabela 46. Częstość występowania zgonu w badaniu TEMPO 4:4 na podstawie *Torres 2018* (obserwacja: 24 mies.).**

Punkt końcowy	TOL→TOL	
	n (%)	N
Zgon*	4** (0,7)	557

\*częstość występowania zgonów odnotowanych od pierwszego podania TOL do 24 mies. w ramach badania *TEMPO 4:4*; uwzględniono również chorych, którzy przerwali leczenie  
 \*\*4 zgony odnotowane zostały w czasie 24 mies. badania *TEMPO 4:4*; wszystkie przypadki zgonu wystąpiły po przerwaniu stosowania TOL.  
 Powodami wystąpienia zgonu były: zatrzymanie akcji serca, rana postrzałowa, tętniak śródczaszkowy i krwotok podpajęczynówkowy

### **Ciężkie zdarzenia niepożądane**

W czasie 24 miesięcy badania TEMPO 4:4 u 89 (16,0%) chorych kontynuujących stosowanie TOL odnotowano wystąpienie co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

**Tabela 47. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu TEMPO 4:4 na podstawie Torres 2018 (obs.: 24 mies.).**

Punkt końcowy	OBS	TOL→TOL	
		n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem*	24 mies.	89 (16,0)	557

\*ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane od momentu pierwszego podania TOL do 24 mies. w ramach badania TEMPO 4:4; uwzględniono również chorych, którzy przerwali leczenie

### Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia

Zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 24 miesięcy badania TEMPO 4:4 odnotowano u 516 (92,6%) chorych w grupie kontynuującej stosowanie TOL. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu wystąpiły zaś u 30 (5,4%) chorych.

W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, u chorych najczęściej występowały kolejno: pragnienie (46,7% chorych), wielomocz (41,1% chorych), nadciśnienie (28,7% chorych), nokturia (25,5% chorych) oraz ból nerek (17,6% chorych). Pozostałe raportowane zdarzenia niepożądane występowały w badaniu TEMPO 4:4 nie częściej niż u ok. 11,0% chorych.

**Tabela 48. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu TEMPO 4:4 na podstawie Torres 2018 (obs.: 24 mies.)**

Punkt końcowy*	TOL→TOL	
	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia		
Zdarzenia niepożądane ogółem	516 (92,6)**	557
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	30 (5,4)	557
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zapalenie nosogardzieli	62 (11,1)	557
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Pragnienie	260 (46,7)	557
Nadmierne pragnienie	61 (11,0)	557
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	58 (10,4)	557
Zawroty głowy	18 (3,2)	557
Zaburzenia naczyniowe		
Nadciśnienie	160 (28,7)	557
Zaburzenia żołądka i jelit		
Suchość w ustach	45 (8,1)	557
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Podwyższona aktywność AIAT lub AspAT $\geq 3$ x GGN	14 (2,5)	557
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Ból nerki	98 (17,6)	557
Wielomocz	229 (41,1)	557
Nokturia	142 (25,5)	557
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Zmęczenie	38 (6,8)	557



Punkt końcowy*	TOL → TOL	
	n (%)	N
*zdarzenia niepożądane odnotowane od momentu pierwszego podania TOL do 24 mies. w ramach badania TEMPO 4:4; uwzględniono również chorych, którzy przerwali leczenie		
**w publikacji podano 92,3% - przyczyna rozbieżności jest nieznana		

### Ocena bezpieczeństwa TOL względem BSC na podstawie wyników badania REPRISE

Ocenę bezpieczeństwa stosowania tolwaptanu w porównaniu z leczeniem wspomagającym u chorych na ADPKD w populacji ogólnej przeprowadzono na podstawie wyników z podwójnie zaślepionego etapu randomizowanego badania REPRISE (Torres 2017). Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania REPRISE z publikacji EMA 2018.

Okres obserwacji chorych w ramach podwójnie zaślepionego etapu badania trwał 12 miesięcy.

Ocena bezpieczeństwa została wykonana względem następujących punktów końcowych: zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane i parametry laboratoryjne.

### Zgon

W czasie 12 mies. badania odnotowano 1 zgon w grupie PLC+BSC. W grupie TOL+BSC u żadnego chorego nie nastąpił zgon. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W żadnej grupie nie odnotowano zgonu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Tabela 49. Częstość występowania zgonu w badaniu REPRISE (obserwacja: 12 mies.)

Źródło	Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Torres 2017	Zgon ogółem	0 (0,0)	681	1 (0,1)*	685	0,14 (0,003; 6,86)	-0,002 (-0,01; 0,003)	NIE
EMA 2018	Zgon z powodu wystąpienia działań niepożądanych	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	NIE
*zgon w wyniku wypadku komunikacyjnego								

### Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie TOL+BSC (u 12,5% chorych) niż w grupie PLC+BSC (u 8,8% chorych). W grupie badanej znamienne statystycznie częściej występowały także ciężkie zdarzenia związane z zaburzeniami wątroby, tj. spełniające jedno z pięciu zastosowanych standardowych zapytań MedDRA (4,6% chorych w grupie badanej vs 0,6% chorych w grupie placebo).

W analizie wykonanej przez EMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania wskazano większą częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych oraz aktywności AlAT wystąpiło odpowiednio u 1,6% i 0,1% oraz u 1,2% i 0% chorych, odpowiednio w grupie TOL+BSC i PLC+BSC. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie (na korzyść interwencji kontrolnej).

Pozostałe raportowane w badaniu ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u mniej niż 0,6% chorych w każdej z grup, a różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Według danych wskazanych w dokumencie EMA 2018 nasilenie ciężkich zdarzeń niepożądanych było w większości przypadków ciężkie.

Tabela 50. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu REPRISE (obserwacja: 12 mies.)

Źródło	Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Torres 2017	Ciężkie ZN ogółem	85 (12,5)	681	60 (8,8)	685	1,49 (1,05; 2,11)	0,04 (0,005; 0,07)	25 (14; 200)	TAK
EMA 2018	Ciężkie ZN powstałe podczas leczenia ogółem								
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
EMA 2018	Krwotok torbieli nerki	3 (0,4)	681	2 (0,3)	685	1,51 (0,25; 9,07)	0,00 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
Torres 2017	Ciężkie ZN związane z zaburzeniami wątroby (SMQ)**	31 (4,6)	681	4 (0,6)	685	8,12 (2,85; 23,13)	0,04 (0,02; 0,06)	25 (16; 50)	TAK

Źródło	Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
EMA 2018	Niewydolność nerek	2 (0,3)	681	3 (0,4)	685	0,67 (0,11; 4,02)	-0,001 (-0,008; 0,005)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne									
EMA 2018	Podwyższenie aktywności wątrobowych**	11 (1,6)	681	1 (0,1)	685	11,23 (1,45; 87,22)	0,01 (0,005; 0,02)	100 (50; 200)	TAK
	Podwyższenie aktywności AIAT**	8 (1,2)		0 (0,0)		7,51 (1,87; 30,14)	0,01 (0,003; 0,02)	100 (50; 333)	TAK
	Podwyższone parametry w badaniach dot. czynności wątroby**	4 (0,6)		2 (0,3)		2,02 (0,37; 11,05)	0,00 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	Podwyższenie aktywności transaminaz > 3 x GGN i bilirubiny > 2 x GGN	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
*zdarzenia niepożądane spełniające kryteria co najmniej jednego z pięciu standardowych zapytań MedDRA (SMQ): (1) zdarzenia niepożądane związane z cholestazą i żółtaczką wątrobową; (2) niewydolność wątroby, zwłóknienie, marskość lub inne schorzenia związane z uszkodzeniem wątroby; (3) nieinfekcyjne zapalenie wątroby; (4) badania diagnostyczne związane z czynnością wątroby oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe; (5) zaburzenia procesu krzepnięcia związane z wątrobą oraz zaburzenia krwawienia **zdarzenia niepożądane szczególnie zainteresowania									

### Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane odnotowano u większości chorych, zarówno w grupie badanej (85,3%), jak i kontrolnej (82,3%). Wszystkie odnotowane zdarzenia niepożądane wystąpiły podczas badania. Istotnym jest, że nasilenie zdarzeń w większości przypadków określono jako „inne niż ciężkie” (u 83,6% chorych w grupie TOL+BSC i u 81,2% chorych w grupie PLC+BSC). Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia oraz zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie.

Chorzy stosujący TOL częściej przerywali terapię z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż chorzy w grupie kontrolnej (9,5% vs 2,2%). Leczenie przerwało 2,1% chorych w grupie TOL+BSC ze względu na zdarzenia niepożądane związane z utratą wody, a w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił 0,1%. Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami wątroby stanowiły przyczynę zaprzestania stosowania leku w 1,6% przypadków w grupie badanej i 0,1% w grupie kontrolnej. Różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie (na korzyść grupy kontrolnej).

Wśród zdarzeń niepożądanych, które istotnie statystycznie częściej odnotowywano w grupie TOL+BSC niż w grupie PLC+BSC występowały zdarzenia związane z zaburzeniami wątroby (odpowiednio 10,9% vs 5,3%). W grupie chorych leczonych TOL+BSC pragnienie występowało u 4,0% chorych, a w grupie PLC+BSC u 1,9% chorych, natomiast nadmierne pragnienie występowało odpowiednio u 1,8% i 0,4% chorych. Odnotowano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami na niekorzyść interwencji badanej. Istotnie statystycznie częściej u chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej występowała również biegunka (6,9% vs 3,4%), wielomocz (5,3% vs 1,6%), nokturia (4,7% vs 1,8%) oraz zmęczenie (6,8% vs 3,5%). Podwyższona aktywność AIAT występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (3,7% chorych) niż w grupie kontrolnej (1,3% chorych). Znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej występowała również podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (odpowiednio 2,5% vs 0,4%) oraz zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi (1% vs 0%).

Wśród pozostałych zdarzeń niepożądanych najczęściej występował ból nerki (16,6% chorych w grupie TOL+BSC vs 19,0% chorych w grupie PLC+BSC), nadciśnienie (odpowiednio 10,7% i 11,5% w grupie badanej i kontrolnej) oraz wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (10,6% vs 12,3%). Pomimo numerycznej przewagi w grupie badanej, różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Pozostałe zdarzenia niepożądane wystąpiły u mniej niż 10% chorych, a między grupami nie odnotowano statystycznie znamienych różnic.

W okresie obserwacji nie odnotowano przypadków jaskry w żadnej z grup. Natomiast nowotwory skóry występowały częściej w grupie kontrolnej niż badanej, jednakże liczba przypadków była niewielka (dane nie zostały przedstawione w odnalezionych dokumentach).

Tabela 51. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu REPRIZE (obserwacja: 12 mies.)

Źródło	Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
EMA 2018	ZN ogółem	581 (85,3)	681	564 (82,3)	685	1,25 (0,93; 1,66)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
Torres 2017	ZN powstałe w czasie leczenia ogółem	581 (85,3)		564 (82,3)		1,25 (0,93; 1,66)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
EMA 2018	ZN inne niż ciężkie powstałe w czasie leczenia	569 (83,6)		556 (81,2)		1,18 (0,89; 1,56)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
	ZN o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w czasie leczenia	70 (10,3)		50 (7,3)		1,45 (1,00; 2,13)	0,03 (-0,0002; 0,06)	n/d	NIE
Torres 2017	ZN prowadzące do przerwania udziału w badaniu ogółem	65 (9,5)		15 (2,2)		4,71 (2,66; 8,35)	0,07 (0,05; 0,10)	14 (10; 20)	TAK
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
Torres 2017	Obrzęk obwodowy	30 (4,4)	681	45 (6,6)	685	0,66 (0,41; 1,05)	-0,02 (-0,05; 0,003)	n/d	NIE
	Pragnienie	27 (4,0)		13 (1,9)		2,13 (1,09; 4,17)	0,02 (0,003; 0,04)	50 (25; 333)	TAK
	Nadmierne pragnienie	12 (1,8)		3 (0,4)		4,08 (1,15; 14,51)	0,01 (0,002; 0,02)	100 (50; 500)	TAK
Zaburzenia układu nerwowego									
Torres 2017	Ból głowy	55 (8,1)	681	59 (8,6)	685	0,93 (0,64; 1,37)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia oka									
EMA 2018	Jaskra***	0 (0,0)	681	0 (0,0)	685	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe									
Torres 2017	Nadciśnienie	73 (10,7)	681	79 (11,5)	685	0,92 (0,66; 1,29)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
Torres 2017	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	72 (10,6)	681	84 (12,3)	685	0,85 (0,61; 1,18)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	59 (8,7)	681	58 (8,5)	685	1,03 (0,70; 1,50)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
Torres 2017	Biegunka	47 (6,9)	681	23 (3,4)	685	2,13 (1,28; 3,56)	0,04 (0,01; 0,06)	25 (16; 100)	TAK
	Suchość w ustach	13 (1,9)		6 (0,9)		2,20 (0,83; 5,83)	0,01 (-0,002; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
Torres 2017	ZN związane z zaburzeniami wątroby (SMQ)*, ***	74 (10,9)	681	36 (5,3)	685	2,20 (1,45; 3,32)	0,06 (0,03; 0,08)	16 (12; 33)	TAK
	ZN związane z zaburzeniami wątroby (SMQ)* prowadzące do przerwania udziału w badaniu	11 (1,6)		1 (0,1)		11,23 (1,45; 87,22)	0,01 (0,005; 0,02)	100 (50; 200)	TAK
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
Torres 2017	Ból pleców	34 (5,0)	681	41 (6,0)	685	0,83 (0,52; 1,32)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
EMA 2018	Dna moczanowa***	12 (1,8)		5 (0,7)		2,44 (0,85; 6,96)	0,01 (-0,001; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
Torres 2017	Ból nerki	113 (16,6)	681	130 (19,0)	685	0,85 (0,64; 1,12)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
	Zakażenie dróg moczowych	39 (5,7)		55 (8,0)		0,70 (0,46; 1,06)	-0,02 (-0,05; 0,004)	n/d	NIE
	Krwimocz	37 (5,4)		35 (5,1)		1,07 (0,66; 1,72)	0,003 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Wielomocz	36 (5,3)		11 (1,6)		3,42 (1,73; 6,78)	0,04 (0,02; 0,06)	25 (16; 50)	TAK
	Nokturia	32 (4,7)		12 (1,8)		2,77 (1,41; 5,42)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK
	ZN związane z utratą wody** prowadzące do przerwania udziału w badaniu	14 (2,1)		1 (0,1)		14,36 (1,88; 109,48)	0,02 (0,01; 0,03)	50 (33; 100)	TAK
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
Torres 2017	Zmęczenie	46 (6,8)	681	24 (3,5)	685	2,00 (1,20; 3,31)	0,03 (0,01; 0,06)	33 (16; 100)	TAK

Źródło	Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Badania diagnostyczne									
Torres 2017	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	46 (6,8)	681	46 (6,7)	685	1,01 (0,66; 1,54)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
EMA 2018	Podwyższona aktywność AIAT***	25 (3,7)		9 (1,3)		2,86 (1,33; 6,18)	0,02 (0,01; 0,04)	50 (25; 100)	TAK
	Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych***	17 (2,5)		3 (0,4)		5,82 (1,70; 19,95)	0,02 (0,01; 0,03)	50 (33; 100)	TAK
	Podwyższona aktywność AspAT***	15 (2,2)		11 (1,6)		1,38 (0,63; 3,03)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Podwyższona aktywność transaminaz***	10 (1,5)		5 (0,7)		2,03 (0,69; 5,96)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
	Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi***	7 (1,0)		0 (0,0)		7,50 (1,70; 33,10)	0,01 (0,002; 0,02)	100 (50; 500)	TAK

\*zdarzenia niepożądane spełniające kryteria co najmniej jednego z pięciu standardowych zapytań MedDRA: (1) zdarzenia niepożądane związane z cholestazą i żółtaczką wątrobową; (2) niewydolność wątroby, zwłóknienie, marskość lub inne schorzenia związane z uszkodzeniem wątroby; (3) nieinfekcyjne zapalenie wątroby; (4) badania diagnostyczne związane z czynnością wątroby oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe; (5) zaburzenia procesu krzepnięcia związane z wątrobą oraz zaburzenia krwawienia

\*\*w tym: wielomocz, nokturia, pragnienie, suchość w ustach oraz nadmierne pragnienie

\*\*\*zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

### Parametry laboratoryjne

U chorych w grupie TOL+BSC istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC+BSC występowało zwiększenie aktywności AIAT powyżej 3 x GGN (odpowiednio 5,6% vs 1,2%), podwyższenie aktywności AIAT powyżej 5 x GGN (odpowiednio 3,4% vs 0,7%) oraz podwyższenie aktywności AspAT powyżej 3 x GGN (odpowiednio 3,5% vs 0,9%).

Natomiast u chorych w grupie kontrolnej częściej niż w grupie badanej występowało zwiększone stężenie azotu moczowego we krwi (odpowiednio 31,8% vs 23,9%), zwiększone stężenie kreatyniny (odpowiednio 18,8% vs 6,8%) oraz zmniejszone stężenie sodu (odpowiednio 2,6% vs 1,2%). Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej.

W przypadku pozostałych rozpatrywanych w badaniu nieprawidłowości w wynikach parametrów laboratoryjnych nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

**Tabela 52. Częstość występowania potencjalnie istotnych klinicznie nieprawidłowości w wynikach parametrów laboratoryjnych w badaniu REPRIS (obserwacja: 12 mies.), na podstawie Torres 2017**

Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Podwyższone stężenie azotu moczowego we krwi >22 [mg/dl]	163 (23,9)	681	218 (31,8)	685	0,67 (0,53; 0,86)	-0,08 (-0,13; -0,03)	NNT=13 (8; 34)	TAK
Podwyższone stężenie kreatyniny >1,33 wartości przed randomizacją [mg/dl]	46 (6,8)		129 (18,8)		0,31 (0,22; 0,45)	-0,12 (-0,16; -0,09)	NNT=9 (7; 12)	TAK
Podwyższona aktywność AIAT >3 x GGN [j./l]**^	38 (5,6)**		8 (1,2)		5,00 (2,32; 10,80)	0,04 (0,03; 0,06)	NNH=25 (16; 33)	TAK
Podwyższona aktywność AspAT >3 x GGN [j./l]	24 (3,5)		6 (0,9)		4,13 (1,68; 10,18)	0,03 (0,01; 0,04)	NNH=33 (25; 100)	TAK
Podwyższona aktywność AIAT >5 x GGN [j./l]	23 (3,4)		5 (0,7)		4,75 (1,80; 12,58)	0,03 (0,01; 0,04)	NNH=33 (25; 100)	TAK
Podwyższone stężenie glukozy ≥115 [mg/dl]	22 (3,2)		18 (2,6)		1,24 (0,66; 2,33)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Podwyższone stężenie potasu >GGN [mEq/l]	16 (2,3)		7 (1,0)		2,33 (0,95; 5,70)	0,01 (-0,0004; 0,03)	n/d	NIE
Obniżone stężenie sodu ≤135 [mEq/l]	8 (1,2)		18 (2,6)		0,44 (0,19; 1,02)	-0,01 (-0,03; -0,0001)	NNT=100 (34; 10 000)	TAK
Podwyższona aktywność AIAT >10 x GGN [j./l]	8 (1,2)		4 (0,6)		2,02 (0,61; 6,75)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
Obniżone stężenie glukozy ≤65 [mg/dl]	4 (0,6)		5 (0,7)		0,80 (0,21; 3,01)	-0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Punkt końcowy	TOL+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Podwyższone stężenie sodu $\geq 146$ [mEq/l]	4 (0,6)		0 (0,0)		7,47 (1,05; 53,11)	0,01 (-0,0005; 0,01)	n/d	NIE
Obniżone stężenie potasu <DGN [mEq/l]	2 (0,3)		1 (0,1)		2,01 (0,18; 22,27)	0,00 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
Podwyższone stężenie bilirubiny $>2 \times$ GGN [ $\mu\text{mol/l}$ ]	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE

\*we wszystkich przypadkach podwyższona aktywność enzymów wątrobowych powracała do normy po przerwaniu lub zakończeniu leczenia. Nie odnotowano przypadków trwałych powikłań, a także u żadnego z chorych nie wystąpiło jednoczesne podwyższenie stężenia bilirubiny  $>2 \times$  GGN

\*\*u 29 chorych w grupie TOL+BSC, którzy zaprzestali stosowania interwencji badanej z powodu wystąpienia potencjalnie istotnego klinicznie podwyższenia AIAT ( $>3 \times$  GGN) wartości parametru wróciły do normy. U 9 chorych, którzy nie przegrali leczenia po wystąpieniu tej nieprawidłowości, wartości parametru również wróciły do normy z wyjątkiem 1 chorego – u tego chorego wystąpiły 4 ciężkie zdarzenia niepożądane związane z podwyższonymi parametrami w badaniach dot. czynności wątroby, w wyniku czego chory przerwał leczenie tolwaptanem, po przerwaniu leczenia zdarzenia ustąpiły

<sup>^</sup> wg autorów badania HR (95% CI) ryzyko wystąpienia pierwszego podwyższenia aktywności AIAT  $>3 \times$  GGN wynosiło 4,91 (2,29; 10,53). Według autorów badania podwyższenie aktywności AIAT zaczęto obserwować w ok. 2-3 mies. od rozpoczęcia przyjmowania zaplanowanego leczenia i utrzymywało się ono przez 12 mies. czasu trwania badania. Uznano, że u 11 chorych podwyższenie tego parametru  $>3 \times$  GGN było prawdopodobnie związane z TOL. Dodatkowo stwierdzono, że 2 zdarzenia podwyższenia aktywności AIAT  $<3 \times$  GGN również były prawdopodobnie związane z interwencją badaną

### Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa tolwaptanu została wykonana przez wnioskodawcę na podstawie dokumentów: dokumentu EMA z 2019 r. podsumowującego plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Jinarc [EMA RMP 2019], Charakterystyki Produktu Leczniczego Jinarc [ChPL Jinarc], dokumentu odnalezionego na stronie FDA [FDA 2020], danych z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków [ADRReports 2020] oraz danych ze strony internetowej WHO UMC [WHO UMC 2020].

Szczegóły tej oceny zamieszczono w rozdziale 3.19 AKL wnioskodawcy.

### Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wnioskodawca przeprowadził również ocenę stosunku korzyści do ryzyka na podstawie danych z dokumentu EMA 2018 i dokumentu EMA 2015 [redacted]. Szczegółowe wyniki zamieszczono w rozdziale 3.18 AKL wnioskodawcy.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli badania:

- Xie X, Cai Q, Guo XY, Bai DH, Sheng HZ, Wang BK, Yan K, Lu AM, Wang XR. Effectiveness of Tolvaptan in the Treatment for Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Meta-analysis. Comb Chem High Throughput Screen. 2020;23(1):6-16.
- Anderegg MA, Dhayat NA, Sommer G, Semmo M, Huynh-Do U, Vogt B, Fuster DG. Quality of Life in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients Treated With Tolvaptan. Kidney Med. 2020 Feb 26;2(2):162-171.

Wnioskodawca uwzględnił powyższe publikacje w ramach uzupełnienia analizy klinicznej.

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Na stronie EMA, URPL i FDA<sup>11</sup> nie odnaleziono komunikatów/ostrzeżeń dotyczących stosowania technologii wnioskowanej w rozpatrywanej populacji docelowej (spełniających kryteria włączenia do analizy).

<sup>11</sup> Na stronie FDA w 2017 roku wydano komunikat dla leku Samsca (tolwaptan), ale lek ten zarejestrowany jest w leczeniu hiponatremii [FDA 2018]. W komunikacie tym wskazano, że lek ten nie powinien być stosowany dłużej niż przez 30 dni i nie powinien być stosowany u



**Podsumowania informacji zawartych w ChPL Jinarc:**

Działania niepożądane występujące bardzo często (tj.  $\geq 1/10$ ): polidypsja (wzmoczone pragnienie), ból głowy, zawroty głowy, biegunka, suchość w jamie ustnej, nykturia, częstomocz, wielomocz, zmęczenie oraz pragnienie

*Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*Idiosynkratyczne toksyczne działanie na wątrobę

Tolwaptan związany jest z idiosynkratycznym zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej (AIAT i AspAT) we krwi, którym w rzadkich przypadkach towarzyszy zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej (TB). Po wprowadzeniu do obrotu, podczas stosowania tolwaptanu w leczeniu ADPKD zgłoszono ostrą niewydolność wątroby wymagającą przeszczepienia wątroby. W badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo obejmującym pacjentów z ADPKD, uszkodzenia komórek wątroby (określane jako zwiększenie aktywności AIAT  $>3 \times$  GGN) zaczęły ujawniać się 3 do 14 miesięcy po rozpoczęciu leczenia; takie zwiększenie aktywności było przemijające, a aktywność AIAT powracała do wartości  $<3 \times$  GGN w ciągu 1 do 4 miesięcy. Chociaż te jednoczesne wzrosty aktywności były przemijające po szybkim przerwaniu leczenia tolwaptanem, wskazują jednak na możliwość poważnego uszkodzenia wątroby. Podobne zmiany obserwowane podczas stosowania innych produktów leczniczych związane są z ryzykiem nieodwracalnego i zagrażającego życiu uszkodzenia wątroby.

Lekarze przepisujący ten produkt muszą w pełni stosować się do wymaganych środków ostrożności wymienionych w Rozdziale 4.4. ChPL Jinarc (m. in.: wykonywanie badań krwi, w celu oznaczenia aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny oraz jednoczesna obserwacja w kierunku objawów mogących wskazywać na uszkodzenie wątroby takich jak zmęczenie, jadłowstręt, nudności, dyskomfort w prawym górnym kwadrancie jamy brzusznej, wymioty, gorączka, wysypka, świąd, ciemny kolor moczu lub żółtaczka).

Dostęp do wody

Tolwaptan może spowodować działania niepożądane związane z utratą wody, takie jak pragnienie, wielomocz, nykturia i częstomocz (patrz punkt 4.8). W związku z tym pacjenci muszą mieć dostęp do wody (lub innych napojów zawierających wodę) i być w stanie pić wystarczające ilości tych napojów (patrz punkt 4.2). Należy poinformować pacjentów, aby pili wodę lub inne napoje zawierające wodę przy pierwszych oznakach pragnienia, aby uniknąć nadmiernego pragnienia i odwodnienia. Ponadto pacjent musi wypić od 1 do 2 szklanek płynu przed pójściem spać, niezależnie od odczuwanego pragnienia, i uzupełniać płyny w ciągu nocy po każdym epizodzie nykturii.

Odwodnienie

U pacjentów przyjmujących tolwaptan należy monitorować objętość wewnątrznaczyniową, gdyż leczenie tolwaptanem może prowadzić do ciężkiego odwodnienia stanowiącego czynnik ryzyka upośledzenia czynności nerek. Zaleca się uważne monitorowanie masy ciała. Postępujące zmniejszanie się masy ciała może być wczesną oznaką postępującego odwodnienia. W razie stwierdzenia odwodnienia należy podjąć odpowiednie działania, które mogą obejmować konieczność przerwania leczenia tolwaptanem lub zmniejszenia jego dawki i zwiększenie podaży płynów. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z chorobami upośledzającymi prawidłowe pobieranie płynów lub zwiększającymi ryzyko utraty wody, np. w razie wymiotów lub biegunki.

Utrudnienie odpływu moczu

Należy zapewnić odpływ moczu. U pacjentów z częściowym utrudnieniem odpływu moczu, na przykład z przerostem gruczołu krokowego lub zaburzeniami mikcji, istnieje większe ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu.

Równowaga wodno-elektrolitowa

U wszystkich pacjentów należy monitorować zawartość wody i elektrolitów. Podawanie tolwaptanu powoduje obfite wydalenie wody z moczem i może spowodować odwodnienie oraz zwiększenie stężenia sodu w surowicy (patrz punkt 4.8); jest przeciwwskazane u pacjentów z hipernatremią (patrz punkt 4.3). W związku z tym przed i po rozpoczęciu leczenia tolwaptanem należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy i zawartość elektrolitów, oraz obserwować pacjenta w kierunku objawów zaburzeń elektrolitowych (np. zawroty głowy, omdlenie, kołatanie serca, splątanie, osłabienie, niepewny chód, wygórowanie odruchów, napady padaczkowe, śpiączka) w celu

---

chorych z chorobą wątroby, ponieważ może spowodować uszkodzenie wątroby, potencjalnie wymagające przeszczepu wątroby lub prowadzące do zgonu. W ostatnich dużych badaniach klinicznych oceniających produkt leczniczy Samsca u chorych z autosomalną dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielawatego nerek obserwowano zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby [FDA 2017]

monitorowania ewentualnego odwodnienia. Podczas długotrwałego leczenia zawartość elektrolitów należy oznaczać co najmniej co trzy miesiące.

#### Nieprawidłowe stężenie sodu w surowicy

Przed rozpoczęciem leczenia tolwaptanem należy skorygować nieprawidłowe stężenie sodu w surowicy (hiponatremia lub hipernatremia).

#### Reakcja anafilaktyczna

W okresie po dopuszczeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano wystąpienie reakcji anafilaktycznej (w tym wstrząsu anafilaktycznego i uogólnionej wysypki) po podaniu tolwaptanu. Tego typu reakcje zdarzały się po pierwszym podaniu tolwaptanu. W trakcie leczenia pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją. Pacjentom, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na benzoazepiny lub pochodne benzoazepiny (np. benazepryl, koniwaptan, mesylan fenoldopamu lub mirtazapinę), może zagrazać ryzyko reakcji nadwrażliwości na tolwaptan (patrz punkt 4.3). W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać podawanie tolwaptanu i wdrożyć odpowiednie leczenie. Ponieważ nadwrażliwość stanowi przeciwwskazanie (patrz punkt 4.3) nie wolno nigdy wznowiać leczenia po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej.

#### Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą z podwyższonym stężeniem glukozy (np. ponad 300 mg/dl) może wystąpić pseudohiponatremia. Taki stan należy wykluczyć przed i podczas leczenia tolwaptanem. Tolwaptan może powodować hiperglikemię (patrz punkt 4.8). W związku z tym należy zachować ostrożność podczas leczenia tolwaptanem pacjentów z cukrzycą. W szczególności dotyczy to pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2.

#### Zwiększenie stężenia kwasu moczowego

Znanym efektem działania tolwaptanu jest zmniejszone wydalanie kwasu moczowego przez nerki. W badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo obejmującym pacjentów z ADPKD, potencjalnie klinicznie istotne zwiększenie stężenia kwasu moczowego (ponad 10 mg/dl) stwierdzano częściej u pacjentów otrzymujących tolwaptan (6,2%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (1,7%). Działania niepożądane w postaci dny moczanowej zgłaszano częściej u pacjentów otrzymujących tolwaptan (28/961; 2,9%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (7/483; 1,4%). Ponadto w badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, zaobserwowano zwiększone zużycie allopurynolu i innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu dny moczanowej. Wpływ na stężenie kwasu moczowego w surowicy przypisuje się odwracalnym zmianom hemodynamicznym w obrębie nerek występującym w reakcji na wpływ tolwaptanu na osmolalność moczu; działanie takie może być znaczące klinicznie. Jednakże przypadki zwiększenia stężenia kwasu moczowego i/lub dny moczanowej obserwowane w badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo nie były poważne i nie prowadziły do przerwania leczenia. Należy oznaczyć stężenie kwasu moczowego przed rozpoczęciem leczenia produktem Jinarc oraz podczas leczenia, gdy będzie to wskazane w oparciu o obserwowane objawy.

#### Wpływ tolwaptanu na szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR)

W badaniach obejmujących pacjentów z ADPKD zaobserwowano przemijające zmniejszenie GFR na początku leczenia tolwaptanem.

#### Przewlekła choroba nerek

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jinarc w późnym 4. stadium PChN (eGFR < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ani w 5. stadium. Należy przerwać leczenie tolwaptanem, jeśli nastąpi progresja niewydolności nerek do 5. stadium PChN.

#### Laktoza

Produkt Jinarc zawiera laktozę jako substancję pomocniczą. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## 4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej wnioskodawca odnalazł 6 przeglądów systematycznych (*Xie 2020, Blair 2019, Blair 2015, Bolognino 2015, Santoro 2015, Baur 2014*) spełniających kryterium włączenia. Wnioski autorów włączonych przeglądów systematycznych dotyczące interwencji badanej były spójne – stosowanie tolwaptanu korzystnie wpływa m.in. na spowolnienie zwiększania TKV i pogorszenia czynności nerek.

Lek ten wpływa także korzystnie na zmniejszenie nasilenia bólu nerek.. Żaden z przeglądów nie był jednak ukierunkowany na analizę skuteczności leczenia w rozpatrywanej populacji docelowej – chorych na ADPKD w 2. i 3. stadium PChN z szybkim postępowaniem choroby. Ponadto żaden ze wskazanych powyżej przeglądów systematycznych nie obejmuje badań opublikowanych później niż w styczniu 2019 roku, w związku z czym przeglądy te mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji.

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych przeglądów systematycznych.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 53. Podsumowanie charakterystyki przeglądów systematycznych odnalezionych przez wnioskodawcę.**

Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ Klasyfikacja AOTMiT	Wyniki i wnioski
<b>Xie 2020</b>	
Cook: 4/5 (brak oceny krytycznej włączonych badań) Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość AOTMiT: IA	Do przeglądu włączono m.in. badanie <i>TEMPO 3:4</i> . Metaanaliza efektów losowych i analiza efektów stałych w podgrupach wskazują na przewagę tolwaptanu w rocznym tempie zmian TKV na każdym etapie PChN (MD: -3,32, 95% CI: -4,57; -2,07, I <sup>2</sup> : 70% ) (MD: -2,59, 95% CI: -3,16; -2,03, I <sup>2</sup> : 31%). W dwóch badaniach odnotowano ból nerek (OR: 0,57, 95% CI: 0,46; 0,71), w grupie tolwaptanu odsetek chorych z bólem nerek był niższy niż w grupie placebo. W okresie obserwacji nie zaobserwowano istotnej różnicy między tolwaptanem a placebo w albuminurii i objętości moczu w ciągu doby. Tolwaptan znacząco obniżył osmolalność moczu, co potwierdza związek między sygnalizacją receptora wazopresyny V2 a progresją ADPKD. Częstość pogorszenia nadciśnienia i bólu nerek była znacznie niższa w grupie TOL w porównaniu z grupą PLC. Wyniki metaanalizy wykazały nasilenie incydentów wątrobowych lub pewne komplikacje leczenia ADPKD. Dawki leków są dodatnio związane z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, zwłaszcza pragnieniem, częstomoczem i bólem nerek. Duże, podzielone dzienne dawki TOL mogą zwiększać ryzyko hepatotoksyczności, w której on pośredniczy. W oparciu o dane z włączonych do analizy z badań RCT, tolwaptan ma znaczącą przewagę nad innymi terapiami w leczeniu ADPKD pod względem wyników klinicznych. Należy wziąć pod uwagę zdarzenia niepożądane w czasie terapii, ponieważ mogą one prowadzić do pewnych ostrych powikłań i urazów. Jednakże TOL jest nadal ważną opcją terapeutyczną dla chorych z ADPKD.
<b>Blair 2019</b>	
Cook: 4/5 (brak oceny krytycznej włączonych badań) Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość AOTMiT: IB	Do przeglądu włączono m.in. badania <i>TEMPO 3:4</i> , <i>TEMPO 4:4</i> i <i>REPRISE</i> . Wyniki badania III fazy, <i>TEMPO 3:4</i> , wskazują, że trzyletnia terapia tolwaptanem spowalnia wzrost TKV oraz pogorszenie funkcji nerek w porównaniu do placebo. Korzyści ze stosowania interwencji odnotowano także względem złożonego drugorzędowego punktu końcowego – progresji klinicznej ocenianej przez badacza. Pomimo że w badaniu <i>TEMPO 4:4</i> , będącym przedłużeniem badania <i>TEMPO 3:4</i> , nie odnotowano utrzymywania się wpływu TOL na TKV po dłuższym czasie obserwacji, efekt tolwaptanu na spowolnienie pogorszenia funkcji nerek utrzymywał się przez kolejne dwa lata. W badaniu III fazy tj. <i>REPRISE</i> potwierdzono skuteczność stosowania TOL u chorych na ADPKD w późniejszych stadiach zaawansowania PChN. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych była spójna z aktywnością farmakologiczną TOL. W badaniach <i>TEMPO</i> terapia TOL była związana ze specyficzną hepatotoksycznością, odwracalną po zaprzestaniu stosowania interwencji. Pomimo że stosowanie TOL wymaga ostrożnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, według obecnie dostępnych danych sugeruje się, że TOL stanowi wartościową opcję terapeutyczną w spowalnianiu progresji ADPKD u chorych, u których występuje ryzyko szybkiego postępu choroby.
<b>Blair 2015</b>	
Cook: 4/5 (brak oceny krytycznej włączonych badań) Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość AOTMiT: IB	Do przeglądu włączono m.in. badanie <i>TEMPO 3:4</i> . Wyniki badania III fazy <i>TEMPO 3:4</i> przeprowadzonego z udziałem dorosłych chorych na ADPKD wskazują, że TOL wpływa na istotne zmniejszenie wzrostu TKV i opóźnienie pogorszenia się funkcji nerek względem grupy otrzymującej PLC. Stosowanie tolwaptanu powodowało również istotne zmniejszenie względem placebo występowania złożonego drugorzędowego punktu końcowego, tj. wystąpienia klinicznej progresji ocenionej przez badacza – ten punkt końcowy jest silnie związany ze zmniejszaniem ryzyka pogorszenia funkcji nerek oraz bólu nerki. Według autorów przeglądów, wiele z najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie badanej była związana z utratą wody (np. wzmożone pragnienie). Stosowanie TOL wiązało się również ze specyficznym wzrostem stężenia enzymów wątrobowych, odwracalnym po przerwaniu leczenia. Pomimo że stosowanie TOL wymaga ostrożnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, według obecnie dostępnych danych sugeruje się, że tolwaptan stanowi nową obiecującą opcję terapeutyczną u chorych na ADPKD.
<b>Bolignano 2015</b>	
Cook: 4/5 (brak oceny krytycznej włączonych badań) Skala AMSTAR 2: niska jakość przeglądu AOTMiT: IA	Do przeglądu włączono łącznie 30 badań, w tym badanie <i>TEMPO 3:4</i> . Na podstawie metaanalizy dwóch badań stwierdzono, że antagoniści receptora V2 powodują zwiększenie pragnienia i suchość w ustach. Ponadto na podstawie wyników z badania <i>TEMPO 3:4</i> wykazano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych podczas stosowania TOL.

Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ Klasyfikacja AOTMiT	Wyniki i wnioski
	Stosowanie antagonistów receptora V2 skutkowało widoczną korzyścią w zakresie czynności i objętości nerek. Autorzy przeglądu twierdzą, że nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków odnośnie korzystnego wpływu antagonistów receptora V2 na rozwój schyłkowej niewydolności nerek tylko na podstawie jednego badania ( <i>TEMPO 3:4</i> ).
<b>Santoro 2015</b>	
Cook: 4/5 Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu AOTMiT: IB	Kryteria włączenia do przeglądu spełniało 25 badań, przy czym 16 z nich było zakończonych. Do przeglądu włączono m.in. badanie <i>TEMPO 3:4</i> . Autorzy przeglądu stwierdzili, że TOL stanowi najbardziej obiecującą terapię w leczeniu ADPKD o postępującym charakterze. Najważniejsze ustalenia dotyczące skuteczności TOL odnoszą się do wyników badania <i>TEMPO 3:4</i> , w którym wykazano wpływ TOL na zmniejszenie wskaźnika wzrostu wartości TKV oraz spowolnienie spadku eGFR. Korzyści wynikające ze stosowania TOL nie są pozbawione ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (np. wielomocz, pragnienia, nadmiernej diurezy w nocy). Niektórzy chorzy wykazywali podwyższony poziom kwasu moczowego, sodu i enzymów wątrobowych w surowicy krwi, dlatego odpowiednio monitorowanie tych parametrów biochemicznych u chorych na ADPKD otrzymujących TOL jest obowiązkowe.
<b>Baur 2014</b>	
Cook: 4/5 (nie przedstawiono kryteriów włączenia i wyłączenia badań) Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość AOTMiT: IB	Do przeglądu włączono m.in. badanie <i>TEMPO 3:4</i> . Na podstawie badań farmakologicznych, przedklinicznych, a także badań klinicznych II i III fazy wykazano, że TOL stanowi skuteczną opcję terapeutyczną zasadniczo ukierunkowaną na patomechanizm rozwoju ADPKD. Stosowanie TOL opóźnia zwiększanie TKV, opóźnia pogorszenie funkcji nerek oraz zmniejsza ból nerek. Stosowanie TOL wiąże się z wystąpieniem istotnie częściej zdarzeń niepożądanych związanych z utratą wody (np. nadmiernej nocnej diurezy) oraz wzrostem stężenia aminotransferaz z jednoczesnym wzrostem ryzyka rozwoju ostrej niewydolności wątroby. Autorzy przeglądu zwracają uwagę, że odpowiednia selekcja chorych do leczenia TOL jest kluczowa w celu optymalizacji długoterminowych korzyści terapii i minimalizacji ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz czynników ryzyka hepatotoksyczności. Tolwaptan jest pierwszą interwencją farmakoterapeutyczną, której stosowanie wiąże się z istotnymi korzyściami w leczeniu ADPKD. Autorzy podkreślają jednak, że kluczowym jest, aby lekarze oraz organy regulacyjne z ostrożnością oceniały stosunek korzyści do ryzyka związanym ze stosowaniem TOL.





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. Długość jednego cyklu wynosi 1 rok.

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.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów w zakresie wieku, płci (% kobiet), eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) oraz TKV (ml) przyjęto na podstawie badania TEMPO 3:4.

W tabeli poniżej przedstawiono bazową charakterystykę chorych w analizie podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 54. Bazowa charakterystyka chorych - badanie TEMPO 3:4

Parametr	Średnia	Błąd standardowy	Rozkład
Analiza podstawowa – TEMPO 3:4 Podgrupa chorych w 2-3b. stadium PChN			
Wiek (lata)	40,51	0,19	Normalny
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

### Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa tolwaptanu względem BSC jest badanie TEMPO 3:4.

Dla pozostałych interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dane odnalezione w wyniku przeglądu literatury lub na podstawie przeprowadzonej ankiety wśród ekspertów klinicznych.

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie wybranych parametrów dotyczących skuteczności ocenianej technologii.

Tabela 55. Procentowa zmiana TKV w stosunku do wartości bazowej.

ROK	Średnia	Błąd standardowy	Rozkład	Źródło
1	5,05	0,44	Normalny	Badanie TEMPO 3:4 (publ kacja Torres 2012)
2	11,49	0,55		
3	18,85	0,84		

Tabela 56. Roczna zmiana w wartości eGFR wykorzystana w analizie podstawowej.

Pomiar eGFR	TOL		BSC		Rozkład	Źródło
	Średnia	Błąd standardowy	Średnia	Błąd standardowy		
Analiza podstawowa – TEMPO 3:4 Podgrupa chorych w 2.-3. Stadium PChN						
1/SC	-3,008	0,320	-4,643	0,638	Normalny	Badanie TEMPO 3:4

Tabela 57. Wpływ leczenia TOL na zmianę bazowej wartości eGFR wykorzystany w analizie podstawowej wnioskodawcy.

Parametr modelu	Efekt leczenia		Rozkład
	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			
*Błąd standardowy oszacowany na podstawie 95% przedziału ufności			

Tabela 58. Wskaźnik przerwania leczenia oraz współczynniki korygujące koszty leczenia.

Rok	Dyskontynuacja		Współczynnik korygujący		Rozkład	Źródło
	Średnia (%)	Błąd standardowy (%)	Średnia (%)	Błąd standardowy (%)		
1	15,3	1,2			Beta	Badanie TEMPO 3:4
2	6,5	0,9				
3	2,9	0,6				
4+	0,5	0,2				

Tabela 59. Dane wejściowe - schyłkowa niewydolność nerek.

Parametr	Średnia	Błąd standardowy	Rozkład	Źródło
Leczenie schyłkowej niewydolności nerek				
Poziom eGFR poniżej którego rozpoczyna się schyłkowa niewydolność nerek	15,0	-	-	Wytyczne KDIGO
Odsetek chorych decydujących się na leczenie zachowawcze			Beta	
Odsetek chorych decydujących się na leczenie zachowawcze po niepowodzeniu przeszczepu				
Odsetek chorych hemodializowanych	0,945	0,189		
Odsetek chorych dializowanych otrzewnowo	0,055	0,011		
Dostęp naczyniowy				
Odsetek chorych dializowanych z dostępem naczyniowym w formie przetoki	0,710	0,142	Beta	Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek
Odsetek chorych dializowanych z dostępem naczyniowym w formie protezy naczyniowej				
Odsetek chorych dializowanych z dostępem naczyniowym w formie cewn ka tunelowanego				
Odsetek chorych dializowanych z dostępem naczyniowym w formie cewn ka nietunelizowany				
Powikłania związane z dializoterapią				
Roczne prawdopodobieństwo powikłań związanych z hemodializą			Beta	
Roczne prawdopodobieństwo powikłań związanych z dializą otrzewnową				
Prawdopodobieństwo zgonu w wyniku powikłań związanych z hemodializą	0,000	0,000		
Prawdopodobieństwo zgonu w wyniku powikłań związanych z dializą otrzewnową				
Przeszczep nerki				
Odsetek narządów od żywego dawcy	0,043	n/d	n/d	Dane Poltransplant 2018
Maksymalna liczba przeszczepów u jednego chorego				
Maksymalny wiek kwalifikujący chorego do przeszczepu	105	-	-	Założenie wnioskodawcy
Prawdopodobieństwo przeszczepu nerki (pierwszy i kolejne przeszczepy)				
Wiek > 18 r. ż.	0,054	n/d	n/d	Dane Poltransplant 2017, Dębska-Ślizień 2018

### Uwzględnione koszty

W modelu zostały uwzględnione następujące koszty:

- terapii tolwaptanem;
- monitorowania;
- wizyt w poradni nefrologicznej;
- leczenia PChN;
- dostępu naczyniowego;
- leczenia schyłkowej niewydolności nerek.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie parametrów kosztowych oraz źródeł danych na podstawie, których zostały określone.

**Tabela 60. Zestawienie parametrów kosztowych oraz źródeł danych.**

Parametr	Średni koszt (PLN)	Częstotliwość naliczania kosztu	Rozkład	Źródło
Koszt terapii tolwaptanem				
Roczny koszt leku (1 rok leczenia)			-	Dane wnioskodawcy
Roczny koszt leku (kolejne lata leczenia)			-	
Koszt monitorowania				
Pierwszy rok leczenia*			Gamma	Wnioskowany program lekowy, Ankieta przeprowadzona wśród ekspertów klinicznych, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Drugi rok leczenia				
Kolejne lata leczenia				
Koszt wizyt w poradni nefrologicznej				
Pierwszy rok leczenia			Gamma	Ankieta przeprowadzona wśród ekspertów klinicznych, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Drugi rok leczenia				
Kolejne lata leczenia				
Koszt leczenia PChN				
PChN – 1. stadium			Gamma	KOL
PChN – 2. stadium				
PChN – 3. stadium				
PChN – 4. stadium				
PChN – 5. stadium				
Poważny ból nerek				
Koszt dostępu naczyniowego				
Dostęp w hemodializie	2 880,89	Jendorazowo	n/d	Zarządzenie leczenie szpitalne (a)
Dostęp w dializie otrzewnowej	2 608,00			
Koszt leczenia schyłkowej niewydolności nerek				
Leczenie zachowawcze	182,14	Rocznie	Gamma	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Hemodializa	64 800,31		n/d	Zarządzenie świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie, Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek
Dializa otrzewnowa	83 408,49			
Powikłania hemodializy	3 425,00			
Powikłania dializy otrzewnowej	3 425,00			
Przeszczep nerki od żywego dawcy	45 589,00	Jednorazowo	n/d	Zarządzenie leczenie szpitalne (a)
Przeszczep nerki od martwego dawcy	45 589,00			
Kwalifikacja do przeszczepu	5 665,00	Rocznie	n/d	
Opieka nad pacjentem po przeszczepie – 1 rok po przeszczepie	5 957,00			
Opieka nad pacjentem po przeszczepie – kolejne lata po przeszczepie	4 691,00			

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

### Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca wykorzystał w modelu podstawowe wartości użyteczności dla polskiej populacji generalnej w zależności od wieku na podstawie publikacji *Golicki 2017*.

Następnie do przyjętych wartości użyteczności stanów zdrowia 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 (w przypadku, gdy jest ich wiele, możliwe jest zastosowanie wszystkich w sposób addytywny).

W tabelach poniżej przedstawiono użyteczności dla populacji polskiej przyjęte na podstawie publikacji *Golicki 2017* oraz obniżki użyteczności wraz ze źródłami.

**Tabela 61. Użyteczności polskiej populacji generalnej wg wieku - publikacja *Golicki 2017*.**

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

Tabela 62. Obniżki jakości życia - AE wnioskodawcy

Obniżki jakości życia u chorych z PChN w porównaniu do populacji generalnej		
Stadium PChN	Średnia obniżka użyteczności	Źródło
Stadium 1.	0,000	Gorodetskaya 2005
Stadium 2.	0,000	
Stadium 3.	0,030	
Stadium 4.	0,050	
Stadium 5.	0,285	
Obniżki jakości życia u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek w porównaniu do populacji generalnej		
Rodzaj stosowanego leczenia	Średnia obniżka użyteczności	Źródło
Leczenie zachowawcze		
Hemodializa	0,415	Lee 2005
Dializa otrzewnowa	0,325	
Przeszczepienie nerki (pierwszy rok po zabiegu)	0,261	
Przeszczepienie nerki (kolejne lata po zabiegu)	0,145	
Obniżki jakości życia u chorych – pozostałe przyczyny		
Przyczyna obniżki jakości życia	Średnia obniżka użyteczności	Źródło
Poważny ból nerek	0,051	Dolan 1997
Powikłania związane ze stosowaniem hemodializy	0,020	NICE CG125
Powikłania związane ze stosowaniem dializy otrzewnowej	0,020	

### Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili wielokierunkową oraz jednokierunkową (wartości skrajnych i analiza scenariuszy) analizę wrażliwości w ramach której testowano niepewne parametry analizy. Szczegóły dotyczące testowanych parametrów przedstawiono w rozdziale 5.2.3 „Wyniki analizy wrażliwości”.

### Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do oszacowań z perspektywy NFZ, w związku z powyższym odstępiono od ich przedstawiania w niniejszej analizie.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości współczynnika ICUR oraz ICER uzyskane przez autorów AE wnioskodawcy.

Tabela 63. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	TOL	BSC
Całkowite koszty różniące terapii [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Całkowita wartość LY		
Inkrementalna całkowita wartość LY		
ICUR [zł/QALY]		
ICER [zł/LY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tolwaptanu w miejsce BSC [redacted]  
Oszacowany ICUR dla porównania TOL vs BSC wyniósł [redacted]. Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 155 514 zł).

W tabeli poniżej przedstawiono całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Tabela 64. 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	■	■
Różniący koszt przeszczepu nerki	■	■
Różniący koszt leczenia zachowawczego	■	■

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jinarc, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi odpowiednio:

- Dla opakowania 45mg+15 mg – ■
- Dla opakowania 60 mg+30mg – ■
- Dla opakowania 90mg+30mg – ■

W związku z włączeniem do analizy klinicznej randomizowanego badania klinicznego *TEMPO 3:4*, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (TOL) nad komparatorem (BSC), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### **Wielokierunkowa analiza wrażliwości**

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości 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 uzyskano 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).

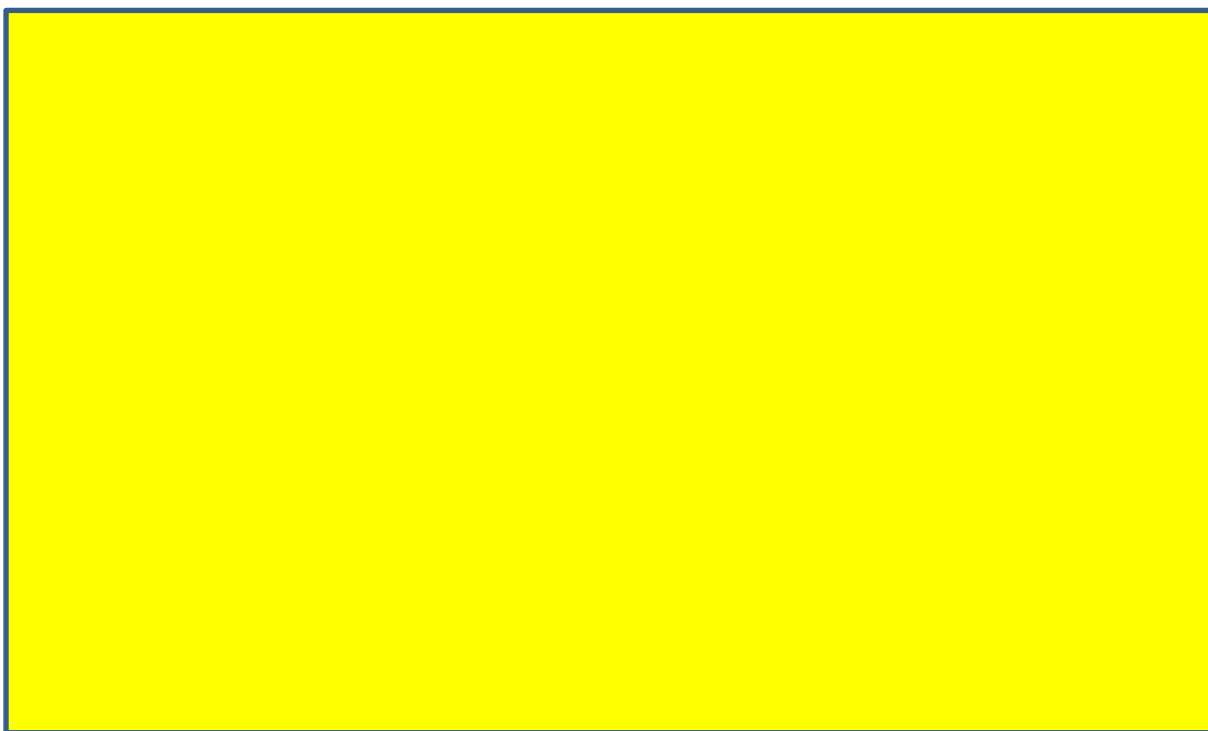
Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości.





**Wykres 1. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości.**

Powyższy wykres wskazuje, że



**Wykres 2. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TOL vs BSC.**



**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.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę wartości skrajnych oraz analizę scenariuszy.

**Analiza wartości skrajnych**

Jednokierunkową analizę wrażliwości, przeprowadzono dla zmian 30 parametrów wpływających w największym stopniu na oszacowanie opłacalności.

Parametry które testowano obejmowały:



Z uwagi na obszerność danych odstąpiono od ich zamieszczania w niniejszej analizie, szczegółowe dane zamieszczono w Tab. 43 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.



*Analiza scenariuszy*

W analizie scenariuszy wnioskodawca uwzględnił scenariusze przedstawione w tabeli.

Tabela 65. Testowane scenariusze - AE wnioskodawcy.

Scenariusz	Analiza podstawowa	Numer scenariusza	Scenariusz alternatywny testowany w ramach analizy scenariuszy
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]


[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 66. Wyniki analizy scenariuszy - TOL vs BSC.

Numer scenariusza	Koszt inkrementalny (PLN)	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN za opak. Jinarc 45 + 15 mg	Progowa CZN za opak. Jinarc 60 + 30 mg	Progowa CZN za opak. Jinarc 90 + 30 mg
<b>Analiza podstawowa</b>						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						
25						
26						

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 67. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent). Z powodu wnioskowanego sposobu finansowania wyniki analiz z obu perspektyw są praktycznie tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym (maksymalnie 80 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne)
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Jak wynika z informacji ze strony NICE, raport NICE CG125 w 2018 roku został zastąpiony przez NICE NG107.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy wykonali zarówno wielokierunkową jak i jednokierunkową analizę wrażliwości (analiza wartości skrajnych oraz analiza scenariuszy).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej, długości horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych zostały dobrze uzasadnione.

Nie pominięto danych mogących w istotny sposób wpłynąć na wyniki analiz.

Konstrukcję modelu należy uznać za prawidłową.

Ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają z ograniczeń analizy klinicznej oraz uwzględnionych w niej badań klinicznych.

#### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Największy wpływ na wynik analizy

w analizie podstawowej jak i we wszystkich badanych scenariuszach analizy wrażliwości.

Wartości przyjęte przez wnioskodawcę dla kluczowych założeń modelu, tj. dotyczących różnicy efektu klinicznego, użyteczności stanów zdrowia i najważniejszych kosztów należy uznać za prawidłowe.

Wątpliwości mógłby wzbudzić jedynie fakt, że obniżki użyteczności dotyczące powikłań związanych ze stosowaniem hemodializy lub dializy otrzewnowej zostały wyznaczone na podstawie NICE CG125, a jak wynika z informacji zawartych na stronie NICE w 2018 roku wydano nowe wytyczne (tj. NICE NG107), które zastąpiły



ww. źródło danych. Ponadto, brak jest dostępu do pierwotnej wersji raportu NICE, wobec tego Analitycy Agencji nie mieli możliwości weryfikacji tych danych.

Najbardziej wrażliwe wartości danych wejściowych w modelu wnioskodawcy zostały dobrze uzasadnione. W niektórych przypadkach, z powodu brak alternatywnych danych, przyjmowano wartości arbitralnie. Analitycy nie zidentyfikowali alternatywnych danych.

Nie pominięto innych istotnych czynników mogących mieć wpływ na wyniki.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach, iż w ramach **walidacji zewnętrznej** ocenił:

- progresję choroby;
- wpływ tolwaptanu na progresję choroby (spadek eGFR);
- czynniki wpływające na progresję choroby;
- wiek w momencie osiągnięcia stanu schyłkowej niewydolności nerek.

#### *Progresja choroby*

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca ocenił dokładność dopasowania modelu wykorzystanego do modelowania naturalnej progresji choroby (ramię BSC).

Z powodu braku badania pokazującego progresję choroby w horyzoncie dożywočním, model został zweryfikowany w oparciu o alternatywne kohorty chorych z badań. Równania opisujące progresję chorych zastosowane w analizie wnioskodawcy porównano z tymi uzyskanymi w badaniach *CRISP*, *HALT-PKD1*, *HALT-PKD2* oraz *THIN*. Jednakże wnioskodawca nie wskazał żadnej referencji odnoszącej się do badania *THIN* dlatego Analitycy Agencji nie mogli zweryfikować przeprowadzonej walidacji w zakresie tej publikacji.

Prognozowane trajektorie progresji choroby uwzględnione w analizie wnioskodawcy 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 analizie wnioskodawcy 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 68. 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.

#### *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 ze wspomnianych uprzednio badań. Prognozy wynikające z modelu uwzględnionego w analizie wnioskodawcy 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 analizie wnioskodawcy 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: (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.

#### *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 analizie wnioskodawcy 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.

#### *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 wnioskodawca przeprowadził 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 wnioskodawca odnalazł pięć badań, w których charakterystyka początkowa chorych była zbliżona do przyjętej w analizie wnioskodawcy: *Schrier 2003*, *Chang 2013*, *Romao 2006*, *Haynes 2014* oraz *Cornec-Le Gall 2013*. W czterech z nich nieznany 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 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 przeprowadzonego przez wnioskodawcę, szczególnie do nowszych spośród odnalezionych badań.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji konwergencji, odnalazł jedynie analizy ekonomiczne oceniające opłacalność leczenia tolwaptanem (tj. *Erickson 2013* i *NICE 2015*) w ocenianej populacji i opisał wyniki w rozdziale 16 „Dyskusja” AE nie zestawiając ich z wynikami otrzymanymi w swojej analizie ekonomicznej oraz modelem ekonomicznym.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

### **5.3.4. Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania tolwaptanu (Jinarc) 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.

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności oraz analizę kosztów-efektywności. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, która jest praktycznie tożsama z perspektywą poszerzoną (NFZ+pacjent), w dożywotnim horyzoncie czasowym (maksymalnie 80 lat). Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W analizie zostały uwzględnione następujące koszty: terapii tolwaptanem; monitorowania; wizyt w poradni nefrologicznej; leczenia PChN; dostępu naczyniowego; leczenia schyłkowej niewydolności nerek.

Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

Model został zaimplementowany w programie MS Excel. W celu porównania opłacalności stosowania TOL vs. BSC w ocenianym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model symulacyjny. W każdym cyklu chory może trafić do jego ze stanów: jednego ze stadiów przewlekłej choroby nerek (PChN), schyłkowej niewydolności nerek lub śmierci. Długość jednego cyklu wynosi 1 rok.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili wielokierunkową oraz jednokierunkową (wartości skrajnych i analiza scenariuszy) analizę wrażliwości w ramach której testowano niepewne parametry analizy.

### Wyniki

Z oszacowań wnioskodawcy wynika, że stosowanie tolwaptanu w miejsce komparatora (BSC) [redacted], ICUR z perspektywy NFZ wynosi [redacted]

### Ograniczenia i założenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „Efekty zdrowotne modelowane na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością.”
- „Parametry kliniczne (wiek, płeć, poziom eGFR oraz TKV) dla chorych przyjęto na podstawie badania *TEMPO 3:4* z uwagi na brak szczegółowych 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 (...) 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.”

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Według wnioskodawcy celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Jinarc (tolwaptan, TOL) w leczeniu 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.

##### Perspektywa

- płatnika publicznego

##### Horyzont czasowy

- 2 lata (wrzesień 2020 r. – sierpień 2022 r.)

##### Kluczowe założenia

W analizie wnioskodawcy rozważono dwa scenariusze:

- w ramach scenariusza istniejącego założono brak finansowania ze środków publicznych tolwaptanu,
- w ramach scenariusza nowego założono finansowanie ze środków publicznych tolwaptanu w ramach programu lekowego dla dorosłych pacjentów z autosomalnie dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek, z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej.

W analizie wpływu na budżet założono, że tolwaptan przejmie analizowany rynek w [ ] i [ ] odpowiednio w 1 i 2 roku refundacji.

W analizie wpływu na budżet oprócz analizy podstawowej przeprowadzono również jednokierunkowe analizy wrażliwości. Testowano wartości wpływające [ ]

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Populacja pacjentów, obejmująca wszystkich, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, została oparta o wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Jinarc i obliczona w oparciu o wielkość populacji osób dorosłych w Polsce w 2018 roku, liczbę urodzeń w Polsce w 2018 roku oraz o chorobowość na autosomalną dominującą postać zwyrodnienia torbielowatego nerek, odsetek chorych niezdiagnozowanych z tą jednostką chorobową, częstość występowania różnych stadiów zaawansowania przewlekłej choroby nerek, odsetek występowania choroby szybko postępującej, w tej populacji chorych oraz umieralność chorych (dane Głównego Urzędu Statystycznego, Willey 2016, Neumann 2013, NHANES III, dane wnioskodawcy, badanie TEMPO 3:4).

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku wykonano w analogiczny sposób jak w przypadku populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana, przy czym w przypadku odsetka pacjentów z określonym stadium przewlekłej choroby nerek oraz danych dotyczących choroby szybko postępującej, wykorzystano dane dotyczące pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2 i 3, co jest zgodne z wnioskowaną populacją – wskazanie oceniane jest węższe względem wskazania zarejestrowanego.

Ostatecznie, wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji, została oszacowana o udziały w rynku oparte na danych rzeczywistych przejścia rynku przez lek Jinarc w wyniku postępowania refundacyjnego w Szkocji (dane wnioskodawcy).

### Koszty

W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano koszt technologii wnioskowanej, z wyjątkiem jednej z analiz wrażliwości, gdzie uwzględniono (są to dane tożsame z analizą ekonomiczną i znajdują się w tabeli 19 w rozdziale 5.1.2. *Dane wejściowe do modelu* niniejszej AWA).

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują że objęcie refundacją produktu leczniczego Jinarc wiązać się będzie z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego w wysokości w 1 roku refundacji i w 2 roku refundacji.

Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 69. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0 os.	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 70. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
Koszty wnioskowanego leku	0 zł	0 zł
Koszty pozostałe		
Koszty sumaryczne		


Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz nowy</b>		
Koszty wnioskowanego leku	██████████	██████████
Koszty pozostałe	██	██
Koszty sumaryczne	██████████	██████████
<b>Koszty inkrementalne</b>		
Koszty wnioskowanego leku	██████████	██████████
Koszty pozostałe	██	██
Koszty sumaryczne	██████████	██████████

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 71. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Komentarz do oszacowań liczebności populacji znajduje się w rozdziale 6.3.1. <i>Ocena modelu wnioskodawcy.</i>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wybrany przez wnioskodawcę horyzont jest zgodny z czasem obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	nd	Założenia przyjęte przez wnioskodawcę nie zakładają konieczności korzystania z danych przedstawionych w Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy wskazano, że udziały w rynku technologii wnioskowanej określono na podstawie danych od Zamawiającego, wskazujących na rzeczywiste przejęcie rynku przez lek Jinarc w wyniku postępowania refundacyjnego w Szkocji.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	nd	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Nie zwracano się o udostępnienie danych od NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Założenia przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku nie są spójne, tzn. określona we wniosku roczna wielkość dostaw, w przypadku objęcia refundacją jest niższa niż przewidywana ilość opakowań potrzebna do zaspokojenia potrzeb dla oszacowanej wielkości populacji, w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>• analizy wrażliwości – ██████████</li> <li>• analizy wrażliwości – ██████████</li> </ul>
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek finansowany w ramach programu lekowego, dostępny bezpłatnie dla pacjentów.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej znajduje się w rozdziale 6.3.1. <i>Ocena modelu wnioskodawcy.</i>



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Testowano wartości wpływające wprost na: 

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, oszacowana została w oparciu m.in. o odsetek pacjentów z chorobą szybko postępującą. Należy zauważyć, że kryteria włączenia dla populacji we wniosku refundacyjnym nie są tożsame z kryteriami przedstawionymi w ostatecznym, zaakceptowanym brzmieniu programu lekowego. Różnią się w zakresie zdefiniowania choroby szybko postępującej, w związku z czym nie jest jasne, czy odsetki oszacowane przez wnioskodawcę na podstawie kryteriów z pierwotnej wersji programu lekowego będą tożsame z tymi wynikającymi z brzmienia kryteriów włączenia w ostatecznie zaakceptowanym programie lekowym.

Różnice pomiędzy tymi kryteriami włączenia, opisane powyżej, mogą również wpływać na oszacowaną wielkość populacji. Zgodnie z przeprowadzoną przez analityków Agencji weryfikacją populacja ta jest:

- **rozszerzona:** aktualnie brak konieczności stwierdzenia poziomu eGRF  $\geq 30$  ml/min -  $< 90$  ml/min (który odpowiada stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek G2-G3) w przypadku obecności wzrostu TKV  $>5\%$ /rok (MR), TKV  $>750$  ml (MR) oraz w przypadku długości większej nerki  $>16,5$  cm (USG). Wcześniej żaden z tych warunków nie występował rozłącznie, stąd nie jest jasne, czy aktualne brzmienie programu lekowego nie rozszerza populacji o pacjentów z innym stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek niż wnioskowane (tzn. G2-G3). Jednocześnie, aktualnie brak konieczności stwierdzenia obecności wzrostu TKV  $>5\%$ /rok (MR), TKV  $>750$  ml (MR) lub długości większej nerki  $>16,5$  cm (USG) dla pacjentów z eGFR 30- 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz zmniejszeniem eGFR  $\geq 5$  ml/min na rok i dla pacjentów z eGFR 30- 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz zmniejszeniem eGFR  $\geq 2,5$  ml/min na rok w okresie 5 lat – w programie lekowym złożonym wraz z wnioskiem kryteria te występowały łącznie,
- **zawężona, przy jednoczesnym jej rozszerzeniu:** aktualnie do programu przy zmniejszeniu eGFR  $\geq 2,5$  ml/min na rok w okresie 5 lat, kwalifikują się pacjenci tylko z eGRF 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek G3) – wcześniej było to również osoby z eGFR 60-90 ml/min (czyli stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek G2). Nie mniej jednak jednocześnie kryteria te są rozszerzone dla pacjentów ze stadium zaawansowania G3, bo w ostatecznie zaakceptowanej wersji programu lekowego, w tym przypadku nie występuje konieczność jednoczesnego występowania wzrostu TKV  $>5\%$ /rok (MR), TKV  $>750$  ml (MR) lub długości większej nerki  $>16,5$  cm (USG).

Wnioskuje się o utworzenie nowej grupy limitowej. Według wnioskodawcy leku Jinarc nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych, bo lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych 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 leku. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do tej argumentacji.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizy wrażliwości:

[Redacted text block]

Parametrami, które wpływały na wynik analizy podstawowej o co najmniej ±10%, były:

[Redacted text block]

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 72. Wyniki analiz wrażliwości: oszacowania wnioskodawcy

Parametr	Perspektywa NFZ		Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej	
	I rok	II rok	I rok	II rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja wykorzystanych przez wnioskodawcę danych wejściowych do modelu wykazała ograniczenia w zakresie oszacowania populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, oszacowanej m.in. o odsetek pacjentów z chorobą szybko postępującą (wątpliwości zostały opisane w rozdziale 6.3.1. *Ocena modelu wnioskodawcy*). Ze względu na brak dostępności do danych odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych Agencji.

Założenia przyjęte przez wnioskodawcę nie zakładają konieczności korzystania z danych przedstawionych w Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

### 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku wiązać się będzie ze wzrostem rocznych wydatków płatnika publicznego: [redacted] w 1 roku refundacji i [redacted] w 2 roku refundacji.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet związanych z refundacją leku Jinarc (tolwaptan).

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, które miałyby uwolnić środki w budżecie na refundację leku Jinarc. Dotyczy ono potencjalnych oszczędności dla płatnika publicznego w Polsce wynikających z [REDACTED]

Szacowana kwota uwolnionych środków przedstawiona przez wnioskodawcę wyniesie [REDACTED] w 2-letnim horyzoncie analizy.

Zgodnie z wariantem analizy wrażliwości w analizie wpływu na budżet, który generuje największe wydatki dla płatnika publicznego ([REDACTED]), dodatkowy koszt ponoszony przez płatnika publicznego wynosi [REDACTED] w 1. roku refundacji oraz [REDACTED] w 2 roku refundacji, co daje w sumie [REDACTED] w 2-letnim horyzoncie analizy. W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy jej wynik przyrównano natomiast do wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w jednym z wariantów analizy wrażliwości, nazwanym [REDACTED]

[REDACTED] (dodatkowe wydatki płatnika publicznego: 1 rok – [REDACTED], 2 rok – [REDACTED], łącznie – [REDACTED] w 2-letnim horyzoncie analizy).

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 73. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

		Suma w okresie horyzontu analizy – perspektywa płatnika publicznego
<b>Wydatki związane z refundacją tolwaptanu</b>		[REDACTED]
<b>Wynik analizy racjonalizacyjnej</b>	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	<b>Łącznie</b>	[REDACTED]
<b>Różnica</b>		[REDACTED]

\* wielkość wskazana w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy, jako inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny). Należy zauważyć, że w ramach analizy wpływu na budżet wykonywano analizy wrażliwości, w których testowano wartości wpływające [REDACTED]

[REDACTED]. Spośród tych wszystkich wariantów, wariantem, który nie zostaje zrekompensowany przez oszczędności wykazane przez wnioskodawcę w ramach analizy racjonalizacyjnej jest wariant uwzględniający [REDACTED] – suma w okresie horyzontu analizy wynosi w tym przypadku [REDACTED] w 2-letnim horyzoncie analizy

\*\* oszczędności generowane w przypadku wariantu analizy wrażliwości analizy wpływu na budżet nazwanego przez wnioskodawcę [redacted]

Wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ związane z refundacją tolwaptanu w ocenianym programie lekowym, dla większości z rozpatrywanych scenariuszy ([redacted] komentarz w tabeli powyżej).

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Agencja nie zgłasza uwag do proponowanego programu lekowego. Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 1 opinię – prof. dr hab. n. med. Oktawii Mazanowskiej – KW w dziedzinie nefrologii.

Prof. Mazanowska zgłosiła uwagę do punktu 2.1 - Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu. Zdaniem prof. Mzanowskiej bezpiecznej będzie, jeżeli pierwsze 18 miesięcy, w badaniach comiesięcznych (a następnie co 3 miesiące) oznaczane będą także stężenie sodu i kwasu moczowego.



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Jinarc (tolwaptan) we wskazaniu leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.12.2020 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *jinarc, tolvaptan*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, 2 rekomendacje pozytywne warunkowe i 1 rekomendację negatywną.

W rekomendacjach pozytywnych (HAS 2015 i 2019, PBAC 2018, SMC 2016) zwraca się głównie uwagę na fakt, iż tolvaptan istotnie spowolnił progresję choroby u chorych z ADPKD, u których występowało zwiększone ryzyko progresji choroby i którzy mieli względnie zachowane funkcje nerek.

W rekomendacjach pozytywnych warunkowych (NCPE 218 i NICE 2015) zwraca się głównie uwagę na to, że dowody kliniczne wykazały zdolność tolvaptanu do zmniejszania szybkości pogarszania się czynności nerek. Wobec tego oczekuje się, że tolvaptan raczej opóźni niż usunie potrzebę leczenia nerkozastępczego. Warunkiem wydania pozytywnych rekomendacji przez NICE jest obniżenie ceny leku w ramach instrumentu podziału ryzyka, a przez NCPE poprawa efektywności kosztowej tolvaptanu względem istniejących technologii w ocenianym wskazaniu.

W rekomendacji negatywnej (CADTH 2016) zwraca się głównie uwagę na fakt, iż zastosowanie tolvaptanu u chorych z ADPKD jest związane z ważnymi kwestiami dotyczącymi bezpieczeństwa terapii np. uszkodzeniem nerek, hiponatremią, wzrostem stężenia kwasu moczowego i wystąpieniem dny moczanowej, wielomoczem, zaburzeniami pragnienia i przypadkami raka skóry. Ponadto, w rekomendacji tej wskazano, że nie ma wystarczających dowodów, aby wykazać, że leczenie tolvaptanem powoduje poprawę w zakresie punktów końcowych o największym znaczeniu dla chorych.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 74. Rekomendacje refundacyjne dla Jinarc (tolwaptan)

Organizacja, rok		Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS	2019	Spowolnienie postępu rozwoju torbieli i niewydolności nerek w autosomalnie dominującej wielotorbielowości nerek (ADPKD) u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stopniu 1 do 4 (PChN) 3. w momencie rozpoczęcia leczenia wykazujących szybki postęp choroby	<p><b>Pozytywna</b></p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SMR rzeczywista korzyść kliniczna): umiarkowana (modéré) i ograniczona do dorosłych chorych, u których występuje potwierdzona, progresywna autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek, w tym chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4. (GRF &gt;25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). W pozostałych przypadkach SMR określono jako niewystarczającą (insuffisant);</li> <li>• ASMR (poprawa korzyści rzeczywistej/innowacyjność) na poziomie IV – niewielka poprawa rzeczywistej korzyści w obecnej strategii terapeutycznej, w tym u pacjentów w 4. Stadium z GFR&gt;25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; możliwe finansowanie nawet przy wyższej cenie niż komparator;</li> <li>• Rekomendowane jest włączenie tolvaptanu do wykazu leków refundowanych wydawanych przez farmaceutów lub do użytku szpitalnego</li> </ul> <p><b>Proponowany poziom refundacji: 30%</b></p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
2015	Spowolnienie postępu rozwoju torbieli i niewydolności nerek w autosomalnej dominującej wielotorbielowości nerek (ADPKD) u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stopniu 1 do 3 (PChN) 3. w momencie rozpoczęcia leczenia wykazujących szybki postęp choroby	<p><b>Pozytywna</b></p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SMR (rzeczywista korzyść kliniczna): umiarkowana (modéré) i ograniczona do chorych dorosłych z potwierdzoną, progresywną ADPKD tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>- z GFR &gt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>- ze znaczną nefromegalią związaną z ryzykiem utraty funkcji nerek (objętość nerek dostosowana do wielkości &gt;600 ml/m w badaniu metodą rezonansu magnetycznego; ≥630 ml/m w badaniu USG lub długość nerki &gt;16,7 cm w badaniu metodą rezonansu magnetycznego; &gt;16,8 cm w badaniu USG);</li> <li>- z objawami szybkiej progresji choroby (obecność objawów klinicznych tj. ból lub krwawienie z nerki lub infekcja wewnątrzczystyczna, makroskopowy krwiomocz bądź znaczny spadek GFR o co najmniej 5 ml/min/rok).;</li> </ul> </li> <li>ASMR (poprawa korzyści rzeczywistej/innowacyjność) na poziomie IV – niewie ka poprawa rzeczywistej korzyści, możliwe finansowanie nawet przy wyższej cenie niż komparator;</li> <li>Rekomendowane jest włączenie tolwaptanu do wykazu leków refundowanych wydawanych przez farmaceutów lub do użytku szpitalnego.</li> </ul> <p><b>Proponowany poziom refundacji: 30%</b></p>
NCPE 2018	Pacjenci z szybko postępującą ADPKD w stadium 2 lub 3 PChN	<p><b>Pozytywna warunkowa</b></p> <p><b>Warunek:</b> poprawa efektywności kosztowej tolwaptanu względem istniejących technologii w ocenianym wskazaniu</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dowody kliniczne wykazały zdolność tolwaptanu do zmniejszania szybkości pogarszania się czynności nerek. W związku z powyższym oczekuje się, że tolwaptan raczej opóźni niż usunie potrzebę leczenia nerkozastępczego. Jednak dokładna wielkość korzyści jest niepewna, ponieważ pomiar efektu leczenia różni się w zależności od zastosowanego pomiaru czynności nerek i metod statystycznych zastosowanych do analizy danych. Istnieje bardzo niskie prawdopodobieństwo opłacalności i wysokie prawdopodobieństwo, że ICER znacznie przekracza progi dla istniejących terapii.</li> <li>NCPE zaleca, aby nie refundować tolwaptanu, chyba że zostanie poprawiona efektywność kosztowa w stosunku do istniejących metod leczenia.</li> </ul>
PBAC 2018	Potwierdzona, progresywna autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych - w tym chorzy z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4. (GRF >25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<p><b>Pozytywna</b></p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tolwaptan jest rekomendowany w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek, u chorych z eGFR między 30 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w chwili rozpoczęcia leczenia, wykazujących szybki postęp choroby.</li> <li>Szybka progresja choroby definiowana jest jako obniżenie eGFR wynoszące ≥ 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w czasie 1 roku lub jako średnie obniżenie eGFR ≥ 2,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na rok przez okres 5 lat.</li> <li>W opinii PBAC efektywność kosztowa tolwaptanu przy obniżonej cenie leku, w połączeniu z proponowanymi pułapami finansowymi, może być akceptowalna u chorych w stadium 2. lub 3. PChN i szybką progresją choroby.</li> <li>Chorzy w stadium 2. lub 3. PChN i szybką progresją choroby stanowią grupę która może odnieść największe korzyści z zastosowania terapii tolwaptanem.</li> </ul>
CADTH 2016	Autosomalna dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD)	<p><b>Negatywna</b></p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W 1 randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym (TEMPO 3:4, N = 1,445), roczna procentowa zmiana całkowitej objętości nerek (TKV) u chorych z ADPKD była istotnie statystycznie mniejsza w grupie stosującej TOL porównaniu z grupą otrzymującą placebo (2,8% versus 5,5%). Jednak związek pomiędzy tym wynikiem a wynikami dotyczącymi punktów końcowych istotnych klinicznie, w tym konieczności wykonania dializy i zastosowania terapii nerkozastępczej oraz stopień, w jakim zmiany te są utrzymywane w czasie trwania życia chorego są niepewne.</li> <li>Zastosowanie tolwaptanu u chorych z ADPKD jest związane z ważnymi kwestiami dotyczącymi bezpieczeństwa terapii np. uszkodzeniem nerek, hiponatremią, wzrostem stężenia kwasu moczowego i wystąpieniem dny moczanowej, wielomocz, zaburzeniami pragnienia i przypadkami raka skóry.</li> <li>Organizacje pacjentów wskazują, że istnieje niezaspokojona potrzeba dotycząca dostępnych opcji leczenia ADPKD, które opóźnią potrzebę dializy i przeszczepu nerki oraz poprawią jakość życia chorych. W opinii CADTH, nie ma wystarczających dowodów, aby wykazać, że leczenie tolwaptanem powoduje poprawę w zakresie punktów końcowych o największym znaczeniu dla chorych.</li> </ul>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2016	Spowolnienie powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium od 1. do 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby	<p><b>Pozytywna</b></p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tolwaptan jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Szkocji, w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium od 1. do 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby.</li> <li>• W badaniu klinicznym III fazy kontrolowanym placebo wykazano, iż tolwaptan po 3 latach obserwacji, istotnie statystycznie spowolnił progresję choroby mierzoną na podstawie wpływu leku na zwiększenie całkowitej objętości nerek u chorych z ADPKD, u których występowało zwiększone ryzyko progresji choroby i którzy mieli względnie zachowane funkcje nerek.</li> <li>• W rekomendacji uwzględniono korzyści z zastosowania porozumienia dotyczącego podziału ryzyka, które zwiększa efektywność kosztową tolwaptanu.</li> </ul>
NICE 2015	Spowolnienie powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium od 1. do 3. w momencie rozpoczęcia leczenia wykazujących szybki postęp choroby	<p><b>Pozytywna warunkowa</b></p> <p><b>Warunek:</b> obniżenie ceny leku w ramach instrumentu podziału ryzyka</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tolwaptan jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Szkocji, w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium od 1. do 3. w momencie rozpoczęcia leczenia wykazujących szybki postęp choroby i gdy firma zapewni pacjentowi zniżkę uzgodnioną w programie dostępu do pacjenta.</li> <li>• Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest obniżenie ceny leku w ramach instrumentu podziału ryzyka.</li> </ul>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 75. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Jinarc jest finansowany

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.10.2020 r., znak PLR.4500.239.2020.20.MN, PLR.4500.238.2020.20.MN, PLR.4500.237.2020.20.MN (data wpływu do AOTMiT 13.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jinarc (tolvaptanum), tabletki, 30 mg; 90 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002139,
- Jinarc (tolvaptanum), tabletki, 30 mg; 60 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002122,
- Jinarc (tolvaptanum), tabletki, 15 mg; 45 mg, 56 tabl., EAN: 05038256002115.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.11.2020 r., znak OT.4331.44.2020.TG.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 11.12.2020 r.

### Problem zdrowotny

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek przypisana jest do kodu Q61.2 Wielotorbielowatość nerek, dziedziczna autosomalnie dominująco (typu dorosłego).

Zwyrodnienie wielotorbielowate nerek (PKD) to uwarunkowane genetycznie występowanie licznych torbieli w korze i rdzeniu nerki. Wyróżnia się 2 postacie PKD tj. autosomalną dominującą i autosomalną recesywną.

**Autosomalna dominująca torbielowatość nerek (ADPKD)** jest ogólnoustrojową chorobą genetyczną, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. Charakteryzuje się rozwojem i wzrostem torbieli w nerkach i innych narządach oraz występowaniem dodatkowych objawów ogólnoustrojowych, a także Ujawnia się u osób dorosłych i jest najpowszechniejszą genetycznie uwarunkowaną chorobą nerek.

Poza torbielami zarówno w korze, jak i rdzeniu nerki choroba może się przejawiać zmianami w innych narządach w postaci torbieli wątroby, trzustki, pęcherzyków nasiennych oraz tętniaków podstawy mózgu.

Najwcześniejszą manifestacją kliniczną choroby jest nadciśnienie tętnicze, które może ujawnić się w wieku rozwojowym, a cechą charakterystyczną jest obecność torbielowatości nerek, które ujawniają się w różnym wieku, najpóźniej do 40 roku życia.

Ryzyko dziedziczenia wynosi dla każdego z potomstwa 50%, a częstość pojawiania się nowych mutacji sięga 5%.

Częstość choroby oceniana jest na 1:400 do 1:1000 żywych. wykrywana jest najczęściej między 10. a 30. r.ż. i odpowiada za 5-15% przypadków schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego.

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 (zgodnie z definicją choroba rzadka występuje nie częściej niż u 5 osób na 10 000 przypadków).

Postęp choroby polega na systematycznym wzroście objętości nerek, którego najcięższym powikłaniem jest rozwój ich niewydolności. Schyłkowa niewydolność nerek z powodu ADPKD jest obserwowana wyjątkowo u dzieci natomiast w 60. rż. około 50% chorych wymaga leczenia nerkozastępczego. Chorzy z ADPKD stanowią 5-10% populacji dorosłych chorych leczonych nerkozastępczo.

Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi zwiększającymi ryzyko utraty funkcji nerek są: płeć męska, rasa czarna, krwimocz przed ukończeniem 30 r.ż., przebyte liczne ciążę, nadciśnienie tętnicze przed ukończeniem 35 r.ż., białkomocz, wielkość nerek oraz mutacja genu PKD1.

ADPKD wiąże się ze zwiększonym, w porównaniu z populacją ogólną, wskaźnikiem zgonu standaryzowanym pod kątem wieku. Wskaźnik ten jest o 60% wyższy niż w populacji ogólnej. Najczęstszymi przyczynami zgonów u chorych z ADPKD są choroby sercowo-naczyniowe i zakażenia. U 36% chorych przyczyną zgonu są zaburzenia układu krążenia

## Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca na podstawie opisanych wytycznych klinicznych jako refundowany komparator w populacji docelowej dla Jinarc przyjmuje najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Na BSC składają się leki stosowane w leczeniu objawowym ADPKD i są to między innymi leki hipotensyjne, leki przeciwbólowe, antybiotyki oraz leki wpływające na gospodarkę lipidową.

Agencja nie zgłasza uwag do wyboru komparatora.

## Skuteczność kliniczna i praktyczna

### **TOL vs BSC - badanie TEMPO 3:4 oraz TOL - badanie TEMPO 4:4**

W badaniu *TEMPO 3:4* ocena rocznego wskaźnika zwiększenia całkowitej objętości nerek stanowiła pierwszorzędkowy 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 TOL (względna redukcja wskaźnika wzrostu TKV w grupie badanej vs grupa kontrolna 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 o ok. 10%, a w grupie kontrolnej o ok. 19% – różnica między grupami była znamienna statystycznie (na korzyść TOL). 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* (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 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 ok. 36% w grupie stosującej TOL niż w grupie kontrolnej.

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 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 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na rok w grupie badanej i o ok. -5,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, a w podgrupie chorych w 2./3. stadium PChN -17,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

### **TOL vs BSC - badanie REPRIS**

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *REPRIS* stanowiła zmiana eGFR pomiędzy wartością początkową a wartością ocenioną po zakończeniu terapii. Po 12 miesiącach<sup>12</sup> terapii odnotowano znamiennej statystycznie różnicę 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 wyniosła 1,27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (co odpowiada 35% zmianie wskaźnika eGFR w ciągu jednego roku) i na podstawie informacji zamieszczonych przez autorów badania wnioskuje się, że była istotna statystycznie na korzyść TOL. Istotnie 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.

### **TOL - rejestr Bern ADPKD**

W raporcie uwzględniono dane przedstawione w publikacji *Anderegg 2020*, w której analizowano wyniki dotyczące wpływu porównywanych terapii na jakość życia związaną ze stanem zdrowia chorych oraz dane przedstawione w publikacji *Bargagli 2020* w której oceniano wpływ TOL na profil ryzyka litogenego w moczu u chorych z ADPKD.

W większości ocenianych domen średnia wartość wyniku w grupie TOL po 12 miesiącach obserwacji była wyższa (co oznacza lepszą jakość życia) niż w grupie niestosującej TOL. Różnice między grupami były istotne statystycznie (na korzyść grupy badanej) tylko w przypadku domeny funkcjonowania fizycznego. Jak wskazują autorzy publikacji po 12 miesiącach obserwacji u chorych stosujących TOL wykazano poprawę w ocenie bólu ciała a wynik dla funkcjonowania fizycznego był wyższy niż w populacji ogólnej w Szwajcarii. W przypadku grupy, która nie stosowała TOL odnotowano niższy wynik ogólnego stanu zdrowia niż w populacji ogólnej i wyższy wynik w przypadku bólu ciała.

Po 12 miesiącach obserwacji mediana zmiany parametrów moczu względem wartości początkowych dla większości ocenianych wartości była większa w grupie stosującej TOL niż w grupie bez terapii TOL. Na podstawie dostępnych danych wnioskowanie na temat istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było jednak możliwe. Autorzy publikacji przeprowadzili dodatkowo analizy powiązań między leczeniem tolwaptanem a parametrami moczu istotnymi dla tworzenia się kamieni nerkowych. Zarówno w analizie nieskorygowanej, jak i wielowymiarowej, wykazano że leczenie tolwaptanem było istotnie związane m.in. z niższym względnym współczynnikiem przesylenia szczawianem wapnia, bruszytem i kwasem moczowym i większą objętością moczu. Ponadto w nieskorygowanej analizie wykazano, że tolwaptan był związany z wyższym pH moczu i wydalaniem szczawianów z moczem i mniejszym wydalaniem amoniaku w moczu, ale te związki nie były już istotne po dostosowaniu zmiennych. Po dostosowaniu zmiennych wykazano zwiększone wydalanie cytrynianu i wapnia w moczu, istotnie związane z leczeniem tolwaptanem.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W analizowanych badaniach zgon odnotowano w badaniu *TEMPO 4:4* (4 zgony po przerwaniu stosowania TOL) oraz w badaniu *REPRIS* (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 (CZN) w populacji ogólnej, z wyjątkiem ZN 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 CZN wystąpiło u 16% chorych kontynuujących stosowanie TOL (w czasie 36 miesięcy trwania badania *TEMPO 3:4*, CZN w grupie TOL wystąpiły u ok. 18% chorych). Po 12 miesiącach stosowania TOL w badaniu *REPRIS* wystąpienia CZN 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 CZN związane z zaburzeniami

<sup>12</sup> czas trwania fazy podwójnie zaślepionej

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

Zdarzenia niepożądane (ZN) i zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia w badaniu *TEMPO 3:4* odnotowywano ze zbliżoną częstością w grupie TOL+BSC i PLC+BSC. ZN 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* ZN 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 ZN do przerwania uczestnictwa chorych w badaniu. W badaniu *REPRISE* ZN 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 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 ZN 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, ZN związane z zaburzeniami wątroby, wielomocz, nokturia, podwyższona aktywność AIAT i podwyższona aktywność enzymów wątrobowych.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności oraz analizę kosztów-efektywności. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, która jest praktycznie tożsama z perspektywą poszerzoną (NFZ+pacjent), w dożywotnym horyzoncie czasowym (maksymalnie 80 lat).

W analizie zostały uwzględnione następujące koszty: terapii tolwaptanem; monitorowania; wizyt w poradni nefrologicznej; leczenia PChN; dostępu naczyniowego; leczenia schyłkowej niewydolności nerek.

#### **Wnioskodawca nie zaproponował RSS.**

Model został zaimplementowany w programie MS Excel. W celu porównania opłacalności stosowania TOL vs. BSC w ocenianym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model symulacyjny. W każdym cyklu chory może trafić do jego ze stanów: jednego ze stadiów przewlekłej choroby nerek (PChN), schyłkowej niewydolności nerek lub śmierci. Długość jednego cyklu wynosi 1 rok.

Z oszacowań wnioskodawcy wynika, że stosowanie tolwaptanu w miejsce komparatora (BSC) [redacted], ICUR z perspektywy NFZ wynosi [redacted]

W związku z włączeniem do analizy klinicznej randomizowanego badania klinicznego *TEMPO 3:4*, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (TOL) nad komparatorem (BSC), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Jinarc, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi odpowiednio:

- dla opakowania 45mg+15 mg – [redacted]
- dla opakowania 60 mg+30mg – [redacted]
- dla opakowania 90mg+30mg – [redacted]

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują że objęcie refundacją produktu leczniczego Jinarc wiązać się będzie z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego w wysokości [REDACTED] w 1 roku refundacji i [REDACTED] w 2 roku refundacji.

Wnioskodawca przeprowadził analizy wrażliwości:

- parametrów wpływających bezpośrednio na wielkość populacji:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Parametrami, które wpływały na wynik analizy podstawowej o co najmniej  $\pm 10\%$ , były:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Agencja nie zgłasza uwag do proponowanego programu lekowego.

Prof. Mazanowska zgłosiła uwagę do punktu 2.1 - Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu. Zdaniem prof. Mzanowskiej bezpiecznej będzie, jeżeli pierwsze 18 miesięcy, w badaniach comiesięcznych (a następnie co 3 miesiące) oznaczane będą także stężenie sodu i kwasu moczowego.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, 2 rekomendacje pozytywne warunkowe i 1 rekomendację negatywną.

W rekomendacjach pozytywnych (HAS 2015 i 2019, PBAC 2018, SMC 2016) zwraca się głównie uwagę na fakt, iż tolwaptan istotnie spowolnił progresję choroby u chorych z ADPKD, u których występowało zwiększone ryzyko progresji choroby i którzy mieli względnie zachowane funkcje nerek.

W rekomendacjach pozytywnych warunkowych (NCPE 218 i NICE 2015) zwraca się głównie uwagę na to, że dowody kliniczne wykazały zdolność tolwaptanu do zmniejszania szybkości pogarszania się czynności nerek. Wobec tego oczekuje się, że tolwaptan raczej opóźni niż usunie potrzebę leczenia nerkozastępczego. Warunkiem wydania pozytywnych rekomendacji przez NICE jest obniżenie ceny leku w ramach instrumentu podziału ryzyka, a przez NCPE poprawa efektywności kosztowej tolwaptanu względem istniejących technologii w ocenianym wskazaniu.

W rekomendacji negatywnej (CADTH 2016) zwraca się głównie uwagę na fakt, iż zastosowanie tolwaptanu u chorych z ADPKD jest związane z ważnymi kwestiami dotyczącymi bezpieczeństwa terapii np. uszkodzeniem nerek, hiponatremią, wzrostem stężenia kwasu moczowego i wystąpieniem dny moczanowej, wielomocz, zaburzeniami pragnienia i przypadkami raka skóry. Ponadto, w rekomendacji tej wskazano, że nie ma wystarczających dowodów, aby wykazać, że leczenie tolwaptanem powoduje poprawę w zakresie punktów końcowych o największym znaczeniu dla chorych.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 76. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w wyniku wyszukiwania przez analityków Agencji, odnaleziono pierwotne badania skuteczności lub bezpieczeństwa opublikowane po dacie zakończenia wyszukiwania, przed datą złożenia wniosku, w przeglądzie systematycznym, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Xie X, Cai Q, Guo XY, Bai DH, Sheng HZ, Wang BK, Yan K, Lu AM, Wang XR. Effectiveness of Tolvaptan in the Treatment for Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Meta-analysis. Comb Chem High Throughput Screen. 2020;23(1):6-16.</li> <li>Anderegg MA, Dhayat NA, Sommer G, Semmo M, Huynh-Do U, Vogt B, Fuster DG. Quality of Life in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients Treated With Tolvaptan. Kidney Med. 2020 Feb 26;2(2):162-171.</li> </ul> <p>W świetle ukazania się powyższej pełnotekstowej publikacji dla rejestru Bern, należy zweryfikować zasadność odrzucenia w przeglądzie pozycji takich jak m.in.: Dhayat 2018, Barnawi 2018, Anderegg 2018 (AKL, Tabela 73) ze względu na brak pełnotekstowych publikacji włączonych do analizy oraz rozważyć włączenie innych publikacji związanych z tym badaniem aktualnych na dzień złożenia wniosku.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki cytowanych badań
<p>AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w AKL nie przedstawiono informacji odnoszącej się do populacji polskiej, ani wyjaśnienia, że nie odnaleziono wskaźników w istniejącym piśmiennictwie naukowym.</p>	TAK	Bez komentarza
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W kilku pozycjach przedstawiono powód wykluczenia, który nie jest określony w kryteriach włączenia i wykluczenia publikacji opisanych w Tabeli 1 AKL, tj. kryterium populacji (jak również załączona do wniosku treść programu lekowego) nie uściśla populacji do wyłącznie rasy kaukaskiej, na podstawie której wykluczono kilka publikacji m.in. Muto 2015, Muto 2015a, Muto 2017, Oguro 2018 (AKL, Tabela 73). Ponadto dla wielu pozycji wskazano jako powód wyłączenia „przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook”. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji opisane w Tabeli 1 AKL dla przeglądów nie opisują wymogu spełnienia kryteriów Cook oraz wymaganego poziomu kwalifikującego do AKL w przeglądzie systematycznym. Opisano jedynie w rozdziale 3.3 AKL, że jakość włączonych przeglądów systematycznych oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook oraz dodatkowo na podstawie AMSTAR2.</p>	TAK	Bez komentarza
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w AKL nie wskazano komunikatów/ostrzeżeń na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne pochodzących ze stron URPL, EMA i FDA, ani nie zamieszczono informacji o braku takich komunikatów/ostrzeżeń dotyczących stosowania technologii wnioskowanej.</p>	TAK	Bez komentarza
<p>Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust.2 pkt 7 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> do wniosku nie dołączono arkusza kalkulacyjnego ani pliku innego typu zawierającego model ekonomiczny</p>	TAK	Bez komentarza
<p>Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5. ust.9 pkt 2 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> analiza wrażliwości nie zawiera jasno określonego uzasadnienia dla przyjęcia testowanych zakresów zmienności (Kolumna „Nowa wartość parametru” w Tabeli 43. w AE)</p>	TAK	Bez komentarza

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza wrażliwości nie zawiera wszystkich oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust.9 pkt 3 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> analiza wrażliwości nie zawiera wartości ICER oraz cen progowych za opakowanie</p>	TAK	Bez komentarza
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy, które należy wskazać, w przypadku utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> wnioskodawca podaje argumenty za utworzeniem nowej, odrębnej grupy limitowej, jednak nie wskazuje dowodów na spełnienie wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy</p>	TAK	Bez komentarza
<p>Analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet nie zawierają danych bibliograficznych wykorzystanych publikacji z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego ich jednoznaczną identyfikację (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w AE wnioskodawcy wymieniono publikację "Otsuka. OVERTURE study - utility decrements. Data File. 2018", natomiast w BIA wnioskodawcy wymieniono publikację "NHANES III". Stopień szczegółowości cytowań uniemożliwia jednoznaczną identyfikację publikacji. Agencja zwraca się jednocześnie z prośbą o udostępnienie przedmiotowych publikacji.</p>	TAK	Bez komentarza
<p>W przedłożonych analizach nie wskazano wszystkich źródeł informacji (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w AE wnioskodawcy, autorzy analizy powołują się na wyniki „Ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych”. Dokument ten nie figuruje w piśmiennictwie oraz brak jest informacji o danych osobowych ankietowanych ekspertów.</p>	NIE	Wnioskodawca nie przekazał danych osobowych ekspertów klinicznych z uwagi na „ochronę danych osobowych ekspertów klinicznych”

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

- ❖ Analiza problemu decyzyjnego: *brak niezgodności*
- ❖ Analiza kliniczna: *brak niezgodności*
- ❖ Analiza ekonomiczna:
  - Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji konwergencji. Odnalzał jedynie analizy ekonomiczne oceniające opłacalność leczenia tolwaptanem (tj. Erickson 2013 i NICE 2015) w ocenianej populacji i opisał wyniki w rozdziale 16 „Dyskusja” AE nie zestawiając ich z wynikami otrzymanymi w swojej analizie ekonomicznej oraz modelem ekonomicznym.
  - Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji wewnętrznej modelu.
  - Wytyczne HTA Agencji wskazują, że uzasadnienie ceny powinno zawierać propozycję podziału ryzyka. Wnioskodawca nie przekazał propozycji RSS.
- ❖ Analiza wpływu na budżet: *brak niezgodności*



## 14. Źródła

### Badania pierwotne

<b>Bern ADPKD 2020</b>	<b>Anderegg 2020</b>	Anderegg M., Dhayat N., Sommer G. i in., Quality of Life in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients Treated With Tolvaptan, <i>Kidney Med.</i> 2020 Feb 26;2 (2):162-171
	<b>Bargagli 2020</b>	Bargagli M., Dhayat N., Anderegg M., Urinary Lithogenic Risk Profile in ADPKD Patients Treated with Tolvaptan., <i>Clin J Am Soc Nephrol.</i> 2020 Jul 1;15(7):1007-1014
<b>REPRISE 2017</b>	<b>Torres 2017</b>	Torres V., Chapman A., Devuyst O., Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, <i>New England journal of medicine</i> , 2017, 377, 20, 1930-1942
	<b>Torres 2017b</b>	Torres V., Devuyst O., Chapman A., REPRISE 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
	<b>EMA 2018</b>	European Medicines Agency, Assessment report Jinarc®, EMA/508732/2018, 28 June 2018, 1-34
<b>TEMPO 3:4</b>	<b>Torres 2012</b>	Torres V., Chapman A., Devuyst O., Tolvaptan in patients with Autosomal Dominant Polycystic kidney disease, <i>New England journal of medicine</i> 2012, 367, 25, 2407-2418
	<b>Torres 2016</b>	Torres V., Higashihara E., Devuyst O., Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial, <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2016, 11: 803-811
	<b>EMA 2015</b>	European Medicines Agency, Assessment report Jinarc®, 26 February 2015, 1-124
	<b>Grantham 2017</b>	Grantham J., Chapman A., Blais J., Tolvaptan suppresses monocyte chemotactic protein-1 excretion in autosomal-dominant polycystic kidney disease, <i>Nephrol Dial Transplant</i> (2017), 32: 969–975
<b>TEMPO 4:4</b>	<b>Torres 2017a</b>	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
	<b>Torres 2018</b>	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

### Badania wtórne

<b>Baur 2014</b>	Baur B.P, Meaney C.J., Review of Tolvaptan for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, <i>Pharmacotherapy</i> 2014, 34 (6): 605–616
<b>Blair 2015</b>	Blair H.A, Keating G.M., Tolvaptan: A Review in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, <i>Drugs</i> 2015, 75 (15): 1797-1806
<b>Blair 2019</b>	Blair H.A., Tolvaptan: A Review in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, <i>Drugs</i> 2019, 79(3): 303-313
<b>Bolignano 2015</b>	Bolignano D., Palmer S.C., Ruospo M. i in., Interventions for preventing the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease (Review), <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015, 7, 1465-1858
<b>Santoro 2015</b>	Santoro D., Pellicano V., Visconti L. i in., An overview of experimental and early investigational therapies for the treatment of polycystic kidney disease, <i>Expert Opin. Investig. Drugs</i> 2015, 24(9): 1199-218
<b>Xie 2020</b>	Xie X., Cai Q., Guo X. i in., Effectiveness of Tolvaptan in the Treatment for Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Meta-analysis, <i>Comb Chem High Throughput Screen.</i> 2020; 23 (1): 6-16

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>CSN 2018</b>	Soroka S. et al. Updated Canadian Expert Consensus on Assessing Risk of Disease Progression and Pharmacological Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. <i>Can J Kidney Health Dis.</i> 2018 Oct 12;5:2054358118801589. doi: 10.1177/2054358118801589. PMID: 30345064; PMCID: PMC6187423.
<b>Horie 2016</b>	Horie S., Mochizuki T., Muto S., Evidence-based clinical practice guidelines for polycystic kidney disease 2014, <i>Clin Exp Nephrol</i> (2016) 20: 493–509
<b>KHA-CARI 2016</b>	KHA-CARI, KHA-CARI guideline recommendations for the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease, <i>Nephrology</i> 21 (2016) 705–716
<b>SWGKD 2014</b>	Spanish Working Group on Inherited Kidney Disease, Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease, <i>Nephrol Dial Transplant</i> (2014) 29: iv95–iv105 doi: 10.1093/ndt/gfu186
<b>HAS 2015</b>	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 2 décembre 2015 tolvaptan, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14555_JINARC_PIC_INS_Avis2_CT14555.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14555_JINARC_PIC_INS_Avis2_CT14555.pdf</a> (data dostępu: 21.12.2020 r.)
<b>HAS 2019</b>	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 10 juillet 2019, Date d'examen par la Commission : 22 mai 2019, L'avis de la commission de la Transparence adopté le 5 juin a fait l'objet d'observations écrites examinées le 10 juillet 2019. Tolvaptan, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17491_JINARC_PIC_EI_Avis3_CT17491.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17491_JINARC_PIC_EI_Avis3_CT17491.pdf</a> (data dostępu: 21.12.2020 r.)
<b>NCPE 2018</b>	National Centre for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of tolvaptan (Jinarc®) for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), September 2018 <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/01/Tolvaptan-Summary-Final-20180911.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/01/Tolvaptan-Summary-Final-20180911.pdf</a> (data dostępu: 21.12.2020 r.)
<b>PBAC 2018</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – July 2018 PBAC Meeting. Tolvaptan. Pack containing 28 tablets 15 mg and 28 tablets 45 mg, Pack containing 28 tablets 30 mg and 28 tablets 60 mg, Pack containing 28 tablets 30 mg and 28 tablets 90 mg, Jinarc®, Otsuka Australia Pharmaceutical P/L, <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/tolvaptan-psd-july-2018.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/tolvaptan-psd-july-2018.pdf</a> (data dostępu: 21.12.2020 r.)

<b>CADTH 2016</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation – Tolvaptan, <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0435_complete_Jinarc-Feb_26_16_e.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0435_complete_Jinarc-Feb_26_16_e.pdf</a> (data dostępu: 21.12.2020 r.)
<b>SMC 2016</b>	Scottish Medicines Consortium. Tolvaptan 15mg, 30mg, 45mg, 60mg and 90mg tablets (Jinarc®), SMC No. (1114/15), <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2416/tolvaptan_jinarc_final_december_2015_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2416/tolvaptan_jinarc_final_december_2015_for_website.pdf</a> (data dostępu: 21.12.2020 r.)
<b>NICE 2015</b>	National Institute for Health and Care Excellence, Tolvaptan for treating autosomal dominant polycystic kidney disease Technology appraisal guidance, 28 October 2015, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta358/resources/tolvaptan-for-treating-autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease-pdf-82602675026629">https://www.nice.org.uk/guidance/ta358/resources/tolvaptan-for-treating-autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease-pdf-82602675026629</a> (data dostępu: 21.12.2020 r.)

#### Pozostałe publikacje

<b>ADRReports 2020</b>	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków <a href="http://www.adrreports.eu/pl/search.html#">http://www.adrreports.eu/pl/search.html#</a> (data dostępu: 27.11.2020 r.)
<b>Chang 2013</b>	Chang M.Y., Chen H.M. i in., Novel PKD1 and PKD2 mutations in Taiwanese patients with autosomal dominant polycystic kidney disease, <i>J Hum Genet</i> 2013 Nov; 58(11):720-7
<b>ChPL Lek Jinarc</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jinarc (ostatnia aktualizacja EMA16.04.2020)
<b>WHO UMC 2020</b>	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanych działań niepożądanych leków, <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu: 27.11.2020 r.)
<b>Cornec 2013</b>	Cornec-Le Gall E. et al., Clinical factors predicting renal outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease (adpkd): results of the genkyst registry, <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 28 (Supplement 1): i81–i84, 2013 doi:10.1093/ndt/gft105
<b>Cornec-Le Gall 2013</b>	Cornec-Le Gall E. i in., Clinical factors predicting renal outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): results of the Genkyst registry, <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> , May 2013
<b>CRISP</b>	Chapman A.B., Guay-Woodford L.M., Grantham J.J., i in., 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.</i> 2003;64(3):1035-45
<b>Dane Poltransplant 2017</b>	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: 10.12.2020 r.)
<b>Dane Poltransplant 2018</b>	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: 10.12.2020 r.)
<b>Dębska-Ślizień 2018</b>	Dębska-Ślizień A., Jankowska M., Nowicki M. i in., Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek. Poradnik dla pacjentów i ich rodzin. Gdańsk: Fundacja Rozwoju Nefrologii i Transplantologii, 2018, 1-25
<b>Dolan 1997</b>	Dolan P., Modeling valuations for EuroQol health states, <i>Med Care.</i> 1997;35(11):1095-108.
<b>EMA RMP 2019</b>	European Medicines Agency, Summary of the Risk Management Plan for Tolvaptan, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/jinarc-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/jinarc-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf</a> (data dostępu: 27.11.2020 r.)
<b>FDA 2020</b>	FDA, Highlights of Prescribing Information Jynarque, <a href="https://www.otsuka-us.com/media/static/JYNARQUE-PI.pdf">https://www.otsuka-us.com/media/static/JYNARQUE-PI.pdf</a> (data dostępu: 27.11.2020 r.)
<b>Erickson 2013</b>	Erickson K.F., Chertow G.M., Goldhaber-Fiebert J.D., Cost-effectiveness of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease, <i>Annals of Internal Medicine</i> , 2013, 17;159(6):382-9
<b>Fliszkiewicz 2017</b>	Fliszkiewicz M., Kulesza A., Niemczyk M., Leczenie autosomalnie dominującej wielotorbielowatości nerek — aktualny stan wiedzy, <i>Forum Nefrologiczne</i> 2017, tom 10, nr 1, 10–15
<b>Golicki 2017</b>	Golicki D., Niewada M., EQ-5D-5L Polish population norms, <i>Archives of medical science: AMS.</i> 2017;13(1):191-200.
<b>Gorodetskaya 2005</b>	Gorodetskaya I., Zenios S., McCulloch C.E. i in., Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease, <i>Kidney Int.</i> 2005;68(6):2801-8.
<b>HALT-PKD1</b>	Schrier R.W., Abebe K.Z., Perrone R.D. i in., Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease, <i>New England Journal of Medicine.</i> 2014;371(24):2255-66
<b>HALT-PKD2</b>	Torres V.E., Abebe K.Z., Chapman A.B. i in., Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease, <i>New England Journal of Medicine.</i> 2014;371(24):2267-76
<b>Haynes 2014</b>	Haynes R., Staplin N. i in., 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</i> , 2014 Jul; 64(1):40-48
<b>Lee 2005</b>	Lee A.J., Morgan C.L., Conway P. i in., Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure, <i>Curr Med Res Opin.</i> 2005;21(11):1777-83.
<b>Lipska-Ziętkiewicz 2018</b>	Lipska-Ziętkiewicz B., Jankowska M., Klinger M., Rekomendacje Grupy Roboczej PTN. Zasady postępowania z chorymi na autosomalną dominującą wielotorbielowatość nerek i inne torbielowate choroby nerek: Diagnostyka molekularna i poradnictwo genetyczne w ADPKD, <i>Nefrol. Dial. Pol.</i> 2018, 22, 91-93
<b>Neumann 2013</b>	Neumann H.P.H. et al., Epidemiology of autosomal-dominant polycystic kidney disease: an in-depth clinical study for south-western Germany, <i>Nephrol Dial Transplant</i> (2013) 28: 1472–1487 doi: 10.1093/ndt/gfs551
<b>Obieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.10.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 88)
<b>Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek</b>	Gellert R. i in., Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek, 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: 10.12.2020 r.)

<b>Romano 2006</b>	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
<b>Schrier 2003</b>	Schrier R.W., McFann K.K., Johnson A.M., Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney international, 2003;63(2):678-85
<b>Torres 2012</b>	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
<b>Willey 2016</b>	Willey C.J. et al., Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union, Nephrol Dial Transplant (2016) 0: 1–8
<b>Woon 2015</b>	Woon C., Bielinski-Bradbury A. i in., A systematic review of the predictors of disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease, BMC Nephrology. 2015;16(1):140
<b>Wytyczne KDIGO</b>	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).
<b>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna</b>	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 <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-882019dsoz,6966.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-882019dsoz,6966.html</a> (dostęp: 10.12.2020 r.)
<b>Zarządzenie leczenie szpitalne (a)</b>	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 <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-772019dsoz,6952.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-772019dsoz,6952.html</a> (dostęp: 10.12.2020 r.)
<b>Zarządzenie leczenie szpitalne (b)</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 <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1642019dsoz,7072.html?fbclid=IwAR1Nb6sVRr15sKYuDkPPDAW1dZzHKYOBi80Z0Gk1QqHJgJcX5kkTwDImOVw">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1642019dsoz,7072.html?fbclid=IwAR1Nb6sVRr15sKYuDkPPDAW1dZzHKYOBi80Z0Gk1QqHJgJcX5kkTwDImOVw</a> (dostęp: 10.12.2020 r.)
<b>Zarządzenie świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie</b>	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 <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-832019dsoz,6959.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-832019dsoz,6959.html</a> (dostęp: 10.12.2020 r.)

## 15. Załączniki

### Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji

Tabela 77. Pubmed - okres do 30.10.2020 (data wyszukiwania - 18.11.2020)

Nr	Kwerenda	Wynik
#1	Search: "Tolvaptan"[Mesh] Sort by: Most Recent	739
#2	Search: "autosomal dominant polycystic kidney disease"[Title/Abstract] OR ADPKD[Title/Abstract] OR "polycystic kidney"[Title/Abstract] OR "cystic disease"[Title/Abstract] OR "cystic kidney"[Title/Abstract] OR "kidney diseases"[Title/Abstract] OR "kidney multicystic"[Title/Abstract] OR "kidney polycystosis"[Title/Abstract] OR "polycystic renal disease"[Title/Abstract] OR "renal cystic disease"[Title/Abstract] OR "renal polycystic disease"[Title/Abstract]	24 503
#3	Search: "tolvaptan"[Title/Abstract] OR "Jinarc"[Title/Abstract] OR "Samsca"[Title/Abstract] OR "OPC 41061"[Title/Abstract] OR "OPC-41061"[Title/Abstract] OR "OPC41061"[Title/Abstract] OR "jynarque"[Title/Abstract]	1 022
#4	Search: autosomal dominant polycystic kidney disease[MeSH Terms]	3 490
#5	Search: #1 OR #3	1 151
#6	Search: #2 OR #4	24 782
#7	Search: #5 and #6	237
#8	Search: #5 and #6 Filters: from 1000/1/1 - 2019/10/30	192
#9	Search: #5 and #6 Filters: Adult: 19+ years, from 1000/1/1 - 2019/10/30	58
#10	Search: #5 and #6 Filters: Adult: 19+ years, Humans, from 1000/1/1 - 2019/10/30	58
#11	Search: #5 and #6 Filters: Humans, Adult: 19+ years, English, from 1000/1/1 - 2019/10/30	53
#12	Search: #5 and #6 Filters: Humans, English, Polish, Adult: 19+ years, from 1000/1/1 - 2019/10/30	53

Tabela 78. Pubmed – okres między 30.10.2019 r. a 10.03.2020 r. (data wyszukiwania - 16.11.2020)

Nr	Kwerenda	Wynik
#4	Search: #1 AND #2 Filters: from 2019/10/30 - 2020/3/10	19
#3	Search: #1 AND #2	250
#2	Search: "tolvaptan" [All Fields] OR "Jinarc" [All Fields] OR "Samsca" [All Fields] OR "OPC 41061" [All Fields] OR "OPC-41061" [All Fields] OR "OPC41061" [All Fields] OR "jynarque" [All Fields]	1 153
#1	Search: "autosomal dominant polycystic kidney disease" [All Fields] OR ADPKD [All Fields] OR "polycystic kidney" [All Fields] OR "cystic disease" [All Fields] OR "cystic kidney" [All Fields] OR "kidney diseases" [All Fields] OR "kidney multicystic" [All Fields] OR "kidney polycystosis" [All Fields] OR "polycystic renal disease" [All Fields] OR "renal cystic disease" [All Fields] OR "renal polycystic disease" [All Fields]	120 512

Tabela 79. Embase przez Ovid - okres między 30.10.2019 r. a 10.03.2020 r. (data wyszukiwania - 17.11.2020)

Nr	Kwerenda	Wynik
1	exp tolvaptan/	2714
2	exp kidney polycystic disease/	15915
3	(jinarc or tolvaptan or samsca or jynarque).ab,kw,ti.	1719
4	1 or 3	2815
5	("autosomal dominant polycystic kidney disease" or ADPKD or "polycystic kidney" or "cystic disease" or "cystic kidney" or "kidney diseases" or "kidney multicystic" or "kidney polycystosis" or "polycystic renal disease" or "renal cystic disease" or "renal polycystic disease").ab,kw,ti.	22947
6	2 or 5	28559
7	4 and 6	492
8	limit 7 to dc=20191030-20200310	21
9	limit 8 to (english or polish)	20

## Załącznik 2. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 80. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Amlodipinum + Valsartanum							
Dipperam, tabletki powlekane, 10+160 mg	28 szt.	05907626708288	18,14	19,05	24,11	30%	7,23
Dipperam, tabletki powlekane, 10+160 mg	56 szt.	05907626709384	34,99	36,74	44,58	30%	13,37
Dipperam, tabletki powlekane, 5+160 mg	28 szt.	05907626708257	18,14	19,05	24,11	30%	7,23
Dipperam, tabletki powlekane, 5+160 mg	56 szt.	05907626709377	34,99	36,74	44,58	30%	13,37
Dipperam, tabletki powlekane, 5+80 mg	28 szt.	05907626708226	9,07	9,52	12,07	30%	4,23
Dipperam, tabletki powlekane, 5+80 mg	56 szt.	05907626709360	17,50	18,38	23,44	30%	7,03
Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum							
Valtricom, tabl. powł., 10 + 160 + 12,5 mg	28 szt.	03838989708610	20,20	21,21	24,14	30%	9,37
Valtricom, tabl. powł., 10 + 160 + 25 mg	28 szt.	03838989708634	20,20	21,21	24,14	30%	9,37
Valtricom, tabl. powł., 5 + 160 + 12,5 mg	28 szt.	03838989708627	20,20	21,21	24,14	30%	9,37
Candesartanum cilexetili							
Karbis, tabletki, 16 mg	28 szt.	05909991389468	15,34	16,11	21,17	30%	6,35
Karbis, tabl., 16 mg	28 szt.	05909991392475	16,58	17,41	22,47	30%	6,74
Karbis, tabletki, 16 mg	56 szt.	05909991389475	30,67	32,20	40,03	30%	12,01
Karbis, tabl., 16 mg	56 szt.	05909991392482	33,16	34,82	42,66	30%	12,80
Karbis, tabletki, 32 mg	28 szt.	05909991389512	30,67	32,20	40,03	30%	12,01
Karbis, tabl., 32 mg	28 szt.	05909991395100	33,16	34,82	42,66	30%	12,80
Karbis, tabletki, 8 mg	28 szt.	05909991389420	7,67	8,05	11,22	30%	3,37
Karbis, tabl., 8 mg	28 szt.	05909991390242	8,29	8,70	11,87	30%	3,56
Karbis, tabletki, 8 mg	56 szt.	05909991389437	15,34	16,11	21,17	30%	6,35
Karbis, tabl., 8 mg	56 szt.	05909991390259	16,58	17,41	22,47	30%	6,74
Ranacand, tabl., 16 mg	28 szt.	05909990801350	22,57	23,70	24,14	30%	11,86
Ranacand, tabl., 8 mg	28 szt.	05909990801367	11,29	11,85	12,07	30%	6,57
Candesartanum cilexetili + Amlodipinum							
Camlocor, tabl., 16 + 10 mg	28 szt.	03838989720544	18,36	19,28	24,14	30%	7,44
Camlocor, tabl., 16 + 5 mg	28 szt.	05909991367732	18,36	19,28	24,14	30%	7,44
Camlocor, tabl., 8 + 5 mg	28 szt.	05909991367510	9,18	9,64	12,07	30%	4,36
Candezek Combi, kapsułki twarde, 16 + 10 mg	30 kaps.	05906414002140	26,30	27,62	25,86	30%	14,83
Candezek Combi, kaps. twarde, 16 + 10 mg	90 kaps.	05906414002171	78,84	82,78	77,59	30%	38,69
Candezek Combi, kapsułki twarde, 16 + 5 mg	30 kaps.	05906414002089	26,30	27,62	25,86	30%	14,83
Candezek Combi, kaps. twarde, 16 + 5 mg	90 kaps.	05906414002119	78,84	82,78	77,59	30%	38,69
Candezek Combi, kapsułki twarde, 8 + 10 mg	30 kaps.	05906414002027	13,15	13,81	12,93	30%	8,12
Candezek Combi, kaps. twarde, 8 + 10 mg	90 kaps.	05906414002058	39,42	41,39	38,80	30%	21,02
Candezek Combi, kapsu ki twarde, 8 + 5 mg	30 kaps.	05906414001969	13,15	13,81	12,93	30%	8,12
Candezek Combi, kaps. twarde, 8 + 5 mg	90 kaps.	05906414001990	39,42	41,39	38,80	30%	21,02
Caramlo, tabl., 16 + 10 mg	28 szt.	05909991191832	16,96	17,81	22,87	30%	6,86
Caramlo, tabl., 16 + 5 mg	28 szt.	05909991418076	16,96	17,81	22,87	30%	6,86
Caramlo, tabl., 8 + 5 mg	28 szt.	05909991191764	8,48	8,90	12,07	30%	3,62
Candesartanum cilexetili + Hydrochlorothiazidum							
Karbicombi, tabl., 32+25 mg	30 szt.	05909991428112	37,80	39,69	47,91	30%	14,37
Candesartanum cilexetilum							
Atacand, tabl., 16 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	05909990430123	23,47	24,64	24,14	30%	12,79
Atacand, tabl., 8 mg	14 szt. (1 blister po 14 szt.)	05909990430017	13,23	13,89	6,04	30%	11,44
Atacand, tabl., 8 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	05909990430024	11,06	11,61	12,07	30%	6,33
Candepres, tabl., 16 mg	28 szt. (4 blister po 7 szt.)	05909990739653	21,28	22,34	24,14	30%	10,51
Candepres, tabl., 32 mg	28 tabl.	05909990739707	34,20	35,91	43,75	30%	13,13
Candepres, tabl., 8 mg	28 szt. (4 blister po 7 szt.)	05909990739592	10,80	11,34	12,07	30%	6,06
Carzap, tabl., 16 mg	28 tabl.	05909990937172	19,44	20,41	24,14	30%	8,57
Carzap, tabl., 16 mg	56 szt.	05909990937196	41,70	43,79	48,28	30%	17,83
Carzap, tabl., 32 mg	28 tabl.	05909990937264	38,88	40,82	48,28	30%	14,86
Carzap, tabl., 8 mg	28 tabl.	05909990937080	9,72	10,21	12,07	30%	4,93
Carzap, tabl., 8 mg	56 szt.	05909990937103	20,85	21,89	24,14	30%	10,05
Kandesar, tabl., 16 mg	28 szt.	05909990962945	19,44	20,41	24,14	30%	8,57
Kandesar, tabl., 8 mg	28 szt.	05909990962839	9,72	10,21	12,07	30%	4,93
Karbis, tabl., 16 mg	28 szt.	05909990772193	22,68	23,81	24,14	30%	11,97
Karbis, tabl., 16 mg	56 tabl.	05909990772209	42,34	44,46	48,28	30%	18,50
Karbis, tabl., 32 mg	28 tabl.	05909990772230	42,34	44,46	48,28	30%	18,50
Karbis, tabl., 8 mg	28 szt.	05909990772162	11,34	11,91	12,07	30%	6,63
Karbis, tabl., 8 mg	56 tabl.	05909990772179	23,00	24,15	24,14	30%	12,31
Candesartanum cilexetilum + Hydrochlorothiazidum							
Candepres HCT, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	05909990800629	20,22	21,23	24,14	30%	9,39
Candepres HCT, tabl., 32+12,5 mg	28 szt.	05909991063702	38,34	40,26	48,10	30%	14,43
Candepres HCT, tabl., 32+25 mg	28 szt.	05909991064051	38,34	40,26	48,10	30%	14,43
Candepres HCT, tabl., 8+12,5 mg	28 szt.	05909990800360	10,64	11,17	12,07	30%	5,89



Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama, tabletki, 16+12,5 mg	28 tabl.	05909991245610	18,36	19,28	24,14	30%	7,44
Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama, tabletki, 8+12,5 mg	28 tabl.	05909991245528	9,18	9,64	12,07	30%	4,36
Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	05909991415907	17,28	18,14	23,20	30%	6,96
Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	05909990957255	20,41	21,43	24,14	30%	9,59
Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg	56 szt.	05909990957279	41,70	43,79	48,28	30%	17,83
Carzap HCT, tabletki, 32+12,5 mg	28 tabl.	05909991057596	39,42	41,39	48,28	30%	15,43
Carzap HCT, tabletki, 32+25 mg	28 tabl.	05909991058609	39,42	41,39	48,28	30%	15,43
Carzap HCT, tabl., 8+12,5 mg	28 szt.	05909990957170	10,21	10,72	12,07	30%	5,44
Carzap HCT, tabl., 8+12,5 mg	56 szt.	05909990957194	20,85	21,89	24,14	30%	10,05
Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	05909990865178	22,68	23,81	24,14	30%	11,97
Karbicombi, tabl. powl., 16+12,5 mg	56 szt.	05909990865185	42,55	44,68	48,28	30%	18,72
Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg	84 szt.	05909991136840	60,60	63,63	72,42	30%	22,78
Karbicombi, tabl. powl., 32+12,5 mg	28 szt.	05909990865222	42,55	44,68	48,28	30%	18,72
Karbicombi, tabl. powl., 32+25 mg	28 szt.	05909990865260	42,55	44,68	48,28	30%	18,72
Karbicombi, tabl. powl., 8+12,5 mg	28 szt.	05909990865130	10,26	10,77	12,07	30%	5,49
Karbicombi, tabl. powl., 8+12,5 mg	56 szt.	05909990865147	21,28	22,34	24,14	30%	10,51
Karbicombi, tabl., 8+12,5 mg	84 szt.	05909991136833	30,29	31,80	36,21	30%	12,95
Eprosartanum							
Teveten, tabl. powl., 600 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	05909990868414	22,25	23,36	6,04	30%	20,91
Irbesartanum							
Irbesartan Aurovitas, tabl., 150 mg	28 szt.	05909991334178	9,09	9,54	12,07	30%	4,26
Irbesartan Aurovitas, tabl., 300 mg	28 szt.	05909991334208	18,19	19,10	24,14	30%	7,27
Irprestan, tabl. powl., 150 mg	28 szt.	05909990747085	13,31	13,98	12,07	30%	8,70
Irprestan, tabl. powl., 300 mg	28 szt.	05909990747122	26,61	27,94	24,14	30%	16,10
Irprestan, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	05909990747054	6,65	6,98	6,04	30%	4,53
Losartan potassium + Hydrochlorothiazid							
Losacor HCT, tabl. powl., 50+12,5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990729685	10,80	11,34	12,07	30%	6,06
Losartanum							
Cozaar, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990674411	10,84	11,38	12,07	30%	6,10
Lakea, tabl. powl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991108212	10,80	11,34	12,93	30%	5,65
Lorista, tabl. powl., 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990638659	20,41	21,43	24,14	30%	9,59
Lorista, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990818914	10,21	10,72	12,07	30%	5,44
Lorista, tabl. powl., 50 mg	56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	05909990649112	20,41	21,43	24,14	30%	9,59
Lorista, tabl. powl., 50 mg	84 szt. (6 blist.po 14 szt.)	05909990649129	25,92	27,22	33,72	30%	10,12
Losacor, tabl. powl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991055110	11,56	12,14	12,93	30%	6,45
Losagen, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990639885	6,48	6,80	9,97	30%	2,99
Losartan Genoptim, tabletki powlekane, 100 mg	28 tabl.	05909991297060	10,69	11,22	16,28	30%	4,88
Losartan Genoptim, tabletki powlekane, 50 mg	28 tabl.	05909991296940	5,35	5,62	8,79	30%	2,64
Losartan KRKA, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990956654	10,80	11,34	12,93	30%	5,65
Losartic, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990621439	10,26	10,77	12,07	30%	5,49
Lozap 50, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990573905	11,79	12,38	12,93	30%	6,69
Presartan, tabl. powl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990724345	8,37	8,79	12,15	30%	3,65
Xartan, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990481118	18,68	19,61	12,93	30%	13,92
Losartanum + Amlodipinum							
Alortia, tabl. powl., 100+10 mg	30 szt.	05909991105853	23,65	24,83	25,86	30%	12,04
Alortia, tabl. powl., 100+5 mg	30 szt.	05909991105785	23,65	24,83	25,86	30%	12,04
Alortia, tabl. powl., 50+10 mg	30 szt.	05909991105723	11,77	12,36	12,93	30%	6,67
Alortia, tabl. powl., 50+10 mg	60 szt.	05909991105747	23,65	24,83	25,86	30%	12,04
Alortia, tabl. powl., 50+10 mg	90 szt.	05909991105761	35,48	37,25	38,80	30%	16,88
Alortia, tabl. powl., 50+5 mg	30 szt.	05909991105655	11,77	12,36	12,93	30%	6,67
Alortia, tabl. powl., 50+5 mg	60 szt.	05909991105679	23,65	24,83	25,86	30%	12,04
Alortia, tabl. powl., 50+5 mg	90 szt.	05909991105693	35,48	37,25	38,80	30%	16,88
Losartanum + Hydrochlorothiazidum							
Hyzaar, tabl. powl., 50+12,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990433612	10,84	11,38	12,07	30%	6,10
Loreblok HCT, tabl. powl., 50+12,5 mg	28 szt.	05909990778843	10,10	10,61	12,07	30%	5,33
Lorista H, tabl. powl., 50+12,5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990337392	10,21	10,72	12,07	30%	5,44
Lorista H, tabl. powl., 50+12,5 mg	56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	05909990686339	20,41	21,43	24,14	30%	9,59
Lorista H, tabl. powl., 50+12,5 mg	84 szt. (6 blist.po 14 szt.)	05909990686360	30,62	32,15	36,21	30%	13,30
Lorista HD, tabl. powl., 100+25 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990645565	20,41	21,43	24,14	30%	9,59
Losartan + HCT Genoptim, tabl. powl., 100+25 mg	28 szt.	05909991303082	10,63	11,16	16,22	30%	4,87
Losartan + HCT Genoptim, tabl. powl., 50+12,5 mg	28 szt.	05909991302931	5,36	5,63	8,80	30%	2,64
Losartan HCT Bluefish, tabl. powl., 100+25 mg	28 tabl.	05909990810796	10,04	10,54	15,60	30%	4,68
Lozap HCT, tabl. powl., 50+12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990611980	11,79	12,38	12,93	30%	6,69
Presartan H, tabl. powl., 100+25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990721894	21,60	22,68	25,86	30%	9,89
Presartan H, tabl. powl., 50+12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990721641	10,80	11,34	12,93	30%	5,65
Losartanum kalicum							
Cozaar, tabl. powl., 100 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991073428	21,68	22,76	24,14	30%	10,92
Loreblok, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909990770601	7,56	7,94	11,11	30%	3,33
Losartanum kalicum + Hydrochlorothiazidum							
Hyzaar Forte, tabl. powl., 100+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990970513	21,68	22,76	24,14	30%	10,92



Lorista HL, tabl. powl., 100+12,5 mg	28 szt.	05909990816484	20,41	21,43	24,14	30%	9,59
Telmisartanum							
Actelsar, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990891832	10,21	10,72	12,07	30%	5,44
Actelsar, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990891863	20,41	21,43	24,14	30%	9,59
Micardis, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990440726	20,43	21,45	12,07	30%	16,17
Micardis, tabl., 80 mg	14 szt.	05909990440818	17,83	18,72	12,07	30%	13,44
Micardis, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990440825	27,11	28,47	24,14	30%	16,63
Polsart, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990936670	13,21	13,87	12,07	30%	8,59
Polsart, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990936700	26,42	27,74	24,14	30%	15,91
Pritor, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990463428	15,47	16,24	12,07	30%	10,96
Pritor, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990463527	19,74	20,73	24,14	30%	8,89
Telmabax, tabl., 40 mg	28 szt.	05909991060220	8,91	9,36	12,07	30%	4,08
Telmabax, tabl., 80 mg	28 szt.	05909991060268	17,82	18,71	23,77	30%	7,13
Telmisartan Bluefish, tabletki, 40 mg	28 szt.	05909991391713	8,10	8,51	11,68	30%	3,50
Telmisartan Bluefish, tabletki, 80 mg	28 szt.	05909991391720	16,42	17,24	22,30	30%	6,69
Telmisartan EGIS, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909991036768	10,10	10,61	12,07	30%	5,33
Telmisartan EGIS, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	05909991229801	17,01	17,86	22,92	30%	6,88
Telmisartan EGIS, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	05909991036867	20,20	21,21	24,14	30%	9,37
Telmisartan Genoptim, tabletki, 40 mg	28 szt.	05909991388003	9,15	9,61	12,07	30%	4,33
Telmisartan Genoptim, tabletki, 80 mg	28 szt.	05909991388034	18,30	19,22	24,14	30%	7,38
Telmisartan Mylan, tabl., 40 mg	28 szt.	05909991018429	8,64	9,07	12,07	30%	3,79
Telmisartan Mylan, tabl., 80 mg	28 tabl.	05909991018436	17,17	18,03	23,09	30%	6,93
Telmisartan Orion, tabletki, 40 mg	28 szt.	05909991367329	8,37	8,79	11,96	30%	3,59
Telmisartan Orion, tabletki, 80 mg	28 szt.	05909991367374	16,74	17,58	22,64	30%	6,79
Telmisartanum 123ratio, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990821839	9,45	9,92	12,07	30%	4,65
Telmisartanum 123ratio, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990821792	18,36	19,28	24,14	30%	7,44
Telmix, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990974863	12,31	12,93	12,07	30%	7,65
Telmix, tabl., 40 mg	56 tabl.	05909990974887	20,30	21,32	24,14	30%	9,48
Telmix, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990974979	24,62	25,85	24,14	30%	14,02
Telmix, tabl., 80 mg	56 tabl.	05909990974993	40,61	42,64	48,28	30%	16,68
Telmizek, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990902002	12,94	13,59	12,07	30%	8,31
Telmizek, tabletki, 80 mg	28 szt.	05909991361969	16,42	17,24	22,30	30%	6,69
Telmizek, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990902095	25,88	27,17	24,14	30%	15,33
Tezeo, tabl., 40 mg	28 szt.	05909991423551	7,99	8,39	11,56	30%	3,47
Tezeo, tabl., 40 mg	28 tabl.	05909990818082	10,10	10,61	12,07	30%	5,33
Tezeo, tabl., 40 mg	56 szt.	05909991423568	15,98	16,78	21,84	30%	6,55
Tezeo, tabl., 40 mg	56 szt.	05909991086626	19,71	20,70	24,14	30%	8,86
Tezeo, tabl., 80 mg	28 szt.	05909991423575	15,98	16,78	21,84	30%	6,55
Tezeo, tabl., 80 mg	28 tabl.	05909990818150	20,20	21,21	24,14	30%	9,37
Tezeo, tabl., 80 mg	56 szt.	05909991423582	30,89	32,43	40,27	30%	12,08
Tezeo, tabl., 80 mg	56 szt.	05909991086633	39,42	41,39	48,28	30%	15,43
Tolura, tabl., 40 mg	56 tabl.	05909990707628	25,22	26,48	24,14	30%	14,64
Tolura, tabl., 40 mg	84 szt.	05909990707635	30,29	31,80	36,21	30%	12,95
Tolura, tabl., 80 mg	56 tabl.	05909990707697	50,44	52,96	48,28	30%	27,00
Tolura, tabl., 80 mg	84 szt.	05909990707703	60,59	63,62	72,42	30%	22,77
Tolura 40 mg tabletki, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	05909990707604	11,02	11,57	12,07	30%	6,29
Tolura 80 mg tabletki, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	05909990707673	22,04	23,14	24,14	30%	11,30
Toptelmi, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990804072	10,10	10,61	12,07	30%	5,33
Toptelmi, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990804057	20,20	21,21	24,14	30%	9,37
Zanacodar, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990941841	8,64	9,07	12,07	30%	3,79
Zanacodar, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990941926	17,28	18,14	23,20	30%	6,96
Telmisartanum + Amlodipinum							
Teldipin, tabletki, 40+10 mg	28 szt.	05909991338626	10,10	10,61	12,07	30%	5,33
Teldipin, tabletki, 40+5 mg	28 szt.	05909991338541	10,10	10,61	12,07	30%	5,33
Teldipin, tabletki, 80+10 mg	28 szt.	05909991338787	20,20	21,21	24,14	30%	9,37
Teldipin, tabletki, 80+5 mg	28 szt.	05909991338701	20,20	21,21	24,14	30%	9,37
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum							
Actelsar HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991056247	24,73	25,97	24,14	30%	14,13
Actelsar HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991056773	24,73	25,97	24,14	30%	14,13
Gisartan, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991080051	24,84	26,08	24,14	30%	14,24
Gisartan, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991080174	24,84	26,08	24,14	30%	14,24
MicardisPlus, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991020026	33,05	34,70	24,14	30%	22,86
MicardisPlus, tabl., 80+25 mg	14 szt.	05909990653010	20,90	21,95	12,07	30%	16,67
MicardisPlus, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909990653027	33,90	35,60	24,14	30%	23,76
Polsart Plus, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991079451	12,40	13,02	12,07	30%	7,74
Polsart Plus, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991079598	24,80	26,04	24,14	30%	14,20
Polsart Plus, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991079703	24,80	26,04	24,14	30%	14,20
PritorPlus, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991068325	24,61	25,84	12,07	30%	20,56
PritorPlus, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991068424	29,62	31,10	24,14	30%	19,26
PritorPlus, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909990644834	29,62	31,10	24,14	30%	19,26
Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991388157	9,50	9,98	12,07	30%	4,70
Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991388188	19,01	19,96	24,14	30%	8,12

Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991388218	19,01	19,96	24,14	30%	8,12
Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991073732	12,10	12,71	12,07	30%	7,43
Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991421816	17,82	18,71	23,77	30%	7,13
Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991073848	24,73	25,97	24,14	30%	14,13
Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991073909	24,73	25,97	24,14	30%	14,13
Telmizek HCT, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991082338	13,50	14,18	12,07	30%	8,90
Telmizek HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991082529	27,00	28,35	24,14	30%	16,51
Telmizek HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991082598	27,00	28,35	24,14	30%	16,51
Tezeo HCT, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991095994	11,60	12,18	12,07	30%	6,90
Tezeo HCT, tabl., 40+12,5 mg	56 szt.	05909991096007	23,20	24,36	24,14	30%	12,52
Tezeo HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991096038	23,20	24,36	24,14	30%	12,52
Tezeo HCT, tabl., 80+12,5 mg	56 szt.	05909991096045	46,40	48,72	48,28	30%	22,76
Tezeo HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991096069	23,20	24,36	24,14	30%	12,52
Tezeo HCT, tabl., 80+25 mg	56 szt.	05909991096076	46,40	48,72	48,28	30%	22,76
Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991045180	13,50	14,18	12,07	30%	8,90
Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	56 szt.	05909991045203	27,00	28,35	24,14	30%	16,51
Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	84 szt.	05909991045265	40,50	42,53	36,21	30%	23,68
Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991045692	27,00	28,35	24,14	30%	16,51
Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	56 szt.	05909991045722	54,00	56,70	48,28	30%	30,74
Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	84 szt.	05909991045746	81,00	85,05	72,42	30%	44,20
Tolucombi, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991045807	27,00	28,35	24,14	30%	16,51
Tolucombi, tabl., 80+25 mg	56 szt.	05909991045852	54,00	56,70	48,28	30%	30,74
Tolucombi, tabl., 80+25 mg	84 szt.	05909991045876	81,00	85,05	72,42	30%	44,20
Zanacodar Combi, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991226381	12,23	12,84	12,07	30%	7,56
Zanacodar Combi, tabl., 40+12,5 mg	56 szt.	05909991330040	17,80	18,69	23,75	30%	7,13
Zanacodar Combi, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991226398	24,45	25,67	24,14	30%	13,83
Zanacodar Combi, tabl., 80+12,5 mg	56 szt.	05909991330057	35,60	37,38	45,22	30%	13,57
Zanacodar Combi, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991226404	24,45	25,67	24,14	30%	13,83
Zanacodar Combi, tabl., 80+25 mg	56 szt.	05909991330064	35,60	37,38	45,22	30%	13,57
Valsartanum							
Avasart, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990773763	20,20	21,21	24,14	30%	9,37
Avasart, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990773695	10,25	10,76	12,07	30%	5,48
Awalone, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	05909990688739	15,01	15,76	20,82	30%	6,25
Awalone, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	05909990688548	7,51	7,89	11,06	30%	3,32
Axudan, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909991230395	13,93	14,63	19,69	30%	5,91
Axudan, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	05909991253912	14,31	15,03	20,09	30%	6,03
Axudan, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	05909991253226	7,40	7,77	10,94	30%	3,28
Bespres, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990751877	20,20	21,21	24,14	30%	9,37
Bespres, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	05909991350680	14,04	14,74	19,80	30%	5,94
Bespres, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990751594	10,10	10,61	12,07	30%	5,33
Diovan, tabl. powl., 160 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	05909990929238	14,58	15,31	12,07	30%	10,03
Diovan, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990929214	28,84	30,28	24,14	30%	18,44
Diovan, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990929115	18,90	19,85	12,07	30%	14,57
Dipper - Mono, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909990831067	21,60	22,68	24,14	30%	10,84
Dipper - Mono, tabl. powl., 160 mg	56 szt.	05909990831081	32,29	33,90	41,74	30%	12,52
Dipper - Mono, tabl. powl., 320 mg	28 szt.	05909990831159	37,80	39,69	47,53	30%	14,26
Dipper - Mono, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	05909990830961	10,80	11,34	12,07	30%	6,06
Dipper - Mono, tabl. powl., 80 mg	56 szt.	05909990830985	15,71	16,50	21,56	30%	6,47
Ivisart, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990685981	7,69	8,07	11,24	30%	3,37
Tensart, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990682065	18,82	19,76	24,14	30%	7,92
Tensart, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990681877	10,26	10,77	12,07	30%	5,49
Valorion, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	05909991299590	15,01	15,76	20,82	30%	6,25
Valorion, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	05909991299583	7,51	7,89	11,06	30%	3,32
Valsacor 160, tabl. powl., 160 mg	60 szt.	05909990818983	44,44	46,66	51,73	30%	18,67
Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990074969	20,74	21,78	24,14	30%	9,94
Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 160 mg	90 szt.	05909990818990	64,80	68,04	77,59	30%	23,95
Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 320 mg	28 szt.	05909991216306	28,30	29,72	37,56	30%	11,27
Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 320 mg	28 szt.	05909990779147	41,47	43,54	48,28	30%	17,57
Valsacor 80, tabl. powl., 80 mg	60 szt.	05909990818853	22,23	23,34	25,86	30%	10,55
Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990074945	10,37	10,89	12,07	30%	5,61
Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 80 mg	90 szt.	05909990818860	32,40	34,02	38,80	30%	13,65
Valsartan Aurovitas, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	05909991345815	13,82	14,51	19,58	30%	5,87
Valsartan Aurovitas, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	05909991345785	6,91	7,26	10,43	30%	3,13
Valsartan Genoptim, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	05909991266455	14,99	15,74	20,80	30%	6,24
Valsartan Genoptim, tabletki powlekane, 160 mg	56 tabl.	05909991266479	29,98	31,48	39,32	30%	11,80
Valsartan Genoptim, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	05909991266387	7,50	7,88	11,05	30%	3,32
Valsartan Medical Valley, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909991282608	11,88	12,47	17,53	30%	5,26
Valsartan Medical Valley, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	05909991282455	5,94	6,24	9,41	30%	2,82
Valtap, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909990804580	12,10	12,71	17,77	30%	5,33
Valtap, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	05909991344375	14,04	14,74	19,80	30%	5,94
Valtap, tabl. powl., 160 mg	56 szt.	05909991088118	24,19	25,40	33,24	30%	9,97
Valtap, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	05909990804542	6,21	6,52	9,69	30%	2,91

Valtap, tabl. powl., 80 mg	56 szt.	05909991088101	12,42	13,04	18,10	30%	5,43
Valzek, tabl., 160 mg	28 tabl.	05909991202330	18,58	19,51	24,14	30%	7,66
Valzek, tabl., 80 mg	28 tabl.	05909991202286	9,29	9,75	12,07	30%	4,47
Vanatex, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909990827480	20,74	21,78	24,14	30%	9,94
Vanatex, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	05909990827459	10,37	10,89	12,07	30%	5,61
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum							
Axudan HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	05909991230234	13,93	14,63	19,69	30%	5,91
Axudan HCT, tabletki powlekane, 160+12,5 mg	28 tabl.	05909991251857	14,31	15,03	20,09	30%	6,03
Axudan HCT, tabletki powlekane, 160+12,5 mg mg	28 szt.	05909991340131	13,99	14,69	19,75	30%	5,93
Axudan HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	05909991230333	13,93	14,63	19,69	30%	5,91
Axudan HCT, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 szt.	05909991340186	13,99	14,69	19,75	30%	5,93
Axudan HCT, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 tabl.	05909991254407	14,31	15,03	20,09	30%	6,03
Axudan HCT, tabletki powlekane, 320+25 mg	28 szt.	05909991325749	28,62	30,05	37,89	30%	11,37
Axudan HCT, tabletki powlekane, 80+12,5 mg	28 szt.	05909991325572	7,15	7,51	10,68	30%	3,20
Co-Bespres, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	05909990874255	21,55	22,63	24,14	30%	10,79
Co-Bespres, tabletki powlekane, 160+25 mg	14 tabl.	05909991305932	7,99	8,39	11,56	30%	3,47
Co-Bespres, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 szt.	05909991343989	13,01	13,66	18,72	30%	5,62
Co-Bespres, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 szt.	05909991351090	13,99	14,69	19,75	30%	5,93
Co-Bespres, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	05909991282028	15,88	16,67	21,74	30%	6,52
Co-Bespres, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990740864	21,49	22,56	24,14	30%	10,72
Co-Bespres, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 tabl.	05909991305949	15,98	16,78	21,84	30%	6,55
Co-Bespres, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990740833	10,26	10,77	12,07	30%	5,49
Co-Diovan, tabl. powl., 160+25 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	05909991062927	14,37	15,09	12,07	30%	9,81
Co-Dipper, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	05909990829989	21,60	22,68	24,14	30%	10,84
Co-Dipper, tabl. powl., 160+12,5 mg	56 szt.	05909990830008	31,01	32,56	40,40	30%	12,12
Co-Dipper, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	05909990830107	21,60	22,68	24,14	30%	10,84
Co-Dipper, tabl. powl., 160+25 mg	56 szt.	05909990830138	34,56	36,29	44,13	30%	13,24
Co-Dipper, tabl. powl., 320+12,5 mg	28 szt.	05909990830176	37,80	39,69	47,53	30%	14,26
Co-Dipper, tabl. powl., 320+25 mg	28 szt.	05909990830244	37,80	39,69	47,53	30%	14,26
Co-Dipper, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909990829927	10,80	11,34	12,07	30%	6,06
Co-Dipper, tabl. powl., 80+12,5 mg	56 szt.	05909990829941	17,28	18,14	23,20	30%	6,96
Co-Valsacor, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990740246	20,74	21,78	24,14	30%	9,94
Co-Valsacor, tabl. powl., 160+12,5 mg	56 tabl.	05909990740253	38,34	40,26	48,10	30%	14,43
Co-Valsacor, tabl. powl., 160+12,5 mg	98 szt.	05909990740260	67,09	70,44	81,17	30%	24,35
Co-Valsacor, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990740277	20,74	21,78	24,14	30%	9,94
Co-Valsacor, tabl. powl., 160+25 mg	56 tabl.	05909990740284	38,34	40,26	48,10	30%	14,43
Co-Valsacor, tabl. powl., 160+25 mg	98 szt.	05909990740291	67,09	70,44	81,17	30%	24,35
Co-Valsacor, tabletki powlekane, 320+12,5 mg	28 szt.	05909991349721	25,38	26,65	34,49	30%	10,35
Co-Valsacor, tabl. powl., 320+12,5 mg	28 szt.	05909990847464	41,47	43,54	48,28	30%	17,57
Co-Valsacor, tabletki powlekane, 320+25 mg	28 szt.	05909991349707	25,38	26,65	34,49	30%	10,35
Co-Valsacor, tabl. powl., 320+25 mg	28 szt.	05909990847501	41,47	43,54	48,28	30%	17,57
Co-Valsacor, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 tabl.	05909990740192	9,61	10,09	12,07	30%	4,81
Co-Valsacor, tabl. powl., 80+12,5 mg	56 tabl.	05909990740208	19,17	20,13	24,14	30%	8,29
Co-Valsacor, tabl. powl., 80+12,5 mg	98 szt.	05909990740239	33,54	35,22	42,25	30%	12,82
Tensart HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990704132	18,82	19,76	24,14	30%	7,92
Tensart HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990704262	18,82	19,76	24,14	30%	7,92
Valsartan + HCT Genoptim, tabletki powlekane, 160+12,5 mg	28 tabl.	05909991136116	16,61	17,44	22,50	30%	6,75
Valsartan + HCT Genoptim, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 tabl.	05909991136376	16,61	17,44	22,50	30%	6,75
Valsartan + HCT Genoptim, tabletki powlekane, 80+12,5 mg	28 tabl.	05909991135850	8,37	8,79	11,96	30%	3,59
Valsartan + hydrochlorothiazide Krka, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	05909990847600	19,17	20,13	24,14	30%	8,29
Valsartan + hydrochlorothiazide Krka, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	05909990847655	19,17	20,13	24,14	30%	8,29
Valtap HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	05909990801961	12,10	12,71	17,77	30%	5,33
Valtap HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	56 szt.	05909991067557	24,19	25,40	33,24	30%	9,97
Valtap HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	05909990802005	12,42	13,04	18,10	30%	5,43
Valtap HCT, tabl. powl., 160+25 mg	56 szt.	05909991067564	24,84	26,08	33,92	30%	10,18
Vanatex HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	05909990862375	21,55	22,63	24,14	30%	10,79
Vanatex HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	05909990862399	21,55	22,63	24,14	30%	10,79
Vanatex HCT, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909990862351	10,26	10,77	12,07	30%	5,49
44.0. Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Benazeprilum							
Lotensin, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990118915	18,52	19,45	6,60	ryczałt	18,86
Lotensin, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990119011	26,46	27,78	13,21	ryczałt	26,08
Lotensin, tabl. powl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990118816	13,82	14,51	3,30	ryczałt	15,44
Cilazaprilum							
Cazaprol, tabl. powl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990678648	7,78	8,17	2,12	ryczałt	8,82
Cazaprol, tabl. powl., 2,5 mg	28 szt.	05909990678655	12,05	12,65	4,95	ryczałt	12,44
Cazaprol, tabl. powl., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990678679	19,39	20,36	9,91	ryczałt	19,22

Cilan, tabl. powl., 0,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990066636	4,75	4,99	1,06	ryczałt	5,32
Cilan, tabl. powl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990066667	8,15	8,56	2,12	ryczałt	9,22
Cilan, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990066780	13,82	14,51	5,31	ryczałt	14,06
Cilan, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990066803	22,02	23,12	10,62	ryczałt	21,87
Cilazaprilum + Hydrochlorothiazidum							
Cazacombi, tabl. powl., 5+12,5 mg	28 szt.	05909990781676	19,43	20,40	9,91	ryczałt	19,26
Enalaprilum							
Enarenal, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990015030	4,26	4,47	5,31	ryczałt	4,01
Enarenal, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990015054	8,37	8,79	10,62	ryczałt	7,54
Enarenal, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990020836	7,88	8,27	10,62	ryczałt	7,02
Enarenal, tabl., 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990020829	14,58	15,31	20,10	ryczałt	12,80
Enarenal, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990014934	2,91	3,06	2,65	ryczałt	3,88
Enarenal, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990014958	5,31	5,58	5,31	ryczałt	5,12
Imidaprilum							
Tanatrił, tabl., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	05909991069919	17,71	18,60	4,95	ryczałt	18,39
Tanatrił, tabl., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	05909991070014	31,21	32,77	9,91	ryczałt	31,63
Tanatrił, tabl., 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	05909991069810	7,80	8,19	2,48	ryczałt	8,96
Lisinoprilum							
LisiHEXAL 10, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991235826	5,45	5,72	5,31	ryczałt	5,26
LisiHEXAL 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991013417	7,56	7,94	5,31	ryczałt	7,48
LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30 szt.	05909991235819	10,85	11,39	10,62	ryczałt	10,14
LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991013516	14,58	15,31	10,62	ryczałt	14,06
LisiHEXAL 20, tabletki, 20 mg	30 tabl.	05909991357337	10,26	10,77	10,62	ryczałt	9,52
LisiHEXAL 20, tabletki, 20 mg	30 tabl.	05909991365691	10,80	11,34	10,62	ryczałt	10,09
LisiHEXAL 20, tabletki, 20 mg	30 tabl.	05909991266608	11,02	11,57	10,62	ryczałt	10,32
LisiHEXAL 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991013318	3,78	3,97	2,65	ryczałt	4,79
Lisinoratio 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990939817	10,26	10,77	5,31	ryczałt	10,31
Lisinoratio 20, tabletki, 20 mg	28 szt.	05909991392697	9,18	9,64	9,91	ryczałt	8,50
Lisinoratio 20, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990939916	16,20	17,01	10,62	ryczałt	15,76
Lisinoratio 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990939718	6,91	7,26	2,65	ryczałt	8,08
Lisiprol, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990682447	10,26	10,77	4,95	ryczałt	10,56
Lisiprol, tabl., 20 mg	28 szt.	05909990682461	16,20	17,01	9,91	ryczałt	15,87
Lisiprol, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990682409	6,70	7,04	2,48	ryczałt	7,81
Ranopril, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991133122	7,43	7,80	4,95	ryczałt	7,59
Ranopril, tabl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991133023	13,75	14,44	9,91	ryczałt	13,30
Ranopril, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991132927	3,69	3,87	2,48	ryczałt	4,64
Lisinoprilum + Amlodipinum							
Dironorm, tabl., 10+5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990701803	13,82	14,51	5,31	ryczałt	14,06
Dironorm, tabl., 20+10 mg	30 szt.	05909990761685	20,25	21,26	10,62	ryczałt	20,02
Dironorm, tabl., 20+5 mg	30 szt.	05909990970520	18,90	19,85	10,62	ryczałt	18,60
Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum							
Lisiprol HCT, tabl., 10+12,5 mg	30 szt.	05909990708352	12,64	13,27	5,31	ryczałt	12,81
Lisiprol HCT, tabl., 20+12,5 mg	30 szt.	05909990708369	18,04	18,94	10,62	ryczałt	17,69
Lisiprol HCT, tabl., 20+25 mg	28 szt.	05909991167714	16,96	17,81	9,91	ryczałt	16,67
Perindopriili tosilas + Amlodipinum							
Vilpin Combi, tabl., 10+10 mg	30 szt.	05909991137571	24,73	25,97	10,62	ryczałt	24,72
Vilpin Combi, tabl., 10+5 mg	30 szt.	05909991137526	24,73	25,97	10,62	ryczałt	24,72
Vilpin Combi, tabl., 5+10 mg	30 szt.	05909991137472	15,01	15,76	5,31	ryczałt	15,30
Vilpin Combi, tabl., 5+5 mg	30 szt.	05909991137212	15,01	15,76	5,31	ryczałt	15,30
Perindopriili tosilas + Indapamidum							
Indix Combi, tabl. powl., 10+2,5 mg	30 szt.	05909991316600	21,60	22,68	10,62	ryczałt	21,43
Perindoprilum							
Erbugen, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990984954	5,94	6,24	5,31	ryczałt	5,78
Prenessa, tabl., 4 mg	30 szt. (1 x 30 szt.)	05909990569311	11,34	11,91	5,31	ryczałt	11,45
Prestarium 10 mg, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	05909990336081	30,30	31,82	10,62	ryczałt	30,57
Prestarium 5 mg, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	05909990337774	19,21	20,17	5,31	ryczałt	19,71
Perindoprilum + Amlodipinum							
Amlessa, tabl., 4+10 mg	90 tabl.	05909990908189	35,53	37,31	15,92	ryczałt	34,96
Amlessa, tabl., 4+5 mg	90 tabl.	05909990908158	35,53	37,31	15,92	ryczałt	34,96
Amlessa, tabl., 8+10 mg	90 tabl.	05909990908264	70,96	74,51	31,85	ryczałt	68,06
Amlessa, tabl., 8+5 mg	90 tabl.	05909990908233	70,96	74,51	31,85	ryczałt	68,06
Co-Prestarium, tabl., 10+10 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	05909990669400	27,50	28,88	10,62	ryczałt	27,63
Co-Prestarium, tabl., 10+5 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	05909990669332	27,50	28,88	10,62	ryczałt	27,63
Co-Prestarium, tabl., 5+10 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	05909990669387	18,10	19,01	5,31	ryczałt	18,55
Co-Prestarium, tabl., 5+5 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	05909990669301	18,10	19,01	5,31	ryczałt	18,55
Perindoprilum + Indapamidum							
Co-Prenessa, tabl., 8+2,5 mg	30 szt.	05909990850167	21,60	22,68	10,62	ryczałt	21,43
Indix Combi, tabl. powl., 2,5+0,625 mg	30 szt.	05909991050290	6,75	7,09	2,65	ryczałt	7,90
Indix Combi, tabl. powl., 5+1,25 mg	30 szt.	05909991050344	13,50	14,18	5,31	ryczałt	13,72
Noliprel Bi-Forte, tabl. powl., 10+2,5 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	05909990707782	35,70	37,49	10,62	ryczałt	36,24
Noliprel Forte, tabl. powl., 5+1,25 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	05909990055029	23,53	24,71	5,31	ryczałt	24,25
Tertensif Bi-Kombi, tabl. powl., 10+2,5 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	05909990715206	35,70	37,49	10,62	ryczałt	36,24



Tertensif Kombi, tabl. powl., 5+1,25 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	05909990055678	23,53	24,71	5,31	ryczałt	24,25
Quinaprilum							
Accupro 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	05909990707010	10,80	11,34	3,54	ryczałt	12,10
Accupro 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	05909990707119	17,16	18,02	7,08	ryczałt	17,36
Accupro 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (4 blist.po 7 tabl.)	05909991080129	26,29	27,60	13,21	ryczałt	25,90
Accupro 5, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	05909990706914	8,10	8,51	1,77	ryczałt	9,06
Acurenal, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991125516	11,02	11,57	3,54	ryczałt	12,33
Acurenal, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991125615	15,12	15,88	7,08	ryczałt	15,21
Acurenal, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990953882	25,26	26,52	14,15	ryczałt	24,59
Acurenal, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991125417	8,05	8,45	1,77	ryczałt	9,00
Pulsaren 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909991165710	12,80	13,44	7,08	ryczałt	12,77
Ramiprilum							
Ampril 10 mg, tabletki, 10 mg	30 tabletek	05909991340766	10,26	10,77	15,56	ryczałt	12,80
Ampril 10 mg tabletki, tabletki, 10 mg	30 szt.	05909991308971	11,34	11,91	16,70	ryczałt	12,80
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990571468	12,31	12,93	17,72	ryczałt	12,80
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990571475	24,84	26,08	33,51	ryczałt	25,60
Ampril 10mg tabletki, tabletki, 10 mg	30 szt.	05909991347420	10,80	11,34	16,13	ryczałt	12,80
Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990571499	6,16	6,47	9,44	ryczałt	6,40
Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990571505	12,42	13,04	17,83	ryczałt	12,80
Apo-Rami, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990653379	14,29	15,00	19,57	ryczałt	11,95
Apo-Rami, tabl., 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990653355	3,60	3,78	4,95	ryczałt	3,57
Apo-Rami, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990653362	7,19	7,55	9,91	ryczałt	6,41
Axtil, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337989	15,97	16,77	21,23	ryczałt	13,13
Axtil, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337958	4,00	4,20	5,31	ryczałt	3,74
Axtil, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337972	7,93	8,33	10,62	ryczałt	7,08
Ivipril, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990962020	12,42	13,04	17,61	ryczałt	11,95
Ivipril, tabl., 2,5 mg	28 szt.	05909990961955	3,10	3,26	4,80	ryczałt	3,20
Ivipril, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990961986	6,16	6,47	9,27	ryczałt	5,97
Piramil, tabletki, 10 mg	30 tabletek	05909991344603	10,26	10,77	15,56	ryczałt	12,80
Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990661756	14,04	14,74	19,31	ryczałt	11,95
Piramil 10 mg, tabletki, 10 mg	30 szt.	05909991369910	12,96	13,61	18,40	ryczałt	12,80
Piramil 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990212170	4,81	5,05	5,31	ryczałt	4,59
Piramil 5 mg, tabletki, 5 mg	30 szt.	05909991369903	7,18	7,54	10,51	ryczałt	6,40
Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990212248	7,56	7,94	10,62	ryczałt	6,69
Polpril, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990924653	14,71	15,45	19,81	ryczałt	12,16
Polpril, kaps. twarde, 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990694655	15,97	16,77	19,81	ryczałt	13,48
Polpril, tabl., 2,5 mg	28 szt.	05909990924608	3,67	3,85	4,95	ryczałt	3,63
Polpril, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990924646	7,35	7,72	9,91	ryczałt	6,58
Polpril, kaps. twarde, 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990694631	7,87	8,26	9,91	ryczałt	7,12
Ramicor, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	05909991093334	10,15	10,66	15,23	ryczałt	11,95
Ramicor, tabl. powl., 2,5 mg	28 tabl.	05909991093280	2,70	2,84	4,38	ryczałt	3,20
Ramicor, tabl. powl., 5 mg	28 tabl.	05909991093303	5,13	5,39	8,19	ryczałt	5,97
Ramipril Aurovitas, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991326012	14,90	15,65	20,44	ryczałt	12,80
Ramipril Aurovitas, tabl., 2,5 mg	30 szt.	05909991325893	3,80	3,99	5,31	ryczałt	3,53
Ramipril Aurovitas, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991325954	7,45	7,82	10,62	ryczałt	6,57
Ramipril Billev, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991070540	12,31	12,93	17,50	ryczałt	11,95
Ramipril Billev, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991070441	6,16	6,47	9,27	ryczałt	5,97
Ramipril Genoptim, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991316655	11,88	12,47	17,04	ryczałt	11,95
Ramipril Genoptim, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991316464	5,94	6,24	9,04	ryczałt	5,97
Ramistad 10, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990017461	10,15	10,66	15,23	ryczałt	11,95
Ramistad 2,5, tabl., 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990017447	2,75	2,89	4,43	ryczałt	3,20
Ramistad 5, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990017454	5,56	5,84	8,64	ryczałt	5,97
Ramve 10 mg, kaps. twarde, 10 mg	28 szt.	05909990047987	13,82	14,51	19,09	ryczałt	11,95
Ramve 2,5 mg, kaps. twarde, 2,5 mg	28 szt.	05909990047949	3,46	3,63	4,95	ryczałt	3,42
Ramve 5 mg, kaps. twarde, 5 mg	28 szt.	05909990047963	6,91	7,26	9,91	ryczałt	6,12
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991414153	13,48	14,15	18,72	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991411640	13,59	14,27	18,84	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991402006	13,59	14,27	18,84	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991427153	13,59	14,27	18,84	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991401566	13,61	14,29	18,86	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990916016	15,98	16,78	19,81	ryczałt	13,49
Tritace 10, tabletki, 10 mg	28 tabl.	05909991367084	13,66	14,34	18,91	ryczałt	11,95
Tritace 2,5, tabl., 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990478217	7,37	7,74	9,95	ryczałt	7,53
Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990478316	9,83	10,32	9,91	ryczałt	9,18
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990610532	15,66	16,44	21,23	ryczałt	12,80
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	90 szt.	05909991004392	47,09	49,44	58,87	ryczałt	38,40
Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990610440	3,89	4,08	5,31	ryczałt	3,62
Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	90 szt.	05909991004378	11,77	12,36	15,92	ryczałt	10,01
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990610495	7,78	8,17	10,62	ryczałt	6,91
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	90 szt.	05909991004385	23,54	24,72	30,92	ryczałt	19,20
Ramiprilum + Felodipinum							
Delmuno 2,5, tabl. powl., 2,5+2,5 mg	28 szt.	05909990973118	11,34	11,91	4,95	ryczałt	11,70

Delmuno 5, tabl. powl., 5+5 mg	28 szt.	05909990973217	14,58	15,31	9,91	ryczałt	14,17
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum							
Ampril HD, tabl., 5+25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990573233	11,61	12,19	10,62	ryczałt	10,94
Ampril HL, tabl., 2,5+12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990573226	8,10	8,51	5,31	ryczałt	8,05
Tritace 2,5 Comb, tabl., 2,5+12,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990885312	8,10	8,51	4,95	ryczałt	8,30
Tritace 5 Comb, tabl., 5+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990885411	9,83	10,32	9,91	ryczałt	9,18
tert-Butylamini Perindoprilum							
Prelessa, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990662494	21,06	22,11	10,62	ryczałt	20,86
Vidotin, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990653614	5,94	6,24	5,31	ryczałt	5,78
Vidotin, tabl., 8 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990653621	11,88	12,47	10,62	ryczałt	11,22
tert-Butylamini perindoprilum + Amlodipinum							
Amlessa, tabl., 4+10 mg	30 szt.	05909990908165	12,42	13,04	5,31	ryczałt	12,58
Amlessa, tabl., 4+5 mg	30 szt.	05909990908134	12,42	13,04	5,31	ryczałt	12,58
Amlessa, tabl., 8+10 mg	30 szt.	05909990908240	24,30	25,52	10,62	ryczałt	24,27
Amlessa, tabl., 8+5 mg	30 szt.	05909990908196	24,30	25,52	10,62	ryczałt	24,27
Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 10 mg	30 szt.	05906414001860	9,94	10,44	5,31	ryczałt	9,98
Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 10 mg	60 szt.	05906414001877	19,87	20,86	10,62	ryczałt	19,60
Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 5 mg	30 szt.	05906414001839	9,94	10,44	5,31	ryczałt	9,98
Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 5 mg	60 szt.	05906414001846	19,87	20,86	10,62	ryczałt	19,60
Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 10 mg	30 szt.	05906414001921	19,87	20,86	10,62	ryczałt	19,60
Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 10 mg	60 szt.	05906414001938	39,74	41,73	21,23	ryczałt	38,09
Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 5 mg	30 szt.	05906414001891	19,87	20,86	10,62	ryczałt	19,60
Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 5 mg	60 szt.	05906414001907	39,74	41,73	21,23	ryczałt	38,09
tert-Butylamini Perindoprilum + Indapamidum							
Co-Prelessa 4 mg/1,25 mg tabletki, tabl., 4+1,25 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	05909990746569	14,04	14,74	5,31	ryczałt	14,28
Co-Prelessa 4 mg/1,25 mg tabletki, tabl., 4+1,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990641086	14,04	14,74	5,31	ryczałt	14,28
42.0. Antagoniści wapnia - pochodne fenylalkilaminy - werapamil							
Verapamilum							
Staveran 120, tabl. powl., 120 mg	20 tabl.	05909990045419	5,62	5,90	8,17	ryczałt	3,20
Staveran 40, tabl. powl., 40 mg	20 tabl.	05909990045211	2,30	2,42	2,72	ryczałt	3,21
Staveran 80, tabl. powl., 80 mg	20 tabl.	05909990045310	4,10	4,31	5,45	ryczałt	3,63
150.1. Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon							
Oxycodoni hydrochloridum							
Xancodal, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	100 szt.	05909991038670	213,12	223,78	242,23	ryczałt	5,69
Xancodal, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	100 szt.	05909991038670	213,12	223,78	242,23	ryczałt	5,69
Xancodal, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	100 szt.	05909991038724	319,68	335,66	357,08	ryczałt	8,53
Xancodal, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	100 szt.	05909991038724	319,68	335,66	357,08	ryczałt	8,53
Xancodal, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	100 szt.	05909991038762	426,24	447,55	471,94	ryczałt	11,38
Xancodal, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	100 szt.	05909991038762	426,24	447,55	471,94	ryczałt	11,38
Oxycodonum							
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	100 szt.	05909990940769	59,40	62,37	69,14	ryczałt	6,88
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	100 szt.	05909990940769	59,40	62,37	69,14	ryczałt	6,88
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt.	05909991250850	38,88	40,82	41,49	ryczałt	10,38
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt.	05909991250850	38,88	40,82	41,49	ryczałt	10,38
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	100 szt.	05909990941247	118,80	124,74	138,28	ryczałt	4,11
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	100 szt.	05909990941247	118,80	124,74	138,28	ryczałt	4,11
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	05909991250874	69,98	73,48	82,97	ryczałt	5,34
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	05909991250874	69,98	73,48	82,97	ryczałt	5,34
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	100 szt.	05909990941407	237,60	249,48	267,93	ryczałt	5,69
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	100 szt.	05909990941407	237,60	249,48	267,93	ryczałt	5,69
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	100 szt.	05909990940233	29,70	31,19	34,57	ryczałt	6,78
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	100 szt.	05909990940233	29,70	31,19	34,57	ryczałt	6,78
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	100 szt.	05909990941568	475,20	498,96	523,35	ryczałt	11,38
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	100 szt.	05909990941568	475,20	498,96	523,35	ryczałt	11,38
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990643943	37,79	39,68	41,49	ryczałt	9,24
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990643943	37,79	39,68	41,49	ryczałt	9,24
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990644001	72,44	76,06	82,97	ryczałt	7,92
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990644001	72,44	76,06	82,97	ryczałt	7,92
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990644025	144,63	151,86	165,94	ryczałt	4,96
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990644025	144,63	151,86	165,94	ryczałt	4,96
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990643905	25,97	27,27	20,74	ryczałt	14,80
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990643905	25,97	27,27	20,74	ryczałt	14,80
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990644049	289,87	304,36	323,98	ryczałt	6,83
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990644049	289,87	304,36	323,98	ryczałt	6,83
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt.	05909990839643	33,98	35,68	41,49	ryczałt	5,24
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt.	05909990839643	33,98	35,68	41,49	ryczałt	5,24
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	05909990839780	67,95	71,35	82,97	ryczałt	3,20
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	05909990839780	67,95	71,35	82,97	ryczałt	3,20
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 szt.	05909990840038	135,91	142,71	158,34	ryczałt	3,41
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 szt.	05909990840038	135,91	142,71	158,34	ryczałt	3,41
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 szt.	05909990839469	16,99	17,84	20,74	ryczałt	5,37
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 szt.	05909990839469	16,99	17,84	20,74	ryczałt	5,37



Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 szt.	05909990840182	271,81	285,40	305,03	ryczałt	6,83
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 szt.	05909990840182	271,81	285,40	305,03	ryczałt	6,83
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl.	05909991184827	29,69	31,17	39,02	ryczałt	3,20
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl.	05909991184827	29,69	31,17	39,02	ryczałt	3,20
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl.	05909991184865	63,44	66,61	78,24	ryczałt	3,20
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl.	05909991184865	63,44	66,61	78,24	ryczałt	3,20
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl.	05909991184902	134,48	141,20	156,83	ryczałt	3,41
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl.	05909991184902	134,48	141,20	156,83	ryczałt	3,41
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl.	05909991184742	17,06	17,91	20,74	ryczałt	5,44
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl.	05909991184742	17,06	17,91	20,74	ryczałt	5,44
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl.	05909991184940	280,36	294,38	314,01	ryczałt	6,83
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl.	05909991184940	280,36	294,38	314,01	ryczałt	6,83
90.3. Antybiotyki cefalosporynowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne							
Cefaclorurum							
Ceclor, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 125 mg/5 ml	1 but.po 47,60 g/75 ml zawiesiny	05909990137411	15,88	16,67	13,20	50%	13,71
Ceclor, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 125 mg/5 ml	1 but.po 63,47 g/100 ml zawiesiny	05909990137428	20,20	21,21	17,60	50%	16,75
Ceclor, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5 ml	1 but.po 47,60 g/75 ml zawiesiny	05909990137510	31,32	32,89	26,39	50%	25,40
Ceclor, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5 ml	1 but.po 63,47 g/100 ml zawiesiny	05909990137527	37,04	38,89	35,19	50%	28,06
Ceclor, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5 ml	100 ml (63,47 g)	05909997207827	23,47	24,64	31,39	50%	15,70
Ceclor, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 375 mg/5 ml	1 but.po 47,60 g/75 ml zawiesiny	05909990775910	38,88	40,82	39,59	50%	28,33
Ceclor, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 375 mg/5 ml	1 but.po 63,47 g/100 ml zawiesiny	05909990775927	46,44	48,76	52,79	50%	31,13
Cefadroxilum							
Biodroxil, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,25 g/5 ml	60 ml (45 g)	05909990780211	7,51	7,89	10,56	50%	5,67
Biodroxil, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml	45 g (60 ml)	05909990780310	12,31	12,93	17,84	50%	8,92
Ceroxim, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 125 mg/5 ml	50 ml (46,2 g) (prosz.)	05909991009212	15,01	15,76	17,60	50%	11,30
Ceroxim, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 125 mg/5 ml	88,2 g prosz. (1 but.po 100 ml)	05909991009229	27,00	28,35	35,11	50%	17,56
Ceroxim, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5 ml	50 ml (46,2 g) (prosz.)	05909991009113	27,00	28,35	35,11	50%	17,56
Ceroxim, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5 ml	88,2 g prosz. (1 but.po 100 ml)	05909991009120	54,00	56,70	66,89	50%	33,45
Zinnat, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 125 mg/5 ml	42,20 g granulatu (1 but.po 50 ml)	05909990051335	14,47	15,19	17,60	50%	10,72
Zinnat, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 125 mg/5 ml	84,40 g granulatu (1 but.po 100 ml)	05909990051342	27,32	28,69	35,19	50%	17,85
Zinnat, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5 ml	39,98 g granulatu (1 but.po 50 ml)	05909990468812	27,08	28,43	35,19	50%	17,60
105.0. Chinolonowe leki przeciwbakteryjne - fluorochinolony do stosowania doustnego							
Ciprofloxacinum							
Cipin 500, tabl. powł., 500 mg	10 szt. (1 blister po 10 szt.)	05909990499113	7,56	7,94	7,35	50%	6,42
Ciprinol, tabl. powł., 250 mg	10 szt.	05909990066414	5,39	5,66	3,67	50%	4,93
Ciprinol, tabl. powł., 500 mg	10 szt.	05909990066216	7,88	8,27	7,35	50%	6,75
Cipronex, tabl. powł., 250 mg	10 szt. (1 blister po 10 szt.)	05909990308514	5,39	5,66	3,67	50%	4,93
Cipronex, tabl. powł., 500 mg	10 tabl. (blister.)	05909990334964	7,94	8,34	7,35	50%	6,82
Cipropol, tabl. powł., 250 mg	10 szt.	05909990308712	5,18	5,44	3,67	50%	4,71
Cipropol, tabl. powł., 500 mg	10 szt. (2 blister po 5 szt.)	05909990729012	7,88	8,27	7,35	50%	6,75
Proxacin 250, tabl. powł., 250 mg	10 szt. (1 blister po 10 szt.)	05909991033514	5,18	5,44	3,67	50%	4,71
Proxacin 500, tabl. powł., 500 mg	10 szt. (1 blister po 10 szt.)	05909991033613	7,83	8,22	7,35	50%	6,70
Norfloxacinum							
Nolicin, tabl. powł., 400 mg	20 szt.	05909990085323	10,47	10,99	14,69	50%	7,35
Ofloxacinum							
Tarivid 200, tabl. powł., 200 mg	10 szt. (1 blister po 10 szt.)	05909990111213	12,94	13,59	7,35	50%	12,07
Tarivid 200, tabl. powł., 200 mg	10 szt. (1 blister po 10 szt.)	05909990111213	12,94	13,59	7,35	bezpłatny do limitu	8,39
46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA							
Atorvastatinum							
Apo-Atorva, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990787586	7,72	8,11	4,01	30%	6,59
Apo-Atorva, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990787609	14,47	15,19	8,03	30%	11,99
Apo-Atorva, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990787647	26,30	27,62	16,06	30%	20,45
Atoris, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990991815	7,83	8,22	4,01	30%	6,70
Atoris, tabl. powł., 10 mg	90 szt. (9 blister po 10 szt.)	05909990336647	23,44	24,61	12,04	30%	19,58
Atoris, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990991914	10,80	11,34	8,03	30%	8,15
Atoris, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	05909991013806	21,60	22,68	16,06	30%	15,51

Atoris, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	05909990419173	32,40	34,02	24,08	30%	22,52
Atoris, tabl. powl., 30 mg	30 szt.	05909990885282	14,36	15,08	12,04	30%	10,05
Atoris, tabl. powl., 30 mg	60 tabl.	05909990885299	27,22	28,58	24,08	30%	17,08
Atoris, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990623464	21,38	22,45	16,06	30%	15,28
Atoris, tabl. powl., 40 mg	60 tabl.	05909990623471	43,20	45,36	32,11	30%	29,24
Atoris, tabl. powl., 40 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990623488	62,64	65,77	48,17	30%	40,34
Atoris, tabl. powl., 60 mg	30 szt.	05909990885336	32,40	34,02	24,08	30%	22,52
Atoris, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909990885374	43,20	45,36	32,11	30%	29,24
Atorvagen, tabletki powlekane, 20 mg	28 tabl.	05909991385699	5,44	5,71	7,49	30%	2,77
Atorvagen, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990938926	6,80	7,14	8,03	30%	3,95
Atorvagen, tabletki powlekane, 40 mg	28 tabl.	05909991385675	10,31	10,83	14,73	30%	4,42
Atorvagen, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990938995	13,61	14,29	16,06	30%	7,12
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	05909991321611	5,72	6,01	8,03	30%	2,81
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909991321659	17,17	18,03	23,39	30%	7,02
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	05909991321710	10,79	11,33	15,40	30%	4,62
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	05909991321758	32,37	33,99	42,28	30%	12,68
Atorvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990887279	6,26	6,57	8,03	30%	3,38
Atorvastatin Bluefish, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990887286	12,20	12,81	16,06	30%	5,64
Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 10 mg	30 tabl.	05909991382896	2,92	3,07	4,01	30%	1,55
Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	05909991382902	5,83	6,12	8,03	30%	2,93
Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	05909991382926	11,66	12,24	16,06	30%	5,07
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990900053	3,24	3,40	4,01	30%	1,88
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990899920	6,70	7,04	8,03	30%	3,85
Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 20 mg	60 tabl.	05909990899951	12,10	12,71	16,06	30%	5,54
Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909990899975	18,14	19,05	24,08	30%	7,55
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990900275	13,39	14,06	16,06	30%	6,89
Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 40 mg	60 tabl.	05909990900305	24,19	25,40	31,76	30%	9,53
Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	05909990900336	36,29	38,10	46,39	30%	13,92
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 80 mg	30 tabl.	05909990900459	24,62	25,85	32,11	30%	9,74
Atorvastatin Vitama, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909991200787	5,51	5,79	8,03	30%	2,60
Atorvastatin Vitama, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909991201050	10,31	10,83	14,90	30%	4,47
Atorvasterol, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990077847	7,98	8,38	4,01	30%	6,86
Atorvasterol, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990077939	15,97	16,77	8,03	30%	13,58
Atorvasterol, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990078028	31,96	33,56	16,06	30%	26,39
Atorvasterol, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909991041298	28,26	29,67	32,11	30%	13,55
Atorvox, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990573400	7,24	7,60	4,01	30%	6,08
Atorvox, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990573530	12,31	12,93	8,03	30%	9,74
Atorvox, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990573547	22,68	23,81	16,06	30%	16,64
Atractin, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078141	5,68	5,96	4,01	30%	4,44
Atractin, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078264	11,23	11,79	8,03	30%	8,60
Atractin, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078356	22,46	23,58	16,06	30%	16,41
Atrox, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909991011383	32,83	34,47	32,11	30%	18,35
Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991124618	7,65	8,03	4,01	30%	6,52
Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	60 tabl.	05907695215137	6,34	6,66	8,03	30%	3,47
Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	90 szt.	05907695215359	9,16	9,62	12,04	30%	4,59
Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991124717	11,94	12,54	8,03	30%	9,35
Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	60 tabl.	05907695215144	12,68	13,31	16,06	30%	6,14
Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	05907695215366	18,32	19,24	24,08	30%	7,73
Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991124816	23,90	25,10	16,06	30%	17,93
Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	60 tabl.	05907695215151	25,36	26,63	32,11	30%	10,51
Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	90 szt.	05907695215373	36,63	38,46	46,75	30%	14,03
Lambrinex, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990905508	5,08	5,33	4,01	30%	3,82
Lambrinex, tabletki powlekane, 10 mg	60 tabl.	05909990905539	6,80	7,14	8,03	30%	3,95
Lambrinex, tabletki powlekane, 10 mg	90 tabl.	05909990905553	10,10	10,61	12,04	30%	5,58
Lambrinex, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990905638	8,49	8,91	8,03	30%	5,72
Lambrinex, tabletki powlekane, 20 mg	60 tabl.	05909990905652	13,48	14,15	16,06	30%	6,98
Lambrinex, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909990905676	19,82	20,81	24,08	30%	9,31
Lambrinex, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990905782	17,00	17,85	16,06	30%	10,68
Lambrinex, tabletki powlekane, 40 mg	60 tabl.	05909990905805	26,09	27,39	32,11	30%	11,27
Lambrinex, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	05909990905867	38,34	40,26	48,17	30%	14,83
Larus, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078707	6,64	6,97	8,03	30%	3,78
Storvas CRT, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909991042097	4,05	4,25	4,01	30%	2,74
Storvas CRT, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909991042103	8,10	8,51	8,03	30%	5,32
Storvas CRT, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909991042134	16,20	17,01	16,06	30%	9,84
Storvas CRT, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909991042141	31,32	32,89	32,11	30%	16,77
Torvacard, tabl. powl., 80 mg	30 tabl.	05909990957071	39,59	41,57	32,11	30%	25,45
Torvacard 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338290	7,67	8,05	4,01	30%	6,53
Torvacard 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338368	11,02	11,57	8,03	30%	8,38
Torvacard 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338436	19,48	20,45	16,06	30%	13,29
Torvacard 40, tabl. powl., 40 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990338443	59,04	61,99	48,17	30%	36,56
Torvalipin, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990053179	7,24	7,60	4,01	30%	6,08
Torvalipin, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990053230	11,23	11,79	8,03	30%	8,60

Torvalipin, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990053278	19,33	20,30	16,06	30%	13,13
Tulip, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990998814	7,88	8,27	4,01	30%	6,75
Tulip, tabl. powl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990998821	15,77	16,56	8,03	30%	13,37
Tulip, tabl. powl., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990998838	23,22	24,38	12,04	30%	19,35
Tulip, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990998913	12,31	12,93	8,03	30%	9,74
Tulip, tabl. powl., 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990998920	22,68	23,81	16,06	30%	16,64
Tulip, tabl. powl., 20 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990998937	33,70	35,39	24,08	30%	23,89
Tulip 40 mg, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990810161	16,42	17,24	16,06	30%	10,07
Tulip 40 mg, tabl. powl., 40 mg	60 tabl.	05909990810178	27,71	29,10	32,11	30%	12,98
Tulip 40 mg, tabl. powl., 40 mg	90 tabl.	05909990810185	41,55	43,63	48,17	30%	18,20
Tulip 80 mg, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909990810208	42,93	45,08	32,11	30%	28,96
Lovastatinum							
Liprox, tabl., 20 mg	28 szt.	05909990842315	12,74	13,38	3,33	30%	12,12
Lovasterol, tabl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990422159	12,96	13,61	3,33	30%	12,35
Rosuvastatinum							
Crosuvo, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991021184	5,68	5,96	7,49	30%	3,02
Crosuvo, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909991021337	11,50	12,08	14,98	30%	5,50
Crosuvo, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909991021375	22,64	23,77	29,87	30%	8,96
Ridlip, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991000141	8,02	8,42	7,49	30%	5,48
Ridlip, tabletki powlekane, 10 mg	90 tabl.	05909991375799	17,50	18,38	23,74	30%	7,12
Ridlip, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909991000158	15,69	16,47	14,98	30%	9,88
Ridlip, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909991375812	34,99	36,74	45,03	30%	13,51
Ridlip, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909991000165	23,11	24,27	29,97	30%	9,39
Ridlip, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909991000103	4,70	4,94	3,75	30%	3,52
Ridlip, tabletki powlekane, 5 mg	90 tabl.	05909991375775	8,75	9,19	12,04	30%	4,16
Romazic, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990919604	6,12	6,43	8,03	30%	3,24
Romazic, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990919659	12,42	13,04	16,06	30%	5,87
Romazic, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990919673	24,52	25,75	32,11	30%	9,63
Romazic, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	05909990919574	3,07	3,22	4,01	30%	1,70
Rosugen, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990921997	5,44	5,71	7,49	30%	2,77
Rosugen, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990922185	10,89	11,43	14,98	30%	4,84
Rosugen, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990922406	21,77	22,86	28,96	30%	8,69
Rosugen, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909990921805	2,72	2,86	3,75	30%	1,44
Rosutrox, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991085674	5,79	6,08	7,49	30%	3,14
Rosutrox, tabl. powl., 10 mg	56 szt.	05909991085698	11,58	12,16	14,98	30%	5,57
Rosutrox, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909991085759	11,57	12,15	14,98	30%	5,56
Rosutrox, tabl. powl., 20 mg	56 szt.	05909991085773	23,16	24,32	29,97	30%	9,44
Rosutrox, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909991085841	23,13	24,29	29,97	30%	9,41
Rosutrox, tabl. powl., 40 mg	56 szt.	05909991085865	46,31	48,63	57,94	30%	17,38
Rosutrox, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909991085599	2,88	3,02	3,75	30%	1,60
Rosutrox, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05909991085636	5,79	6,08	7,49	30%	3,14
Roswera, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990895250	6,73	7,07	7,49	30%	4,13
Roswera, tabletki powlekane, 10 mg	90 tabl.	05909990895304	18,57	19,50	24,08	30%	8,00
Roswera, tabl., 15 mg	28 szt.	05909990895380	10,10	10,61	11,24	30%	5,94
Roswera, tabl. powl., 15 mg	56 szt.	05909990895403	25,27	26,53	22,48	30%	15,89
Roswera, tabletki powlekane, 15 mg	90 tabl.	05909990895458	27,85	29,24	36,08	30%	10,82
Roswera, tabl., 20 mg	28 szt.	05909990895533	13,47	14,14	14,98	30%	7,55
Roswera, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909990895588	37,13	38,99	47,28	30%	14,18
Roswera, tabl., 30 mg	28 szt.	05909990895663	20,20	21,21	22,48	30%	10,58
Roswera, tabl. powl., 30 mg	56 szt.	05909990895687	50,54	53,07	44,95	30%	29,52
Roswera, tabletki powlekane, 30 mg	90 tabl.	05909990895724	55,70	58,49	68,78	30%	20,63
Roswera, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990895786	26,95	28,30	29,97	30%	13,42
Roswera, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	05909990895892	74,26	77,97	90,19	30%	27,06
Roswera, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990895106	3,37	3,54	3,75	30%	2,12
Roswera, tabletki powlekane, 5 mg	90 tabl.	05909990895182	9,29	9,75	12,04	30%	4,72
Suwardio, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990791743	5,77	6,06	7,49	30%	3,12
Suwardio, tabletki powlekane, 10 mg	84 tabl.	05909990791781	16,61	17,44	22,48	30%	6,81
Suwardio, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990791873	11,53	12,11	14,98	30%	5,52
Suwardio, tabletki powlekane, 20 mg	84 tabl.	05909990791927	33,23	34,89	42,80	30%	12,84
Suwardio, tabletki powlekane, 40 mg	28 szt.	05909990792009	22,84	23,98	29,97	30%	9,10
Suwardio, tabletki powlekane, 40 mg	84 tabl.	05909990792061	66,47	69,79	81,50	30%	24,45
Suwardio, tabletki powlekane, 5 mg	28 szt.	05909990791606	2,85	2,99	3,75	30%	1,57
Zahron, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990802623	5,70	5,99	7,49	30%	3,05
Zahron, tabl. powl., 10 mg	56 szt.	05909990802647	11,45	12,02	14,98	30%	5,43
Zahron, tabl. powl., 15 mg	28 szt.	05909991333959	8,59	9,02	11,24	30%	4,35
Zahron, tabl. powl., 15 mg	56 szt.	05909991333973	17,16	18,02	22,48	30%	7,40
Zahron, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990802685	12,87	13,51	14,98	30%	6,92
Zahron, tabl. powl., 20 mg	56 szt.	05909990802708	22,68	23,81	29,91	30%	8,97
Zahron, tabl. powl., 30 mg	28 szt.	05909991334062	17,16	18,02	22,48	30%	7,40
Zahron, tabl. powl., 30 mg	56 szt.	05909991334086	34,33	36,05	43,96	30%	13,19
Zahron, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990802753	22,68	23,81	29,91	30%	8,97
Zahron, tabl. powl., 40 mg	56 szt.	05909990802777	45,36	47,63	56,94	30%	17,08



<p>[Redacted text]</p> <p>7)</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>3)</p>
----------------------------------	------------------------	----------------------------------

**Zał. 4. Interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań TEMPO 3:4, TEMPO 4:4 i REPRISE na podstawie AKL wnioskodawcy**



Punkt końcowy	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>TKV</b>		
Roczny wskaźnik zwiększenia TKV	Im mniejszy roczny wskaźnik zwiększenia TKV tym większa skuteczność leczenia.	<p>Nie zidentyfikowano danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany TKV. W dokumencie wydanym przez CADTH (kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) wskazano, iż około 50% mniejsze zwiększenie rocznego spadku TKV w grupie badanej w porównaniu z placebo jest znaczącym efektem i prawdopodobnie jest istotne klinicznie [CADTH 2016].</p> <p>Jak wskazano w zaleceniach SWGIKD 2014 i KHA-CARI 2016, u chorych na ADPKD całkowita objętość nerek jest dobrym czynnikiem predykcyjnym w ocenie progresji choroby nerek i powinna być oceniana w badaniach klinicznych jako surogatowy wskaźnik odpowiedzi na leczenie [SWGIKD 2014, KHA-CARI 2016]. TKV jest dokładnym oszacowaniem obciążenia nerek przez torbiele i wiąże się z nasileniem bólu, nadciśnieniem, krwimoczem, białkomoczem lub albuminurią oraz utratą czynności nerek. TKV rośnie wykładniczo u praktycznie każdego chorego z ADPKD, średnio o 5-6% rocznie u dorosłych. Podwyższony TKV, szczególnie w połączeniu z wiekiem i obniżoną czynnością nerek, pozwala na identyfikację chorych, którzy są narażeni na rozwój schyłkowej niewydolności nerek [KDIGO 2015].</p> <p>Konsorcjum CRISP wskazało, że TKV skorygowane o wysokość ciała jest odwrotnie skorelowane z eGFR (szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej) oraz potencjalnie stanowi czynnik predykcyjny rozwoju 3. stadium PChN [CADTH 2016].</p> <p>Na podstawie badań klinicznych wykazano, że TKV jest wiarygodnym prognostycznym biomarkerem stosowanym w cenie chorych na ADPKD [EMA 2015a].</p>
Zmiana TKV	Im mniejsza zmiana (wzrost) TKV względem wartości początkowych tym większa skuteczność leczenia.	
Nachylenie krzywej (ang. <i>slope</i> ) TKV	Im mniejsza zmiana (wzrost) TKV względem wartości początkowych tym większa skuteczność leczenia.	
<b>Progresja kliniczna</b>		
Zdarzenia związane z progresją ADPKD	<p>Im mniejsza częstość występowania zdarzeń związanych z progresją ADPKD tym większa skuteczność leczenia.</p>	Nie zidentyfikowano danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku, jednak te punkty końcowe dotyczą progresji klinicznej choroby, dlatego w opinii analityków, powinny być rozpatrywane jako istotne klinicznie.
Pogorszenie czynności nerek		Nie zidentyfikowano danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku, jednak pogorszenie czynności nerek w opinii analityków, powinno być rozpatrywane jako istotny klinicznie pkt końcowy.
Istotny klinicznie ból nerek		Kryteria wskazujące jakie nasilenie bólu należy uznać za istotne klinicznie przedstawiono w definicji tego punktu końcowego.
Nasilenie nadciśnienia		Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną, jednak występowanie nadciśnienia tętniczego u chorych z ADPKD jest związane z postępującym powiększaniem nerek i jest znaczącym, niezależnym czynnikiem ryzyka progresji choroby prowadzącym do ESRD (schyłkowa niewydolność nerek) u chorych z ADPKD, a także przyczynia się do zwiększonej śmiertelności, dlatego punkty końcowe związane z nadciśnieniem należy uznać za istotne klinicznie [Chapman 2010].
Nasilenie białkomoczu		Nie zidentyfikowano danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Białkomocz (> 300 mg/dobę), występuje u około 25% dorosłych chorych z ADPKD. Wiąże się z większym TKV, szybszym spadkiem czynności nerek i wcześniejszym początkiem schyłkowej niewydolności nerek. Białkomocz należy oceniać na podstawie stosunku albuminy do kreatyniny (preferowane, szczególnie przy niższych poziomach białkomoczu) lub białka do kreatyniny [EMA 2016, KDIGO 2015].
		Nasilenie białkomoczu jest skorelowane z progresją choroby, dlatego parametr ten stanowi klinicznie istotny, zastępczy punkt końcowy [Hartung 2016]
<b>Ocena funkcji nerek</b>		
Zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy	Im mniejsza zmiana odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy krwi tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. W celu oceny funkcji nerek, w badaniach często ocenia się także stężenie kreatyniny w surowicy. Pomiar ten jest swoistym laboratoryjnym surogatem oceny klirensu nerkowego, pozwala na obliczenie eGFR.



Punkt końcowy	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Stężenie kreatyniny	Im niższe stężenie kreatyniny w surowicy krwi tym większa skuteczność leczenia.	Oszacowanie eGFR na podstawie stężenia kreatyniny jest bardziej preferowane niż na podstawie cystatyny C ze względu na lepszą charakterystykę tego pierwszego parametru [Badve 2016, Dobrek 2016, EMA 2016]. Według FDA podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy odpowiada 57% spadkowi eGFR obliczanego wg wzoru CKD-EPI (w ramach współpracy dotyczącej epidemiologii PChN) oraz stanowi zastępczy punkt końcowy rozwoju niewydolności nerek [Hartung 2016].
Stadium PChN	Im mniejsza częstość występowania zaawansowanych stadiów PChN tym większa skuteczność leczenia.	Stadium PChN odzwierciedla stopień zaawansowania choroby, dlatego ten punkt końcowy uznaje się za istotny klinicznie. Według danych przedstawionych w <i>Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu przewlekłej choroby nerek</i> opublikowanych przez EMA w 2016 roku u chorych z PChN należy ocenić czas do wystąpienia $\geq 3$ . stadium PChN lub częstość występowania $\geq 3$ . stadium PChN [EMA 2016].
Obniżenie eGFR	Im mniejsze obniżenie eGFR tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie w analizowanym problemie zdrowotnym. Według danych przedstawionych w <i>Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu przewlekłej choroby nerek</i> opublikowanych przez EMA w 2016 roku, pierwszorzędowym celem w badaniach klinicznych u chorych z PChN powinna być ocena stopnia zabiegania lub spowolnienia obniżenia funkcji nerek tzn. ocena wskaźnika istotnego klinicznie, stabilnego zmniejszenia GFR. Zaleca się także ocenę czasu do wystąpienia określonego, uprzednio zdefiniowanego poziomu obniżenia GFR. Pomiar GFR (wskaźnik przesączania kłębuszkowego) w praktyce klinicznej może być trudny. W praktyce korzysta się z obliczonych wartości eGFR, ze względu na kosztowność i niepraktyczność wykonania pomiaru GFR (wymaga dokonania dobowej zbiórki moczu). Najczęściej określa się wartość 50% redukcji eGFR [EMA 2016].
Zmiana eGFR	Im mniejsza zmiana (obniżenie) eGFR tym większa skuteczność leczenia.	
Spadek eGFR	Im mniejszy spadek eGFR tym większa skuteczność leczenia.	
Spadek zmiany eGFR	Im mniejszy spadek zmiany eGFR tym większa skuteczność leczenia.	
<b>Ocena ciśnienia tętniczego</b>		
Zmiana wartości ciśnienia tętniczego	Im mniejsza zmiana (wzrost) wartości ciśnienia tętniczego tym większa skuteczność leczenia.	Istotność kliniczną punktów końcowych związanych z ciśnieniem tętniczym opisano w niniejszej tabeli powyżej.
Zdarzenia związane z nasileniem nadciśnienia tętniczego	Im mniejsza liczba zdarzeń związanych z nasileniem nadciśnienia tętniczego tym większa skuteczność leczenia.	
Zmniejszenie leczenia przeciwnadciśnieniowego	Im wyższy odsetek chorych, u których odnotowano zmniejszenie leczenia przeciwnadciśnieniowego tym wyższa skuteczność leczenia.	
<b>Inne drugorzędowe punkty końcowe</b>		
Ból nerki	Im mniejsze nasilenie bólu nerki odczuwane przez chorego, tym większa skuteczność leczenia.	Nie zidentyfikowano danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku, jednakże występowanie bólu negatywnie wpływa na jakość życia chorych, z tego powodu ten punkt końcowy należy uznać za istotny klinicznie.
$\mu$ MCP1	Im mniejsze stężenie $\mu$ MCP1 wydalanego z moczem tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany stężenia, jednak $\mu$ MCP jest markerem uszkodzenia nerek [Grantham 2017], a także może stanowić wskaźnik rozwoju torbieli [Segarra-Medrano 2019]. Z tego powodu, w opinii analityków, ten punkt końcowy należy rozpatrywać jako istotny klinicznie.
<b>Jakość życia</b>		
Kwestionariusz KDQOL-SF	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia i większą skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną. Objawy choroby takie jak silny ból, nawracające zakażenia dróg moczowych, znaczące zmęczenie, niepokój, zaburzenia sercowo-naczyniowe, w sposób znaczący wpływają negatywnie na jakość życia chorych, dlatego w opinii analityków, ten punkt końcowy należy rozpatrywać jako istotny klinicznie.

Punkt końcowy	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Profil ryzyka litogenego w moczu	Im lepszy profil ryzyka litogenego tym mniejsze prawdopodobieństwo powstania kamieni nerkowych i większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji na temat zmian istotnych klinicznie, ale kamienie nerkowe występują istotnie częściej u chorych z ADPKD w porównaniu z populacją ogólną. Dlatego w opinii analityków, ten punkt końcowy należy rozpatrywać jako istotny klinicznie.
<b>Ocena bezpieczeństwa</b>		
Profil bezpieczeństwa	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].
Parametry laboratoryjne	Im mniejsza częstość występowania potencjalnie istotnych klinicznie zaburzeń w wynikach parametrów laboratoryjnych tym lepszy profil bezpieczeństwa.	<p>Autorzy badania wskazują na następujące potencjalnie istotne klinicznie zmiany we wskazanych parametrach laboratoryjnych w analizowanym problemie zdrowotnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie sodu &gt;150 mEq/l;</li> <li>• stężenie kwasu moczowego &gt;7,5 mg/dl;</li> <li>• podwyższenie stężenia AIAT &gt;2,5 x GGN (górną granicą normy);</li> <li>• stężenie AspAT &gt;2,5 x GGN;</li> <li>• podwyższenie stężenia bilirubiny całkowitej &gt;1,5 x GGN;</li> <li>• stężenie bilirubiny &gt;2 x GGN.</li> </ul> <p>Autorzy badania wskazują na następujące potencjalnie istotne klinicznie zmiany we wskazanych parametrach laboratoryjnych w analizowanym problemie zdrowotnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększenie aktywności AIAT <math>\geq 3</math> x GGN;</li> <li>• zwiększenie aktywności AspAT <math>\geq 3</math> x GGN [j./l];</li> <li>• zwiększenie aktywności bilirubiny &gt;2 x GGN [<math>\mu\text{mol/l}</math>];</li> <li>• zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi &gt;22 [mg/dl];</li> <li>• zwiększone stężenie kreatyniny &gt;1,33 wartości przed randomizacją;</li> <li>• zwiększone stężenie glukozy <math>\geq 115</math> [mg/dl];</li> <li>• zmniejszone stężenie glukozy <math>\leq 65</math> [mg/dl];</li> <li>• zwiększone stężenie potasu &gt;GGN [mEq/l];</li> <li>• zmniejszone stężenie potasu &lt; DGN (dolną granicą normy) [mEq/l];</li> <li>• zwiększone stężenie sodu <math>\geq 146</math> [mEq/l];</li> <li>• zmniejszone stężenie sodu <math>\leq 135</math> [mEq/l].</li> </ul>