



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 11.12.2020 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszek**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszek@mahta.pl](mailto:cezary.pruszek@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

11 grudnia 2020 r. w *Analizie problemu decyzyjnego* uzupełniono informacje i zaktualizowano dane dotyczące *Obwieszczenia MZ* w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.44.2020.TG.2 z dnia 20 listopada 2020 r. Pierwotnie analiza została zakończona 26 lutego 2020 r.

| Autorzy    | Wykonywane zadania   |
|------------|--|
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy;</li> <li>• Kontrola jakości;</li> <li>• Kontrola merytoryczna.</li> </ul>  |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Problem zdrowotny;</li> <li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych oraz rekomendacji finansowych;</li> <li>• Opis wyboru komparatorów;</li> <li>• Opis aktualnej praktyki klinicznej;</li> <li>• Niezaspokojona potrzeba lecznicza;</li> <li>• Efekty zdrowotne;</li> <li>• Opis kierunków analiz.</li> <li>• Opis interwencji..</li> </ul> |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych;;</li> <li>• Opis komparatora.</li> </ul>  |

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

### **Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx Biopharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Indeks skrótów .....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>Streszczenie .....</b>  | <b>7</b>  |
| <b>1. Cel analizy.....</b>   | <b>15</b> |
| <b>2. Metodyka.....</b>  | <b>15</b> |
| <b>3. Problem zdrowotny – autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek.....</b> | <b>16</b> |
| 3.1. Populacja docelowa .....  | 16        |
| 3.2. Definicja i klasyfikacja .....  | 18        |
| 3.3. Etiologia i patogeneza.....   | 20        |
| 3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby .....   | 21        |
| 3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....                                   | 22        |
| 3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą .....                                      | 26        |
| <b>4. Aktualne postępowanie medyczne.....</b>  | <b>28</b> |
| 4.1. Wytyczne kliniczne.....   | 29        |
| 4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....  | 41        |
| 4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza .....   | 43        |
| <b>5. Interwencja – tolwaptan .....</b>  | <b>45</b> |
| 5.1. Rekomendacje finansowe .....  | 49        |
| 5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....   | 49        |

---

---

|  |           |
|--|-----------|
| 5.1.2. Rekomendacje AOTMiT .....   | 55        |
| <b>6. Uzasadnienie wyboru komparatora.....</b>   | <b>55</b> |
| 6.1. Opis komparatorów .....   | 57        |
| <b>7. Efekty zdrowotne.....</b>  | <b>63</b> |
| <b>8. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>  | <b>67</b> |
| <b>9. Kierunki analiz .....</b>  | <b>68</b> |
| 9.1. Analiza kliniczna.....  | 68        |
| 9.2. Analiza ekonomiczna .....   | 73        |
| 9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....   | 74        |
| <b>10. Załączniki .....</b>  | <b>76</b> |
| 10.1. Projekt Programu lekowego .....  | 76        |
| 10.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi<br>wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> ..... | 78        |
| <b>11. Spis tabel .....</b>  | <b>79</b> |
| <b>13. Bibliografia.....</b>   | <b>80</b> |

---

## Indeks skrótów

| Skrót      | Rozwinięcie  |
|------------|--|
| ADPKD      | ang. <i>autosomal dominant polycystic kidney disease</i> – autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek                                   |
| ADRReports | ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków        |
| AOTMiT     | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce  |
| APD        | analiza problemu decyzyjnego   |
| ATC        | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna   |
| AWMSG      | ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych   |
| BSC        | ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające   |
| CADTH      | ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych   |
| cAMP       | ang. <i>cyclic adenosine monophosphate</i> – cykliczny adenozymonofosforan   |
| CHMP       | ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi   |
| ChPL       | Charakterystyka Produktu Leczniczego   |
| CSN        | ang. <i>Canadian Society of Nephrology</i> – Kanadyjskie Towarzystwo Nefrologiczne   |
| EAF        | ang. <i>European ADPKD Forum</i> – europejskie forum dotyczące ADPKD   |
| eGFR       | ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej  |
| EMA        | ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków   |
| FDA        | ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków  |
| GFR        | ang. <i>glomerular filtration rate</i> – wskaźnik przesączania kłębuszkowego   |
| HAS        | fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych  |
| HBV        | ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B   |
| HIV        | ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności   |
| HTA        | ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych  |
| ICD        | ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych          |
| ICUR       | ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności   |
| KDIGO      | ang. <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> – zalecenia dotyczące poprawy wyników u chorych z chorobami nerek  |
| KHA-CARI   | ang. <i>Kidney Health Australia – Caring for Australasians with Renal Impairment</i> – australijskie towarzystwo tworzące wytyczne dotyczące leczenia chorób nerek |
| MZ         | Ministerstwo Zdrowia   |
| NFZ        | Narodowy Fundusz Zdrowia   |
| NICE       | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii   |

| Skrót     | Rozwinięcie  |
|-----------|--|
| PBAC      | ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych   |
| PChN      | przewlekła choroba nerek   |
| PICOS     | ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka             |
| PKD       | ang. <i>polycystic kidney disease</i> – wielotorbielowate zwyrodnienie nerek   |
| QALY      | ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością  |
| RCT       | ang. <i>Randomised Controlled Trial</i> – randomizowane badanie kliniczne  |
| SMC       | ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków  |
| SWGKD     | ang. <i>Spanish Working Group on Inherited Kidney Disease</i> – hiszpańska grupa robocza ds. dziedzicznych chorób nerek                                    |
| TKV       | ang. <i>total kidney volume</i> – całkowita objętość nerek   |
| TOL       | tolwaptan  |
| URPLWMIpB | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  |
| USG       | badanie ultrasonograficzne   |
| WHO       | ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia   |
| WHO UMC   | ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali) |

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Jinarc® (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, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.*

### METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS:

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
  - proponowana interwencja (I);
  - proponowane komparatory (C);
  - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
  - rodzaj włączanych badań (S).
-

---

## PROBLEM ZDROWOTNY

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Jinarc® (TOL, tolwaptan) jest wskazany do stosowania w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD) u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium od 1. do 4. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby.

**Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby.** Populacja ta zawiera się zatem w zarejestrowanym wskazaniu dla leku Jinarc®.

Zawężenie populacji docelowej do chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia wynika z faktu iż wyodrębniono populację docelową obejmującą chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z zastosowania tolwaptanu i u których występuje największa niezaspokojona potrzeba terapeutyczna.

Lek Jinarc® ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego: Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10<sup>1</sup>: Q 61.2)*. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do *Programu lekowego* mają być włączeni chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek na podstawie badania w rezonansie magnetycznym lub na podstawie badania ultrasonograficznego (kryteria Pei), spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:

- wiek >18 r.ż. w momencie włączenia do programu;
- chorzy o szacowanym klirensie kreatyniny (eGFR) <90 ml/min i ≥30ml/min;
- chorzy z szybką progresją choroby definiowaną jako:
  - zmniejszenie eGFR ≥5 ml/min na rok lub zmniejszenie eGFR ≥2,5 ml/min na rok w okresie 5 lat

---

<sup>1</sup> Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

---



- i wzrost całkowitej objętości nerek (TKV) >5% na rok w badaniu rezonansem magnetycznym lub objętość nerek TKV >750 ml mierzona w rezonansie magnetycznym lub długość większej z nerek >16,5 cm mierzona w badaniu ultrasonograficznym.

**Autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek to przewlekła, postępująca i zagrażająca życiu choroba**, w przebiegu której dochodzi do zastępowania cewek nerkowych przez znaczną liczbę torbieli, które powiększając swoją objętość doprowadzają stopniowo do zmniejszania się liczby zdrowych nefronów i rozwoju przewlekłej choroby nerek. Rozmiar nerek zwiększa się wraz z nasileniem choroby z powodu obrzęku wywołanego tworzeniem torbieli.

Choroba ta dziedziczona jest autosomalnie dominująco. Do rozwoju ADPKD może dojść pod wpływem mutacji jednego z dwóch genów kodujących białka błonowe (postać ADPKD typu 1 spowodowana mutacją genu PKD1 kodującego polycystynę 1 a ADPKD typu 2 jest spowodowana mutacją genu PKD2, kodującego polycystynę 2).

Objawy nerkowe ADPKD obejmują m.in. wielomocz, objawy postępującej niewydolności nerek (tj. osłabienie, zmniejszoną wydolność fizyczną, tachykardię, niedokrwistość), nadciśnienie tętnicze (często), ból w okolicy lędźwiowej lub ból brzucha (ostry ból może być spowodowany zakażeniem, kamicą, krwawieniem do światła torbieli lub utrudnieniem odpływu moczu z nerki, przewlekły natomiast – uciskiem i napięciem torebki włóknistej nerki oraz zniekształceniami strukturalnymi), albuminurię i krwimocz.

Zmiany pozanerkowe w przebiegu ADPKD mogą obejmować torbiele wątroby (u około 60% chorych), tętniaki wewnątrzczaszkowe, torbiele trzustki, zastawkowe wady serca, tętniaki aorty, uchyłki jelita grubego i przepukliny brzuszne.

**Do poważnych powikłań ADPKD należy przewlekła choroba nerek**, czyli wieloobjawowy zespół chorobowy powstały w wyniku trwałego uszkodzenia lub zmniejszenia liczby czynnych nefronów. **U około 50% chorych dochodzi do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego.** Średni wiek chorych w chwili pojawienia się schyłkowej niewydolności nerek wynosi około 53 lata dla chorych z mutacjami PKD1 i około 69 lat dla chorych z mutacjami PKD2.

---

Zaburzone funkcjonowanie nerek wpływa negatywnie na życie rodzinne, funkcjonowanie fizyczne i emocjonalne chorych oraz ich pracę zawodową. 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**. U chorych może pojawić się depresja i lęk związane z bólem, nieprzewidywalnością objawów, wpływem choroby na pracę zawodową i sytuację finansową, przyszłymi potrzebami związanymi z dializoterapią czy obawą dotyczącą możliwości powstania tętniaków wewnątrzczaszkowych.

Autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek jest najpowszechniejszą genetyczną przyczyną niewydolności nerek i występuje z częstością 1/400-1 000 żywych urodzeń. 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**.

Szczegółowe szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

## **AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE**

W odniesieniu do terapii mającej na celu zapobieganie progresji ADPKD, w najnowszych odnalezionych publikacjach zalecane jest stosowanie **tolwaptanu** – antagonisty receptora wazopresyny typu 2. Tolwaptan jest jedyną terapią wykazującą w badaniach klinicznych wpływ na spowolnienie postępującego upośledzenia czynności nerek. Inne nowe opcje terapeutyczne mające spowolnić progresję ADPKD są w fazie badań klinicznych.

Pozostałe wymieniane w odnalezionych publikacjach terapie obejmują leczenie zachowawcze. **Leczenie objawowe stanowi obecnie podstawę leczenia ADPKD w Polsce**. Leki zalecane w ramach terapii objawowej mają na celu złagodzenie objawów choroby, leczenie powikłań choroby (tj. tętniaki wątroby, tętniaki wewnątrzczaszkowe) oraz obniżenie ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.

Do leczenia nadciśnienia tętniczego w ADPKD można stosować wszystkie grupy **leków hipotensyjnych**, jednak najskuteczniejsze działanie protekcyjne na funkcje nerek wywierają

---

inhibitory konwertazy angiotensyny oraz antagoniści receptora angiotensyny. Stosowane mogą być także m.in. blokery kanału wapniowego, leki moczopędne czy beta-blokery. Najczęstszą przyczyną zgonu chorych na ADPKD są powikłania sercowo-naczyniowe, dlatego oprócz rygorystycznej kontroli ciśnienia tętniczego ważne jest **kontrolowanie stężenia cholesterolu**. W tym celu stosowane są leki hipolipemiczne. W celu **łagodzenia bólu**, który często jest głównym objawem ADPKD i może zakłócać codzienne funkcjonowanie chorego stosowane mogą być leki przeciwbólowe (w tym narkotyczne leki przeciwbólowe w przypadku silnego bólu). **Interwencja chirurgiczna** może być uzasadniona u chorych z silnym, przewlekłym bólem. W przypadku wystąpienia torbieli wątroby stosuje się leczenie chirurgiczne i farmakologiczne. W przypadku wystąpienia zakażenia torbieli zalecana jest **antybiotykoterapia** (np. fluorochinolony). W przypadku krwawienia z torbieli stosuje się natomiast m.in. środki przeciwbólowe.

U chorych z ADPKD, u których występuje schyłkowa niewydolność nerek zalecane jest **przeszczepienie nerki**. W przypadku osób u których przeszczepienie nerki nie może być wykonane lub u chorych oczekujących na przeszczep stosowana może być **hemodializa** lub **dializa otrzewnowa**. Jeśli powiększenie nerki wydaje się wystarczająco duże, aby zagrozić możliwości przeszczepienia nerki dawcy, zaleca się jednostronną lub obustronną nefrektomię.

## **NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA**

Autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek jest chorobą **postępującą i zagrażającą życiu chorego**. Objawy choroby w sposób znaczący **wpływają na jakość życia chorych**, ich pracę zawodową, życie rodzinne i funkcjonowanie fizyczne. Około 50% chorych na ADPKD będzie w wyniku postępu choroby wymagać dializoterapii lub przeszczepienia nerki. ADPKD może także powodować ogromny stres psychiczny dla rodziny chorego związany z postępowaniem choroby i jej konsekwencjami. Chorzy obawiają się także możliwości dziedziczenia ADPKD przez ich dzieci.

**Podstawę leczenia ADPKD w Polsce stanowi obecnie jedynie leczenie objawowe**. W przypadku pojawienia się schyłkowej niewydolności nerek chorzy wymagają zastosowania dializ lub przeprowadzenia przeszczepienia nerki. **Z uwagi na brak dostępnej skutecznej terapii, u chorych na ADPKD istnieje zatem znaczna niezaspokojona potrzeba medyczna odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce nowej, skutecznej opcji terapeutycznej wpływającej na spowolnienie postępu choroby**, która zapobiegałaby

---

powstawaniu torbieli w nerkach, albo przynajmniej wzrostowi tych, które już są w nich obecne. Taka terapia prawdopodobnie uchroniłby chorych przed progresją PChN oraz umożliwiłaby odsunięcie w czasie konieczności wprowadzenia leczenia nerkozastępczego.

## INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie produkt leczniczy Jinarc® (tolwaptan) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL.

Substancja czynna leku Jinarc®, tolwaptan, jest selektywnym antagonistą receptora wazopresyny. Blokowanie receptorów powoduje zmniejszenie reabsorpcji wody poprzez obniżenie ekspresji akwaporyn w błonie cewki zbiorczej. Skutkiem tego jest zwiększone wydalanie wody, bez klinicznie istotnej utraty elektrolitów. Blokując receptory wazopresyny w nerkach, **lek Jinarc® może obniżyć proliferację komórek, spowolnić powstawanie torbieli i pogorszenie funkcjonowania nerek a tym samym spowolnić postęp choroby.** Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Jinarc® przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w krajach Unii Europejskiej.

Produkt leczniczy Jinarc® (tolwaptan) stosowany w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby i finansowany w ramach *Programu lekowego Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10: Q 61.2)*, **może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.**

## KOMPARATOR

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

W analizowanej populacji chorych, brak jest dostępu do terapii mającej na celu spowolnienie powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek. W rozpatrywanej populacji chorych stosuje się obecnie jedynie leczenie 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.**

Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.*

### **EFEKTY ZDROWOTNE**

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Biorąc pod uwagę informacje przedstawione m.in. w *Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu przewlekłej choroby nerek* opublikowanych przez EMA uznano, iż **w ramach analizy klinicznej dla tolwaptanu** 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, **raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:**

- parametry związane z funkcjami nerek (np. całkowita objętość nerek, szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego, klirens kreatyniny, białkomocz/albuminuria, stadium zaawansowania PChN czy wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek);
- objawy i powikłania choroby (np. krwiomocz, nadciśnienie, zakażenia, zdarzenia sercowo-naczyniowe, torbiele wątroby i trzustki);
- punkty raportowane przez chorych (tj. stopień nasilenia bólu);
- profil bezpieczeństwa (zgon, działania i zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie), zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

---

---

## RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów w populacji docelowej.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

## DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa tolwaptanu 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, względem wybranych komparatorów.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Jinarc® (tolwaptan) w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Jinarc® (tolwaptan) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Jinarc® w przedstawionym wskazaniu.

---



---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2016], pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać Analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Jinarc® (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, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

## 2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2012] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający 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;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS:

---

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

### 3. Problem zdrowotny – autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek

#### 3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Jinarc® (TOL, tolwaptan) jest wskazany do stosowania w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD) u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium od 1. do 4. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby [ChPL Jinarc®].

**Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby.** Populacja ta zawiera się zatem w zarejestrowanym wskazaniu dla leku Jinarc®.

Zawężenie populacji docelowej do chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia wynika z faktu, iż wyodrębniono populację docelową obejmującą chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z zastosowania tolwaptanu i u których występuje największa niezaspokojona potrzeba terapeutyczna.



Lek Jinarc® ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego: Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10<sup>2</sup>: Q 61.2)*. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do *Programu lekowego* mają być włączeni chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek na podstawie badania w rezonansie magnetycznym lub na podstawie badania ultrasonograficznego (kryteria Pei), spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:

- wiek >18 r.ż. w momencie włączenia do programu;
- chorzy o szacowanym klirensie kreatyniny (eGFR) <90 ml/min i ≥30ml/min;
- chorzy z szybką progresją choroby definiowaną jako:
  - zmniejszenie eGFR ≥5 ml/min na rok lub zmniejszenie eGFR ≥2,5 ml/min na rok w okresie 5 lat
  - i wzrost całkowitej objętości nerek (TKV) >5% na rok w badaniu rezonansem magnetycznym lub objętość nerek TKV >750 ml mierzona w rezonansie magnetycznym lub długość większej z nerek >16,5 cm mierzona w badaniu ultrasonograficznym.

Czas leczenia w *Programie lekowym* określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.

Szczegółowy opis projektu *Programu lekowego* przedstawiono w Załączniku 10.1.

W poniższych podrozdziałach scharakteryzowano rozpatrywaną jednostkę chorobową (ADPKD) ze szczególnym uwzględnieniem populacji docelowej tj. chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby.

---

<sup>2</sup> Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

## 3.2. Definicja i klasyfikacja

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 autosomalnie dominującą postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek określa się kodem Q 61.2 (wielotorbielowatość nerek, dziedziczna autosomalnie dominująco) [Klasyfikacja ICD-10].

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. **Autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek to przewlekła, postępująca, dziedziczna i zagrażająca życiu choroba**, charakteryzująca się rozwojem i wzrostem torbieli w nerkach i innych narządach oraz występowaniem dodatkowych objawów ogólnoustrojowych. Ujawnia się u osób dorosłych i jest najpowszechniejszą genetycznie uwarunkowaną chorobą nerek [Szczeklik 2018, EAF 2018].

W przebiegu ADPKD dochodzi do zastępowania cewek nerkowych przez znaczną liczbę torbieli, które powiększając swoją objętość doprowadzają stopniowo do zmniejszania się liczby zdrowych nefronów i rozwoju przewlekłej choroby nerek. Rozmiar nerek zwiększa się wraz z nasileniem choroby z powodu obrzęku wywołanego tworzeniem torbieli. ADKPD cechuje się powstawaniem torbieli także w innych narządach (wątrobie, trzustce) oraz występowaniem innych powikłań niezwiązanych z torbielowatością. W przebiegu choroby mogą występować ból, krwimocz, zakażenia czy kamienie nerkowe. Najwcześniejszą manifestacją kliniczną choroby jest nadciśnienie tętnicze. Przewlekła choroba nerek może w ostateczności doprowadzić do całkowitego ustania ich funkcji (szybkowa niewydolność nerek) [Lipska-Ziętkiewicz 2018, Dębska-Ślizień 2018, SMC 2015, Koźmińska 2010].

Przewlekła choroba nerek to wielobjawowy zespół chorobowy powstały w wyniku trwałego uszkodzenia lub zmniejszenia liczby czynnych nefronów. PChN definiowana jest jako utrzymujące się >3 miesiące nieprawidłowości budowy lub czynności nerek mające znaczenie dla zdrowia:

- obniżona wielkość przesączania kłębuszkowego (GFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- obecność jednego lub więcej spośród wskaźników uszkodzenia nerek, tj.:
  - albuminuria (wydalanie albuminy z moczem ≥30 mg/dobę; wskaźnik albumina/kreatynina ≥30 mg/g (≥3 mg/mmol));

- nieprawidłowy osad moczu;
- nieprawidłowości w zakresie elektrolitów lub inne będące wynikiem zaburzeń czynności cewek nerkowych;
- nieprawidłowości ujawnione w badaniu histologicznym;
- nieprawidłowości budowy ujawnione w badaniach obrazowych;
- stan po przeszczepieniu nerki [KDIGO 2012, Król 2008].

W przebiegu PChN wyróżnia się 5 stadiów, w zależności od stopnia wydolności nerek mierzonego za pomocą GFR.

Szczegółowy opis stadiów zaawansowania PChN przedstawiono w tabeli poniżej

**Tabela 1.**  
**Stadia zaawansowania PChN określone na podstawie szacowanego stopnia filtracji kłębuszkowej**

| Kategoria | eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Opis   | Inne używane pojęcia  |
|-----------|------------------------------------|--|---|
| G1        | ≥90                                | Prawidłowe lub podwyższone GFR   | Uszkodzenie nerek pod postacią albuminurii, białkomoczu, krwinkomoczu, bądź uszkodzenie widoczne w badaniach obrazowych |
| G2        | 60-89                              | Nieznacznie obniżone GFR*  | Utajona niewydolność nerek  |
| G3a       | 45-59                              | Nieznaczne do umiarkowanego obniżenie GFR*   | Jawna wyrównana niewydolność nerek  |
| G3b       | 30-44                              | Umiarkowane do ciężkiego obniżenie GFR*  |   |
| G4        | 15-29                              | Ciężkie obniżenie GFR*   | Jawna niewyrównana niewydolność nerek   |
| G5        | <15                                | Niewydolność nerek krańcowa, mocznica – jeśli występują objawy kliniczne niewydolności nerek | Schyłkowa niewydolność nerek  |

\*w stosunku do wartości u młodych osób dorosłych

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Król 2008 i KDIGO 2012

Populacja docelowa obejmuje chorych, którzy wykazują szybki postęp choroby. Jak wskazano w rozdziale 3.1, lek Jinarc® ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego: Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10<sup>3</sup>:*

<sup>3</sup> Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

---

Q 61.2). Zgodnie z treścią projektu *Programu lekowego* szybka progresja choroby definiowana jest jako:

- zmniejszenie eGFR  $\geq 5$  ml/min na rok lub zmniejszenie eGFR  $\geq 2,5$  ml/min na rok w okresie 5 lat
- i wzrost TKV  $>5\%$  na rok w badaniu rezonansem magnetycznym lub objętość nerek TKV  $>750$  ml mierzona w rezonansie magnetycznym lub długość większej z nerek  $>16,5$  cm mierzona w badaniu ultrasonograficznym.

### 3.3. Etiologia i patogeneza

Autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek wykrywana jest najczęściej między 10. a 30. r.ż. Choroba ta dziedziczona jest autosomalnie dominująco. Ryzyko dziedziczenia wynosi dla każdego z potomstwa 50%, a częstość pojawiania się nowych mutacji sięga 5% [Szczeklik 2018, Koźmińska 2010].

Do rozwoju ADPKD może dojść pod wpływem mutacji jednego z dwóch genów kodujących białka błonowe. Autosomalna dominująca postać ADPKD typu 1 (stwierdzana u 86-96% chorych na PKD) jest spowodowana mutacją genu ADPKD1 kodującego polycystynę 1 – białko transbłonowe odpowiedzialne za adhezję międzykomórkową poprzez tworzenie kompleksu z kadheryną E, aktywację innych białek, w tym polycystyny 2 oraz białka G, a także hamowanie szlaku kinazy, odpowiedzialnego za proliferację [Szczeklik 2018, Fliszkiewicz 2017].

ADPKD typu 2 (występująca u 10-15% chorych na ADPKD) jest zaś spowodowana mutacją genu PKD2, kodującego polycystynę 2 – białko stanowiące kanał jonowy zależny od jonów wapnia, które wchodzi w interakcję z polycystyną 1 i reguluje transport wewnątrzkomórkowy. W nielicznych rodzinach dotkniętych ADPKD nie stwierdza się zmian w żadnym z tych genów, co może świadczyć o występowaniu trzeciego genu (PKD3) [Szczeklik 2018, Koźmińska 2010].

Mutacja polycystyn prowadzi do zmniejszenia napływu jonów wapnia do cytoplazmy. W prawidłowych warunkach jony wapnia powodują hamowanie cykazy adenyłowej 6 oraz pobudzenie fosfodiesterazy 1, a co za tym idzie obniżenie stężenia cyklicznego adenozymonofosforanu (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 [Szczeklik 2018, Fliszkiewicz 2017].

U chorych z ADPKD stwierdzono zwiększoną ekspresję receptora V2 dla wazopresyny, której towarzyszy zwiększone stężenie krążącej wazopresyny. Aktywacja receptora V2 jest kolejnym z mechanizmów aktywacji cykazy adenylowej i zwiększenia stężenia cAMP, który odgrywa rolę w zmianie fenotypu komórek nabłonka cewek z absorpcyjnego na sekrecyjny, związanej z zaburzeniem przezłonowego transportu jonów chlorkowych i przyspieszającej wydzielanie płynu do wnętrza torbieli [Niemczyk 2009].

Powiększanie się torbieli nerkowych wiąże się z uciskiem na sąsiadujący zdrowy miąższ i naczynia. To wiąże się z niedokrwieniem i aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron, co z kolei prowadzi na drodze licznych mechanizmów do nadciśnienia tętniczego i związanego z nim zwiększenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz do niewydolności nerek. Nadciśnienie tętnicze jest częstym wczesnym objawem choroby [Niemczyk 2009].

### **3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby**

Objawy ADPKD mogą występować późno i być niespecyficzne, dlatego postawienie rozpoznania nie jest możliwe jedynie na podstawie objawów klinicznych. W rozpoznaniu ADPKD podstawową rolę odgrywają wywiad rodzinny oraz badanie obrazujące nerki, które pozwala na potwierdzenie lub wykluczenie obecności torbieli oraz na określenie ich liczby. Postawienie rozpoznania nie wymaga w większości przypadków wykonywania badania genetycznego [Dębska-Ślizień 2018].

W praktyce klinicznej za dużym prawdopodobieństwem rozpoznania ADPKD przemawiają takie cechy, jak obustronne powiększenie i torbielowatość nerek oraz torbiele wątroby, a także niewystępowanie objawów ze strony innych narządów (sugerujących rozpoznanie torbielowatości nerek innego typu) [Kozmińska 2010].

W tabeli poniżej wymieniono badania wykonywane u chorych na ADPKD.

---

**Tabela 2.**  
**Badania wykonywane w celu oceny chorych na ADPKD**

| Rodzaj badań          | Opis   |
|-----------------------|--|
| Badania laboratoryjne | <p><b>Profil biochemiczny</b> surowicy, oznaczenie stężeń wapnia i fosforanów w celu ustalenia i monitorowania stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek.</p> <p><b>Badanie ogólne moczu i posiew:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• krwinkomocz 25%, jawny białkomocz 18%;</li> <li>• białkomocz w zakresie typowym dla zespołu nerczykowego występuje rzadko i wymaga dalszych badań w celu rozpoznania współistnienia kłębuszkowego zapalenia nerek;</li> <li>• jałowy ropomocz (często występuje).</li> </ul> <p><b>Badania w kierunku mutacji:</b></p> <p>Analiza mutacji genów PKD1 i PKD2 umożliwia wykrycie do 89% mutacji, ale wiele z nich to odmiany niesklasyfikowane (26-37%), jest też wiele polimorficznych odmian PKD1. Ostatnio opisano mozaikowość genu PKD1 i rzadko występujące delecje genu.</p>   |
| Badania obrazowe      | <p><b>Badanie ultrasonograficzne:</b></p> <p><u>Kryteria rozpoznania ADPKD według Ravina:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych z dodatnim wywiadem rodzinnym – do 30 r.ż. <math>\geq 2</math> torbiele w jednej lub obu nerkach łącznie, 30-59 r.ż. <math>\geq 2</math> torbiele w każdej nerce i <math>\geq 60</math> r.ż. <math>\geq 4</math> torbiele w każdej nerce;</li> <li>• u chorych z ujemnym wywiadem rodzinnym – do 30 r.ż. <math>\geq 5</math> torbieli w jednej lub obu nerkach łącznie, 30-59 r.ż. <math>\geq 5</math> torbieli w każdej nerce i <math>\geq 60</math> r.ż. <math>\geq 8</math> torbieli w każdej nerce.</li> </ul> <p>U chorych z atypowymi wynikami sporadycznie konieczne jest przeprowadzenie badań w kierunku mutacji w celu ustalenia rozpoznania.</p> <p><b>Badania tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• większa czułość w rozpoznawaniu torbieli, nie są to jednak rutynowe badania diagnostyczne;</li> <li>• przydatne w różnicowaniu z krwawieniem do światła torbieli, rakiem nerkowokomórkowym, prostą torbielą nerki i kamicą nerki;</li> <li>• monitorowanie powiększania się objętości nerek wymaga wykonania serii badań metodą rezonansu magnetycznego.</li> </ul> <p><b>Angiografia metodą rezonansu magnetycznego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie obrazowe najchętniej stosowane w rozpoznawaniu tętniaka wewnątrzczaszkowego;</li> <li>• zaleca się wykonanie badań przesiewowych u następujących chorych: <ul style="list-style-type: none"> <li>– z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku tętniaka wewnątrzczaszkowego;</li> <li>– z objawami tętniaka wewnątrzczaszkowego;</li> <li>– wykonujących zawód stwarzający ryzyko;</li> <li>– u których stwierdzono wcześniej tętniak wewnątrzczaszkowy;</li> </ul> </li> <li>• nie zaleca się rutynowego wykonywania angiografii metodą rezonansu magnetycznego u chorych na ADPKD bez objawów.</li> </ul> |

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Szczeklik 2018 i Koźmińska 2010

## 3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

### Obraz kliniczny

Objawy choroby pojawiają się zwykle między 30. a 60. r.ż. W części przypadków choroba przebiega bez objawów podmiotowych i przedmiotowych. Kliniczny obraz choroby powstałej w wyniku mutacji genów PKD1 i PKD2 jest podobny, ale przebieg jest nieco łagodniejszy u chorych z mutacjami PKD2 [Szczeklik 2018, NICE 2015, Koźmińska 2010].

Objawy nerkowe ADPKD obejmują:

- nocne oddawanie moczu, wielomocz – objawy zaburzenia zagęszczania moczu, występujące wcześnie w przebiegu choroby;
- objawy postępującej niewydolności nerek tj. osłabienie, zmniejszona wydolność fizyczna, tachykardia, niedokrwistość;
- nadciśnienie tętnicze (często), oporne na leczenie (nierzadko). Nadciśnienie jest częstym wczesnym objawem ADPKD występującym u 60% chorych z prawidłową czynnością nerek;
- powiększenie obwodu brzucha;
- wyczuwalne palpacyjnie guzy w jamie brzusznej, łatwo wykrywalne, zwłaszcza gdy współistnieje wielotorbielowatość wątroby;
- ból w okolicy lędźwiowej lub ból brzucha (czasem może być uporczywy). Ostry ból może być spowodowany zakażeniem, kamicą, krwawieniem do światła torbieli lub utrudnieniem odpływu moczu z nerki, przewlekły natomiast – uciskiem i napięciem torebki włóknistej nerki oraz zniekształceniami strukturalnymi. Ból pozanerkowy: wywołany może być powiększeniem lub zmianami zapalnymi wątroby bądź trzustki;
- objawy kamicy moczowej (u 20% chorych, najczęściej występują złogi szczawianowe lub kwasu moczowego);
- albuminuria (u 30-40% chorych 30-300 mg/dobę a u około 20% chorych >300 mg/dobę);
- krwimocz, stały lub okresowy krwinkomocz (rzadziej). Krwimocz występuje u 30-50% chorych na ADPKD i jest coraz częstszy w miarę powiększania się nerek. Na ogół pojawia się spontanicznie, ale może być wywołany aktywnością fizyczną, urazem, kamicą, zakażeniem lub obecnością nowotworu;
- objawy zakażenia torbieli [Szczeklik 2018, Koźmińska 2010].



---

Zmiany pozanerkowe w przebiegu ADPKD mogą obejmować:

- torbiele wątroby – u około 60% chorych, częściej występują u kobiet, co wiąże się z wpływem estrogenów (np. podczas ciąży, stosowania środków antykoncepcyjnych). Często pojawiają się później niż torbiele nerek. Nie powodują niewydolności wątroby. Objawy wynikają głównie z powiększenia wątroby i obejmują utrudnione oddychanie, ból w podżebrzu, uczucie pełności, krwawienie do światła torbieli oraz zakażenia. Rzadko (częściej u kobiet) rozwija się masywna wielotorbielowatość wątroby wywołująca nadciśnienie wrotne;
- tętniaki wewnątrzczaszkowe, głównie naczyń koła Wilisa – występują u 4-10% chorych z bezobjawową PKD. Często występują rodzinnie i mogą stanowić przyczynę około 10% zgonów. Najczęstszymi objawami neurologicznymi ADPKD są jednak krwawienie wewnątrzmożgowe w przebiegu nadciśnienia tętniczego lub niedokrwienny udar mózgu;
- torbiele trzustki – prawie zawsze są bezobjawowe, występują u 9% chorych w wieku >20 r.ż.;
- zastawkowe wady serca – wypadanie płotka zastawki mitralnej, niedomykalność zastawek aorty, mitralnej i trójdzielnej;
- tętniaki aorty;
- uchyłki jelita grubego;
- przepukliny brzuszne (u około 40% chorych) [Szczeklik 2018, Koźmińska 2010].

U 30-50% chorych w ciągu całego życia wystąpi co najmniej jeden epizod zakażenia dróg moczowych [Koźmińska 2010].

### **Przebieg naturalny**

W przebiegu ADPKD może dojść do rozwoju PChN. W większości przypadków ADPKD postęp PChN jest początkowo bardzo powolny. Przez wiele lat, pomimo udokumentowanego wzrostu wielkości nerek i liczby torbieli w badaniu ultrasonograficznym (USG), wartość kreatyniny pozostaje niezmienną. Przyspieszenie wzrostu kreatyniny następuje zwykle około 5-tej dekady życia. Wówczas stężenie kreatyniny zwiększa się, a kiedy jej wartość przekracza 2 mg/dl, należy spodziewać się dość szybkiego postępu choroby. Objawami przewlekłej choroby

---



---

nerek są m.in. senność, utrata apetytu, zmniejszenie objętości wydalanego moczu i cechy przewodnienia [Dębska-Ślizień 2018, Koźmińska 2010].

**U około 50% chorych na ADPKD dochodzi do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego** [Szczeklik 2018]. Średni wiek chorych w chwili pojawienia się schyłkowej niewydolności nerek wynosi około 53 lata dla chorych z mutacjami PKD1 i około 69 lat dla chorych z mutacjami PKD2. W czasie, kiedy wartość GFR wynosi około 10 ml/min nerki nie są już zdolne do utrzymania prawidłowego nawodnienia i odkwaszenia organizmu, co może stwarzać zagrożenie dla życia chorego [Dębska-Ślizień 2018, Koźmińska 2010].

### **Powikłania**

Powikłania ADPKD obejmują nadciśnienie tętnicze, krwimocz, torbiele wątroby i trzustki, tętniaki śródczaszkowe, kamienie nerkowe czy zakażenia dróg moczowych [NICE 2015]. **Do najpoważniejszych powikłań ADPKD należy przewlekła choroba nerek i krwawienie wewnątrzczaszkowe** [Dębska-Ślizień 2018, Fliszkiewicz 2017].

Krwawienie podpajęczynówkowe jest groźnym dla życia powikłaniem, które występuje kilkakrotnie częściej u osób z ADPKD niż u osób zdrowych. Jak wspomniano wcześniej, u chorych z ADPKD znacząco częściej niż w populacji ogólnej występują tętniaki w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Do pęknięcia tętniaka, a co za tym idzie krwotoku podpajęczynówkowego, dochodzi najczęściej około 40. roku życia, dlatego chorzy z grupy ryzyka wymagają regularnych badań obrazowych, a w wypadku wykrycia zmiany rozważenia leczenia neurochirurgicznego [Dębska-Ślizień 2018, Fliszkiewicz 2017].

### **Rokowanie**

Podstawę leczenia ADPKD stanowi obecnie leczenie zachowawcze tzn. eliminacja czynników ryzyka pogarszających funkcję nerki, a także leczenie powikłań lub zmniejszanie objawów choroby. Postępowanie polega na łagodzeniu bólu, który może znacznie utrudniać codzienne funkcjonowanie chorego, opanowaniu nadciśnienia tętniczego, właściwym leczeniu zakażeń i powikłań choroby, w tym także terapii przewlekłej choroby nerek [Koźmińska 2010]. Kontrola ciśnienia tętniczego jest uważana za kluczowy element terapii osób z przewlekłą chorobą nerek [Niemczyk 2009].

---

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 [Koźmińska 2010].

**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 [Florijn 1995]. Najczęstszymi przyczynami zgonów u chorych z ADPKD są choroby sercowo-naczyniowe i zakażenia [Fick 1995]. U 36% chorych przyczyną zgonu są zaburzenia układu krążenia [Szczeklik 2018, Koźmińska 2010].

### **3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą**

#### **Epidemiologia**

Autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek jest najpowszechniejszą genetyczną przyczyną niewydolności nerek i występuje z częstością 1/400-1 000 żywych urodzeń. Choroba ta wykrywana jest najczęściej między 10. a 30. r.ż. i odpowiada za 5-15% przypadków schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego [Szczeklik 2018, Koźmińska 2010, SWGIKD 2014].

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) [EMA 2015]. Szacowana liczba zdiagnozowanych przypadków ADPKD w Polsce na podstawie danych z rejestru *ERA – EDTA* wynosi 6 383 osoby [Willey 2016]. Nie odnaleziono innych opublikowanych danych dotyczących wskaźników epidemiologicznych w Polsce w rozpatrywanym problemie zdrowotnym.

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana. Zgodnie z *ChPL Jinarc®*, tolwaptan jest wskazany do stosowania w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek

w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium od 1. do 4. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby.

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby. Populacja ta zawiera się zatem w zarejestrowanym wskazaniu dla leku Jinarc®.

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

Szczegółowe szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

### Spoleczno - ekonomiczne obciążenie chorobą

Autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek jest chorobą **przewlekłą, postępującą i zagrażającą życiu chorego**. Zaburzone funkcjonowanie nerek

wpływa negatywnie na życie rodzinne, funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne oraz społeczno-ekonomiczne chorych oraz ich pracę zawodową. Objawy choroby takie jak silny ból pleców i brzucha, zwiększenie obwodu brzucha, nawracające zakażenia dróg moczowych, zmęczenie, niepokój, zaburzenia sercowo-naczyniowe, w sposób znaczący **wpływają negatywnie na jakość życia chorych**. ADPKD może także powodować ogromny stres psychiczny dla rodziny chorego związany z postępem choroby i jej konsekwencjami. Chorzy obawiają się także możliwości dziedziczenia ADPKD przez ich dzieci [CADTH 2016, SMC 2015, NICE 2015].

ADPKD może wpływać negatywnie na samopoczucie psychiczne chorego. U chorych może pojawić się depresja i lęk związane z bólem, nieprzewidywalnością objawów, wpływem choroby na pracę zawodową i sytuację finansową, przyszłymi potrzebami związanymi z dializoterapią czy obawą dotyczącą możliwości powstania tętniaków wewnątrzczaszkowych. Chorzy często mają poczucie braku dostępu do właściwych informacji, odczuwają złość i poczucie winy [EAF 2018].

W przebiegu ADPKD może dojść do rozwoju PChN która także wpływa negatywnie na jakość życia chorych. W najbardziej zaawansowanym stadium (schyłkowa niewydolność nerek) chorzy podlegają leczeniu nerkozastępczemu, co najczęściej wiąże się z koniecznością wykonywania hemodializy trwającej nawet kilkanaście godzin w tygodniu. Oprócz wymiaru zdrowotnego i psychospołecznego choroby, wiążącego się z jej wysokimi kosztami pośrednimi, leczenie **PChN stanowi również istotne źródło kosztów bezpośrednich ponoszonych przez płatników systemu ochrony zdrowia**. Przewlekła choroba nerek może prowadzić do rozwoju różnego rodzaju powikłań, będących dodatkowym obciążeniem zdrowotnym i psychospołecznym. Do najczęstszych powikłań PChN należą m.in.: choroby układu krążenia, niedokrwistość, powikłania mineralno-kostne, niedożywienie białkowo-kaloryczne [Gellert 2018].

## 4. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych, przedstawiono w poniższym rozdziale, w którym opisano opcje terapeutyczne zalecane w odnalezionych wytycznych klinicznych.

W rozdziale 4.2 opisano aktualną praktykę kliniczną w Polsce. W rozdziale 4.3 omówiono zaś niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych.

## 4.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych z autosomalnie dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek.

Brak jest oficjalnych, powszechnie akceptowanych, międzynarodowych wytycznych klinicznych opublikowanych przez towarzystwa naukowe dotyczących leczenia ADPKD. W niniejszym rozdziale przedstawiono więc odnalezione publikacje wydane zagraniczne grupy robocze/towarzystwa oraz publikacje w których przedstawiono stanowiska grup ekspertów dotyczące leczenia ADPKD. Nie odnaleziono opublikowanych polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na ADPKD<sup>4</sup>.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych łącznie odnaleziono 7 dokumentów. W celu uwzględnienia najnowszych doniesień w niniejszej analizie uwzględniono jedynie dokumenty opublikowane nie później niż w 2014 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione publikacje dotyczące leczenia chorych z ADPKD.

### Zalecenia zagraniczne

| Organizacja <sup>5</sup> | Rok wydania       | Cel  |
|--------------------------|-------------------|--|
| CSN                      | 2018 [CSN 2018]   | Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek |
| EAF                      | 2018 [EAF 2018]   | Zalecenia dotyczące postępowania u chorych z autosomalnie dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek |
| Horie <sup>6</sup>       | 2016 [Horie 2016] | Zalecenia dotyczące postępowania u chorych z zwyrodnieniem wielotorbielowatym nerek                                  |

<sup>4</sup> Odnaleziono jedynie rekomendacje Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego dotyczące diagnostyki molekularnej i poradnictwa genetycznego w ADPKD [Lipska-Ziętkiewicz 2018]

<sup>5</sup> EAF – europejskie forum dotyczące ADPKD; KHA-CARI – australijskie towarzystwo tworzące wytyczne dotyczące leczenia chorób nerek; KDIGO – zalecenia dotyczące poprawy wyników u chorych z chorobami nerek; SWGIKD – hiszpańska grupa robocza ds. dziedzicznych chorób nerek

<sup>6</sup> Dokument został uwzględniony, gdyż przedstawiono w nim oparte na dowodach zalecenia dotyczące praktyki klinicznej u chorych ze zwyrodnieniem wielotorbielowatym nerek

| Organizacja <sup>5</sup> | Rok wydania                         | Cel  |
|--------------------------|-------------------------------------|--|
| KHA-CARI                 | 2016 [KHA-CARI 2016, KHA-CARI 2015] | Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek |
| KDIGO                    | 2015 [KDIGO 2015]                   | Zalecenia dotyczące postępowania u chorych z autosomalnie dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek |
| SWGKD                    | 2014 [SWGKD 2014]                   | Zalecenia dotyczące leczenia autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek                 |

W odniesieniu do terapii mającej na celu zapobieganie progresji ADPKD, 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. Inne nowe opcje terapeutyczne mające spowolnić progresję ADPKD są w fazie badań klinicznych [CSN 2018, EAF 2018, Horie 2016].

Pozostałe wymieniane w odnalezionych wytycznych klinicznych terapie mają na celu złagodzenie objawów choroby, leczenie powikłań choroby (tj. tętniaki wątroby, tętniaki wewnątrzczaszkowe) i obniżenie ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.

Kontrola **nadciśnienia** jest kluczowa w leczeniu chorych z ADPKD. Zalecane docelowe ciśnienie krwi powinno wynosić  $\leq 140/90$  mmHg. Kontrolę ciśnienia krwi można uzyskać poprzez modyfikację stylu życia i leczenie farmakologiczne. Schematy leczenia farmakologicznego powinny obejmować w pierwszej kolejności inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę lub blokery receptorów angiotensyny. Należy je stosować w połączeniu z dietą niskosodową. W drugiej linii leczenia stosowane mogą być m.in. blokery kanału wapniowego czy leki moczopędne.

U osób z PChN zalecane jest stosowanie **terapii obniżających poziom lipidów** takich jak inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-CoA. Terapie obniżające poziom lipidów są wskazane w celu obniżenia ryzyka wystąpienia zgonu i chorób sercowo-naczyniowych u chorych z PChN [KHA-CARI 2016].

**Ból** jest głównym objawem ADPKD. Nawet we wczesnym etapie choroby, chorzy mogą odczuwać ostry lub przewlekły ból, który może zakłócać codzienne czynności i powodować cierpienie chorych. W razie potrzeby należy zwiększać intensywność stosowanych leków przeciwbólowych zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Narkotyczne

---

środki przeciwbólowe powinny być stosowane jedynie w ostrych epizodach bólu. Interwencja chirurgiczna może być uzasadniona u chorych z silnym, przewlekłym bólem. Diagnostyczna przezskórna aspiracja torbieli jest pomocna w ustaleniu, czy bardziej trwała interwencja taka jak np. laparoskopowa fenestracja torbieli powinna być zastosowana. Stosuje się także blokadę splotu trzewnego, ablację częstotliwością radiową i stymulację rdzenia kręgowego.

**Torbiele wątroby** występują u ponad 80% dorosłych z ADPKD. Opcje leczenia wielotorbielowatej choroby wątroby o ciężkim stopniu nasilenia obejmują leczenie chirurgiczne i farmakologiczne. Opcje chirurgiczne obejmują aspirację/skleroterapię, fenestrację, hepatektomię i przeszczep wątroby. Wykazano, że analogi somatostatyny, zmniejszają lub stabilizują objętość wątroby w chorobie wielotorbielowatej wątroby o ciężkim nasileniu. Zakażenia torbieli wątroby zwykle objawiają się zlokalizowanym bólem i gorączką, któremu towarzyszą dane laboratoryjne odzwierciedlające stan zapalny.

Objawowe **zakażenie torbieli** wymaga hospitalizacji. U chorych powinny być zastosowane **antybiotyki** lipofilowe z dobrą penetracją do torbieli (fluorochinolony). Czas trwania leczenia powinien wynosić 4–6 tygodni. Dodanie drugiego antybiotyku (cefalosporyny lub karbapenemów) i obrazowanie w celu ponownej oceny należy rozważyć jeśli nie ma poprawy w ciągu 72 godzin. Jeśli infekcja się utrzymuje, należy przeprowadzić dalszą ocenę obrazową w celu zlokalizowania zainfekowanej torbieli. Po zidentyfikowaniu zakażonej torbieli, w przypadku braku odpowiedzi na antybiotyki należy rozważyć procedury inwazyjne obejmujące drenaż przezskórny lub chirurgiczny, jeżeli średnica torbieli wynosi >3–5 cm, oraz nefrektomię w przypadku rozedmowej torbieli, nawracających infekcji czy niedawno odpornej infekcji torbieli u kandydata do przeszczepu.

W przypadku **krwawienia z torbieli** zalecany jest odpoczynek, stosowanie środków przeciwbólowych a w przypadku torbieli nerek, nawodnienie wystarczające do zwiększenia szybkość przepływu moczu do 2–3 l na dzień. Kwas traneksamowy można rozważyć w przypadku krwotoku torbieli, u chorych u których nie ma poprawy przy zastosowaniu terapii konwencjonalnej.

**Tętniaki wewnątrzczaszkowe** występują u 9–12% chorych z ADPKD w porównaniu z 2-3% w populacji ogólnej. U chorych z ADPKD zdecydowanie zaleca się zaprzestanie palenia i kontrolę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

---



---

**Kamica nerkowa** i zwapnienie ścian torbieli jest częste w przebiegu ADPKD. Chorzy, u których występuje kamica nerkowa powinni być zbadani pod kątem predyspozycji do zaburzeń metabolicznych i powinni otrzymać odpowiednią terapię w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości. Cytrynian potasu jest leczeniem z wyboru w trzech powiązanych z ADPKD schorzeniach: kamica nerkowa związana z obecnością kwasu moczowego, niedokrwistość w przebiegu kamicy nerkowej związana z obecnością szczawianu wapnia, kwasica cewkowa typu dystalnego.

U chorych z ADPKD, u których występuje schyłkowa niewydolność nerek zalecane jest **przeszczepienie nerki**. W przypadku osób u których przeszczepienie nerki nie może być wykonane lub u chorych oczekujących na przeszczep stosowana może być **hemodializa** lub **dializa otrzewnowa**. Jeśli powiększenie nerki wydaje się wystarczająco duże, aby zagrozić możliwości przeszczepienia nerki dawcy, zaleca się jednostronną lub obustronną **nefrektomię**.

Szczegółowy opis zaleceń przedstawionych w odnalezionych dokumentach znajduje się w poniższej tabeli.

---



**Tabela 4.**  
**Opis zagranicznych zaleceń dotyczących leczenia chorych z autosomalnie dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek**

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]  |
|--------------------------------------|--|
| CSN 2018                             | <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<sup>7</sup>. Ponadto zaleca się ograniczenie spożycia soli w diecie zgodnie z aktualnymi wytycznymi kanadyjskich ekspertów w dziedzinie nadciśnienia tętniczego (ang. <i>Hypertension Canada</i>).</p> <p><b>Tolwaptan</b></p> <p>Zaleca się rozważenie leczenia tolwaptanem u chorych:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Spełniających kryteria włączenia do badania <i>TEMPO 3:4</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 18 do 50 r.ż.;</li> <li>TKV &gt;750 ml;</li> <li>wartość wskaźnika eGFR &gt;45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</li> </ul> </li> <li>Spełniających kryteria włączenia do badania <i>REPRISE</i> (odnoszących się chorych z powiększonymi nerkami): <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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> </ul> </li> <li>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</p> |

<sup>7</sup> autorzy wytycznych podkreślają, że do chwili obecnej brak jest przekonujących dowodów przemawiających za ograniczeniem spożycia białka i zwiększeniem spożycia płynów

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]   |
|--------------------------------------|---|
|                                      | <p>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>   |
| EAF 2018                             | <p>Celem terapii stosowanych u chorych na ADPKD jest złagodzenie objawów choroby, leczenie powikłań choroby, zachowanie funkcji nerek, obniżenie ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i utrzymanie jakości życia chorych.</p> <p>Kontrola <b>nadciśnienia</b> i innych czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych jest kluczowa w leczeniu chorych z ADPKD. Zalecane jest utrzymanie prawidłowej masy ciała, ćwiczenia fizyczne i dieta niskosodowa. <b>Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę</b> lub <b>bloker receptorów angiotensyny</b> są lekami pierwszego wyboru u chorych z ADPKD.</p> <p><b>Torbiele wątroby</b> są najczęstszym pozanerkowym objawem ADPKD. Torbiele wątroby mogą występować na każdym etapie choroby (niezależnie od progresji PChN) i dotyczą w szczególności kobiet. Torbiele wątroby mogą znacząco przyczyniać się do wystąpienia bólu, objawów żołądkowo-jelitowych i upośledzenia jakości życia chorych. Wszyscy chorzy z ADPKD powinni być ocenieni pod kątem wielotorbielowej choroby wątroby. Chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią wielotorbielowej choroby wątroby powinni unikać estrogenów.</p> <p><b>Tętniaki wewnątrzczaszkowe</b> są powodem szczególnej obawy chorych. Systematyczne badania przesiewowe tętniaków śródczaszkowych nie są zalecane u wszystkich chorych z ADPKD, ale są rekomendowane w niektórych grupach o podwyższonym ryzyku.</p> <p><b>Ból</b> jest głównym objawem ADPKD. Nawet we wczesnym etapie choroby, chorzy mogą odczuwać ostry lub przewlekły ból, który może zakłócać codzienne czynności i powodować cierpienie. Przyczyny bólu specyficzne dla ADPKD obejmują krwotoki i zakażenia torbieli nerki i wątroby oraz kamienie moczowe. Przewlekły ból w ADPKD jest często oporny na leczenie i może wymagać leczenia z udziałem radiologa, fizjoterapeuty i specjalisty od bólu.</p> <p>W odniesieniu do terapii mającej na celu zapobieganie progresji choroby, antagonistą receptora wazopresyny typu 2 – <b>tolwaptan</b> wskazany jest u chorych z ADPKD w stadium 1.-3. PChN w chwili rozpoczęcia leczenia, u których występuje choroba szybko postępująca. Inne nowe opcje terapeutyczne mające spowolnić progresję ADPKD są w fazie badań klinicznych.</p> <p><b>Przeszczepienie nerki</b> jest optymalną terapią nerkozastępczą. U chorych z ADPKD, u których występuje schyłkowa niewydolność nerek przeszczepienie nerki jest zalecane. W przypadku osób, u których przeszczepienie nerki nie może być wykonane lub którzy oczekują na przeszczep stosowana może być <b>hemodializa lub dializa otrzewnowa</b>.</p> |
| Horie 2016                           | <p>Terapia przeciwdziałająca <b>nadciśnieniu</b> jest zalecana u chorych z ADPKD, u których występuje podwyższone ciśnienie krwi. Ma ona na celu spowolnienie upośledzenia funkcji nerek [C1].</p> <p><b>Tolwaptan</b> 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). <b>Tolwaptan jest rekomendowany w leczeniu chorych na ADPKD [B]</b>.</p>   |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]  |
|--------------------------------------|--|
|                                      | <p><b>Aspiracja</b> 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].</p> <p>Leczenie <b>tętniaka mózgu</b> 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].</p> <p>Zaleca się podawanie nowszych <b>chinolonów</b> w leczeniu <b>zakażenia torbieli</b> u chorych na ADPKD [C1].</p> <p><b>Kwas traneksamowy</b> można rozważyć w przypadku <b>krwotoku torbieli</b>, u chorych u których nie ma poprawy przy zastosowaniu terapii konwencjonalnej [C1].</p> <p>Z powodu braku odpowiednich danych dotyczących skuteczności terapii profilaktycznych w <b>kamicy moczowej</b> u chorych z ADPKD, nie można jednoznacznie zalecić żadnej terapii. Zalecane jest jednak standardowe leczenie profilaktyczne u chorych z zaburzeniami metabolicznymi [C1].</p> <p>Prześwietnicza <b>embolizacja</b> nerkowa u chorych z ADPKD i schyłkową niewydolnością nerek skutecznie zmniejsza wielkość powiększonej nerki i dlatego jest zalecana [C1]. Prześwietnicza embolizacja wątroby u chorych z ADPKD i schyłkową niewydolnością nerek skutecznie zmniejsza powiększenie wątroby i jest zalecana [C1].</p> <p>U chorych z ADPKD zalecana jest <b>dializa otrzewnowa</b> [C1]. Jeśli powiększenie nerki wydaje się wystarczająco duże, aby zagrozić możliwości przeszczepienia nerki dawcy, zaleca się jednostronną lub obustronną <b>nefrektomię</b> [C1].</p>  |
| KHA-CARI 2016                        | <p>Zalecane jest zastosowanie terapii hipotensyjnych w leczeniu <b>nadciśnienia</b> tętniczego u osób z autosomalną dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (1B). Sugerowane ciśnienie tętnicze powinno być niższe lub równe 130/80 mm Hg (2B).</p> <p><b>Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę</b> 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. <b>β-blokery, blokery kanału wapniowego, leki moczopędne</b>, 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.</p> <p>U osób z PChN zalecane jest stosowanie terapii <b>obniżających poziom lipidów</b> takich jak <b>inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-CoA</b> (1B). Terapie obniżające poziom lipidów są wskazane w celu zapobiegania wystąpieniu zgonu i obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z PChN.</p> <p>Jeśli to możliwe chorzy z ADPKD powinni brać <b>udział w badaniach klinicznych</b>. Jedyną terapią wykazującą w badaniach klinicznych wpływ na spowolnienie postępującego upośledza czynności nerek jest <b>tolwaptan</b>. Agoniści receptora wazopresyny typu 2 tj. tolwaptan, obniżają wskaźnik zwiększenia całkowitej objętości nerek i spowalniają obniżenie eGFR oraz zmniejszają nasilenie przewlekłego bólu nerkowego. Obecnie dostępne dowody są jednak niewystarczające by zarekomendować stosowanie nowych leków w praktyce klinicznej.</p> <p><i>Leczenie powikłań ADPKD.</i></p> <p>Powikłania ADPKD obejmują m.in. schyłkową niewydolność nerek, kamicy nerkową, przewlekły ból, tętniaki i wielotorbielowatość wątroby.</p> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]  |
|--------------------------------------|--|
|                                      | <p>U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek zalecane są <b>przeszczep nerki (1C)</b> i <b>hemodializa lub dializa otrzewnowa (1C)</b>. W przeszczepieniu nerki zalecane jest stosowanie immunosupresji (1D). Nefrektomia policystycznej nerki powinna być rozważona przed lub w czasie przeszczepu (2C).</p> <p>Chorzy, u których występuje <b>kamica nerkowa</b> powinni być zbadani pod kątem predyspozycji do zaburzeń metabolicznych (1C) i powinni otrzymać odpowiednią terapię w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości (2D).</p> <p>W terapii <b>bólu</b> w pierwszej kolejności powinno być stosowane leczenie niefarmakologiczne (1D). Interwencja chirurgiczna może być uzasadniona u chorych z silnym przewlekłym bólem (2C).</p> <p>Zalecane jest skierowanie do neurochirurga w przypadku wykrycia <b>tętniaka wewnątrzczaszkowego (1D)</b>. Leczenie tętniaków u chorych z ADPKD powinno być prowadzone w ośrodkach specjalizujących się w zakresie m.in. mikrochirurgii (2B).</p> <p>U kobiet zagrożonych wystąpieniem <b>torbieli wątrobowych</b> 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).</p>   |
| KDIGO 2015                           | <p><b>Nadciśnienie u chorych z ADPKD.</b> U chorych z ADPKD zalecane docelowe ciśnienie krwi powinno wynosić <math>\leq 140/90</math> mmHg. Docelowe wartości ciśnienia krwi powinny być zindywidualizowane i uwzględniać obecność chorób współistniejących. Kontrolę ciśnienia krwi można uzyskać poprzez modyfikację stylu życia i leczenie farmakologiczne. Lekami pierwszego wyboru są <b>inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron</b>. Należy je stosować w połączeniu z dietą niskosodową. W II linii leczenia stosowane mogą być m.in. <b>blokery kanału wapniowego, leki moczopędne czy <math>\beta</math>-blokery</b>. Przy wyborze należy uwzględnić choroby współistniejące.</p> <p><b>Nowe leki</b> nefroprotektoryjne: obecnie badanych jest wiele nowych leków. Szczególnie obiecujące są trzy klasy leków oddziałujące na wazopresynę tj. <b>tolwaptan, analogi somatostatyny, prawastatyna</b>.</p> <p><b>Krwimocz i krwotok torbieli.</b> Krwotok torbieli i krwimocz są częstymi powikłaniami ADPKD. Zwykle epizody krwotoku torbielowego lub krwimocz ustępują w czasie 2-7 dni. Jeśli objawy utrzymują się, należy wykluczyć potencjalny nowotwór. Rzadko krwawienie może być uporczywe lub ciężkie, czasem z rozległymi krwinkami podtorebkowymi lub zaotrzewnowymi, wymagającymi hospitalizacji. Zaleca się chwilowe odstawienie inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron i leków moczopędnych w celu uniknięcia ostrego uszkodzenia nerek w czasie ostrego krwotoku z torbieli.</p> <p><b>Kamica nerkowa.</b> Kamica nerkowa i zwapnienie ścian torbieli jest częste w ADPKD. <b>Cytrynian potasu</b> jest leczeniem z wyboru w trzech powiązanych z ADPKD schorzeniach: kamica nerkowa związana z obecnością kwasu moczowego, niedokrwistość w przebiegu kamicy nerkowej związana z obecnością szczawianu wapnia, kwasica cewkowa typu dystalnego.</p> <p><b>Zakażenie torbieli nerek.</b> Leki takie jak <b>fluorochinolony i sulfametoksazol + trimetoprim</b> są standardowym leczeniem zakażeń torbieli. Istnieje duża zmienność w zakresie czasu trwania leczenia oraz wskazań i czasu trwania drenażu przezskórnego lub chirurgicznego. Zakażenie torbieli może nawrócić nawet po odpowiednio długim czasie trwania antybiotykoterapii.</p> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]  |
|--------------------------------------|--|
|                                      | <p><b>Leczenie przewlekłego bólu.</b> Ból nerek jest najczęstszym objawem nerkowym w przebiegu ADPKD. W razie potrzeby należy zwiększać intensywność stosowanych <b>leków przeciwbólowych</b> zgodnie z zaleceniami WHO. Diagnostyczna przezskórna <b>aspiracja</b> torbieli jest pomocna w ustaleniu, czy bardziej trwała interwencja taka jak np. laparoskopowa fenestracja torbieli powinna być zastosowana. Stosuje się także blokadę splotu trzewnego, ablację częstotliwością radiową i stymulację rdzenia kręgowego. Laparoskopowe odnerwienie nerek było pomocne w niewielkiej grupie chorych.</p> <p><b>Leczenie schyłkowej niewydolności nerek. Przeszczep</b> jest optymalnym wyborem w ramach terapii nerkozastępczej u chorych z ADPKD. Przeszczepienie nerki od żywego dawcy, najlepiej zapobiegawcze, prawdopodobnie będzie się wiązało z najlepszymi wynikami. Gdy przeszczep nie jest właściwą opcją oraz u osób oczekujących na przeszczep, zalecana jest <b>hemodializa lub dializa otrzewnowa</b>. Mimo ograniczeń w przestrzeni wewnątrzbrzusznej, zwiększonego ryzyka rozwoju przepuklin ściany brzucha i zwiększonego rozpowszechnienia uchyłków okrężnicy, ADPKD nie stanowi przeciwwskazania do dializy otrzewnowej.</p> <p><b>Tętniaki wewnątrzczaszkowe.</b> Tętniaki śródczaszkowe występują u 9–12% chorych z ADPKD w porównaniu z 2-3% w populacji ogólnej. Zdecydowanie zaleca się zaprzestanie palenia i kontrolę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Chorzy z pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku tętniaków i ujemnym badaniem przesiewowym powinni być ponownie badani w odstępach 5–10 lat.</p> <p><b>Torbiele wątroby.</b> Występują u ponad 80% dorosłych z ADPKD. U większości chorych choroba jest bezobjawowa, podczas gdy około 20% z nich cierpi na objawy kompresyjne, w tym ból brzucha i wzdęcia, ból pleców, wczesne uczucie sytości i refluks żołądkowo-przełykowy. Opcje leczenia choroby wielotorbielowej wątroby o ciężkim stopniu nasilenia obejmują leczenie chirurgiczne i farmakologiczne. Opcje chirurgiczne obejmują aspirację / skleroterapię, fenestrację, hepatektomię i przeszczep wątroby. Wykazano, że analogi somatostatyny, zmniejszają lub stabilizują objętość wątroby w chorobie wielotorbielowej wątroby o ciężkim nasileniu. Zakażenia torbieli wątroby zwykle objawiają się zlokalizowanym bólem i gorączką, któremu towarzyszą dane laboratoryjne odzwierciedlające stan zapalny. Długotrwała terapia fluorochinolonami w połączeniu z wczesnym przezskórnym drenażem torbieli zapewniają najlepsze wyniki leczenia. Nawrót zakażenia torbieli wątroby jest częsty.</p> |
| SWGIKD 2014                          | <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).</p> <p>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 wielotorbielowość nerek powinni unikać sportów kontaktowych i sytuacji, które niosą ze sobą wysokie ryzyko urazu w obrębie jamy brzusznej (D).</p>   |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]  |
|--------------------------------------|--|
|                                      | <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 szybkość przepływu moczu do 2–3 l na dzień (D).</p> <p>W zależności od nasilenia i czasu utrzymywania się krwawienia, rozważane mogą być następujące opcje leczenia: płyny dożylnie, desmopresyna, jeśli GFR wynosi <math>&lt;15</math> ml / min / <math>1,73</math> m<sup>2</sup>, czerwone krwinki w przypadku niedokrwistości, cewnik wewnątrznaczyniowy w celu uniknięcia niedrożności moczowodów, przezskórna embolizacja lub nefrektomia, jeśli występuje zagrażające życiu krwawienie (D). Należy uważnie ocenić ryzyko i korzyści przed rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego lub leczenia przeciwplatekowego u chorych ze znacznym krwimoczem w wywiadzie (D).</p> <p>Objawowe <b>zakażenie torbieli</b> 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).</p> <p>Po zidentyfikowaniu zakażonej torbieli, w przypadku braku odpowiedzi na antybiotyki należy rozważyć procedury inwazyjne obejmujące drenaż przezskórny lub chirurgiczny, jeżeli średnica torbieli wynosi <math>&gt;3</math>–<math>5</math> cm, oraz nefrektomię w przypadku rozedmowej torbieli, nawracających infekcji czy niedawno odpornej 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>Mechaniczny <b>ból</b> pleców lub ból spowodowany powiększeniem nerek należy leczyć objawowo (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 <b>dializa otrzewnowa, jak i hemodializa</b> (C). Podczas hemodializy należy unikać heparyny u chorych z nawracającym całkowitym krwimoczem (C). <b>Przeszczep</b> 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 powikłań, 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 przezskórna droga podania, ponieważ może wywierać inny wpływ biologiczny na torbiele wątroby poprzez unikanie efektu pierwszego przejścia (D).</p> <p>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 przezskórny może być wskazany, jeśli</p> |



| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]   |
|--------------------------------------|---|
|                                      | <p>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> <p><b>Tętniaki wewnątrzczaszkowe.</b> Wszystkie objawowe tętniaki wewnątrzczaszkowe powinny być leczone (C).</p> |

### **Poziom dowodów i siła rekomendacji:**

#### **Horie 2016**

##### Poziom dowodów:

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.

##### Siła rekomendacji:

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

#### **KHA-CARI 2016**

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.

**SWGIKD 2014:** zgodnie z oksfordzkimi wytycznymi medycyny opartej na dowodach

---

## 4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Z uwagi na brak oficjalnych polskich wytycznych klinicznych, aktualna praktyka kliniczna w Polsce w leczeniu dorosłych na autosomalnie dominującą postać wielotorbielowatego zwyrodnienia nerek została określona na podstawie informacji przedstawionych w publikacji *Fliszkiewicz 2017* i danych przedstawionych w podręczniku *Szczeklik 2018*.

Podstawę leczenia ADPKD w Polsce obecnie **stanowi obecnie leczenie zachowawcze (objawowe)** tzn. eliminacja czynników ryzyka pogarszających funkcję nerek, a także leczenie powikłań lub zmniejszanie objawów choroby [Szczeklik 2018, Fliszkiewicz 2017].

Najważniejszym działaniem wpływającym korzystnie na przebieg choroby jest utrzymywanie prawidłowego ciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze dotyczy 60% chorych z ADPKD we wczesnym okresie choroby, a częstość jego występowania rośnie z wiekiem. Podwyższone ciśnienie tętnicze w ADPKD przyspiesza progresję niewydolności nerek oraz znacznie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe. Przyjmuje się, że wartość ciśnienia tętniczego nie powinna przekraczać 140/90 mm Hg, co zwykle wymaga stosowania leczenia skojarzonego. Do leczenia nadciśnienia tętniczego w ADPKD można stosować wszystkie grupy **leków hipotensyjnych**, jednak dane literaturowe wskazują, że najskuteczniejsze działanie protekcyjne na funkcję nerek wywierają inhibitory konwertazy angiotensyny oraz antagoniści receptora angiotensyny. Leki te nie wpływają jednak na spowolnienie wzrostu torbieli. Diuretyki mogą być stosowane jako leki pierwszego rzutu u chorych z prawidłową funkcją nerek, jednak ze względu na możliwą hipowolemię nie są zalecane w monoterapii u chorych z eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. β-adrenolityki są skuteczne i mogą być stosowane zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej. Jest też prawdopodobne, że zwiększają one hamujące działanie inhibitora konwertazy angiotensyny na układ renina-angiotensyna-aldosteron, utrudniając wydzielanie reniny. Stosowanie antagonistów wapnia wiązało się z większą albuminurią niż podczas stosowania inhibitora konwertazy angiotensyny. Leki z tej grupy należy stosować ostrożnie, monitorując albuminurię [Fliszkiewicz 2017].

Objawem ADPKD, który może znacznie utrudniać codzienne funkcjonowanie chorego, jest **przewlekły ból**. Występuje on u około 60% chorych z ADPKD. Ból dotyczy najczęściej okolicy lędźwiowej, brzucha, czasem promieniuje do nóg. Często jest trudny do opanowania przy pomocy farmakoterapii, dlatego stosuje się blokady nerwów, odnerwienie nerki, a nawet

---



---

przezskórną elektryczną stymulację nerwów. Gdy ból jest spowodowany torbielami w wątrobie, możliwe jest zastosowanie wielu chirurgicznych metod leczenia tzn. aspiracji, sklerotyzacji, fenestracji, a także częściowych resekcji wątroby [Fliszkiewicz 2017].

Najczęstszą przyczyną zgonu chorych na ADPKD są powikłania sercowo-naczyniowe, dlatego oprócz rygorystycznej kontroli ciśnienia tętniczego ważne jest **kontrolowanie stężenia cholesterolu**. Statyny, leki pierwszego rzutu stosowane w dyslipidemiach, poza działaniem hipolipemizującym wykazują działanie przeciwproliferacyjne i przeciwzapalne. Wyniki badań wskazują na korzystne działanie statyn w ADPKD, tj. spowolnienie wzrostu całkowitej objętości nerek oraz wolniejsze zmniejszanie się przesączania kłębuszkowego, przy czym efekty te są lepsze, gdy statyny zostają włączone we wczesnym okresie choroby [Fliszkiewicz 2017].

ADPKD często prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek, po wystąpieniu której chorzy mogą być leczeni zarówno **dializami**, jak i wykonany może być u nich **przeszczep nerki**. Chorzy na PKD ze schyłkową PChN są dobrymi kandydatami do przeszczepienia nerki ze względu na nieimmunologiczny charakter choroby. Często preferuje się hemodializę nad dializą otrzewnową, jednak z powodzeniem można stosować także tę drugą metodę. Nefrektomia jest zarezerwowana dla chorych objawowych, ze znacznie powiększonymi nerkami, w przypadku nawracających lub niepodlegających leczeniu zachowawczemu zakażeń torbieli, nawracającego krwimoczu, a także w przypadku wykrycia guza w obrębie nerki. Jednostronna nefrektomia jest czasem konieczna przed transplantacją, ze względu na zmienione warunki anatomiczne, jednak u chorych bezobjawowych powinno się ją wykonywać jednocześnie z transplantacją. Ta procedura nie wpływa na przeżycie, wiąże się natomiast z mniejszą liczbą powikłań [Szczeklik 2018, Fliszkiewicz 2017].

U chorych z ADPKD znacząco częściej niż w populacji ogólnej występują tętniaki w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Tętniaki mogą się objawiać bólem głowy, zaburzeniami widzenia, ale najczęściej są bezobjawowe. Do pęknięcia tętniaka, a co za tym idzie — krwotoku podpajęczynówkowego, dochodzi najczęściej około 40. roku życia, dlatego chory z grupy ryzyka wymaga regularnych badań obrazowych, a w wypadku wykrycia zmiany — rozważenia **leczenia neurochirurgicznego** [Fliszkiewicz 2017].

Leczenie zachowawcze chorych z ADPKD obejmuje również utrzymanie prawidłowej masy ciała, dietę z ograniczoną zawartością białka i cukrów prostych, wyłączenie napojów

---

---

zawierających kofeinę oraz zaprzestanie palenia tytoniu. Wskazany jest umiarkowany wysiłek fizyczny, należy jednak unikać urazów w obrębie jamy brzusznej [Fliszkiewicz 2017].

### 4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek to choroba dziedziczna, w przebiegu której w nerkach rozwijają się liczne wypełnione płynem torbiele, co ostatecznie wpływa na pogorszenie czynności nerek i może doprowadzić do ich niewydolności [EPAR 2018].

Jak podkreślono w rekomendacjach CADTH, SMC i NICE, autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek jest chorobą **upośledzającą, powodującą silny ból i zagrażającą życiu chorego**. Zaburzone funkcjonowanie nerek wpływa na życie rodzinne, funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne oraz społeczno-ekonomiczne chorych oraz ich pracę zawodową. Objawy choroby takie jak silny ból pleców i brzucha, zwiększenie obwodu brzucha, nawracające zakażenia dróg moczowych, znaczące zmęczenie, niepokój, zaburzenia sercowo-naczyniowe, w sposób znaczący **wpływają na jakość życia chorych** [CADTH 2016, SMC 2015, NICE 2015].

Około 50% chorych na ADPKD będzie wymagać dializy lub przeszczepienia nerki. Dializy są niezwykle ograniczające dla chorych i ich rodzin z uwagi na związane z tym zobowiązania czasowe (długi czas trwania dializy) i ograniczenia dietetyczne. ADPKD może także powodować ogromny stres psychiczny dla rodziny chorego związany z postępem choroby i jej konsekwencjami. Chorzy obawiają się także możliwości dziedziczenia ADPKD przez ich dzieci [SMC 2015].

**Podstawę leczenia ADPKD w Polsce stanowi obecnie jedynie leczenie objawowe** (stosuje się leki przeciwdziałające nadciśnieniu tętniczemu, antybiotyki w celu zwalczania infekcji dróg moczowych i torbieli oraz leki przeciwbólowe w celu złagodzenia bólu). W przypadku pojawienia się schyłkowej niewydolności nerek chorzy wymagają zastosowania dializ lub przeprowadzenia przeszczepienia nerki. Z uwagi na brak dostępu do skutecznej terapii, u chorych na ADPKD **istnieje zatem znaczna niezaspokojona potrzeba medyczna** odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce opcji terapeutycznej **wpływającej na spowolnienie postępu choroby**, która zapobiegałaby powstawaniu torbieli w nerkach,

---

---

albo przynajmniej wzrostowi tych, które już są w nich obecne. Taka terapia prawdopodobnie uchroniłby chorych przed progresją PChN oraz umożliwiłaby odsunięcie w czasie konieczności wprowadzenia terapii nerkozastępczej [Dębska-Ślizień 2018, SMC 2015].

Uważa się, że w przebiegu autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek komórki nerek nie reagują prawidłowo na wazopresynę, co prowadzi do powstawania wypełnionych płynem torbieli. Wazopresyna kontroluje ilość wody i sodu usuwanych przez nerki. Substancja czynna leku Jinarc®, tolwaptan, jest selektywnym antagonistą receptora wazopresyny. Blokowanie receptorów powoduje zmniejszenie reabsorpcji wody poprzez obniżenie ekspresji akwaporyn w błonie cewki zbiorczej. Skutkiem tego jest zwiększone wydalanie wody, bez klinicznie istotnej utraty elektrolitów. Blokując receptory wazopresyny w nerkach, **lek Jinarc® może obniżyć proliferację komórek, spowolnić powstawanie torbieli i pogorszenie funkcjonowania nerek a tym samym spowolnić postęp choroby** [EPAR 2018, Fliszkiewicz 2017, NICE 2015].

Stosowanie tolwaptanu jest metodą swoistego leczenia ADPKD, mogącą opóźnić wystąpienie niewydolności nerek i zahamować powiększanie się torbieli [Szczeklik 2018]. Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Jinarc® przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w krajach Unii Europejskiej. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zauważył niezaspokojone potrzeby w zakresie leczenia autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek i uznał, że lek Jinarc® jest skuteczny w spowalnianiu powstawania torbieli oraz wpływa na czynności nerek u chorych z tą chorobą [EPAR 2018].

Podsumowując, produkt leczniczy Jinarc® (tolwaptan) stosowany w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby i finansowany w ramach *Programu lekowego Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10: Q 61.2)*, **może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.**

---

## 5. Interwencja – tolwaptan

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis dotyczący tolwaptanu na podstawie *ChPL Jinarc®* [ChPL Jinarc®].

Produkt leczniczy Jinarc® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 27 maja 2015 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Lek Jinarc® dostępny jest w postaci tabletek zawierających:

- 15 mg tolwaptamu;
- 30 mg tolwaptamu;
- 15 + 45 mg tolwaptamu;
- 30 + 60 mg tolwaptamu;
- 30 + 90 mg tolwaptamu.

Komisja Europejska przyznała tolwaptanowi stosowanemu w leczeniu chorych z autosomalnie dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek **status leku sierocego** [EMA 2015]. Produkt leczniczy Jinarc® został wycofany z rejestru leków sierocych w marcu 2015 roku na wniosek podmiotu odpowiedzialnego [EMA 2015a].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 5.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Jinarc®**

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>Kod ATC<sup>8</sup></b>      | Grupa farmakoterapeutyczna: leki diuretyczne, antagonisty wazopresyny<br>Kod ATC: C03XA01   |
| <b>Działanie leku</b>           | Tolwaptan jest antagonistą wazopresyny, który swoiście blokuje wiązanie wazopresyny argininowej z receptorami V2 w dystalnym odcinku nefronu. Powinowactwo tolwaptanu do receptorów V2 u człowieka jest 1,8-krotnie większe niż naturalnej wazopresyny argininowej. |
| <b>Zarejestrowane wskazanie</b> | Produkt leczniczy Jinarc® jest wskazany do stosowania w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych                                       |

<sup>8</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
|                                  | pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 1. - 4. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby.   |
| Dawkowanie i sposób przyjmowania | <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>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. Przystosowaniu takich schematów dawek podzielonych dawka dobową wynosi, odpowiednio, 60, 90 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. Chory 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 chorego. Nie zbadano wystarczająco bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Jinarc® w 5. stadium przewlekłej choroby nerek, w związku z czym leczenie tolwaptanem należy przerwać, gdy niewydolność nerek osiągnie to stadium PChN. Dawkę poranną produktu leczniczego Jinarc® należy przyjąć co najmniej 30 minut przed śniadaniem. Druga dawka może być przyjmowana razem z posiłkiem lub niezależnie od niego. Leczenie musi być wstrzymane w razie niemożności picia lub ograniczenia dostępu do wody.</p> <p><i>Dostosowanie dawki u chorych przyjmujących silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A</i></p> <p>Dawki tolwaptanu należy zmniejszyć według zaleceń wskazanych w ChPL.</p> <p><i>Chorzy w podeszłym wieku</i></p> <p>Podeszły wiek nie ma wpływu na stężenie tolwaptanu w osoczu. Jednakże nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania tolwaptanu u chorych z ADPKD w wieku powyżej 50 r.ż.</p> <p><i>Chorzy z zaburzeniem czynności nerek</i></p> <p>Tolwaptan jest przeciwwskazany u chorych z bezmoczem.</p> <p>Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u chorych z zaburzeniem czynności nerek. Nie przeprowadzono badań klinicznych obejmujących chorych z klirensiem kreatyniny &lt; 10 ml/min ani chorych dializowanych. U chorych z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tzn. eGFR &lt;20) ryzyko uszkodzenia wątroby może być zwiększone; chorych takich należy uważnie obserwować w kierunku objawów toksycznego działania na wątrobę. Dane dotyczące chorych ze stadium 3. PChN są bardziej ograniczone, niż w przypadku chorych ze stadium 1. lub 2.</p> <p><i>Chorzy z zaburzeniem czynności wątroby</i></p> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>U chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby należy dokładnie rozważyć korzyści i zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym Jinarc®. Takich chorych należy prowadzić z zachowaniem szczególnej ostrożności i regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. Produkt leczniczy Jinarc® jest przeciwwskazany do stosowania u chorych, którzy przed rozpoczęciem leczenia wykazywali zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i/lub przedmiotowe lub podmiotowe objawy uszkodzenia wątroby spełniające kryteria przerwania leczenia tolwaptanem. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u chorych z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha).</p> <p><b>Sposób podawania</b><br/>Podanie doustne. Tabletki należy połykać bez żucia i popić szklanką wody.</p>   |
| <p><b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b></p>   | <p>Dostępny w ramach <i>Programu lekowego: Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10: Q 61.2)</i>.<br/>Szczegółowy opis projektu <i>Programu lekowego</i> przedstawiono w Załączniku 10.1.</p>  |
| <p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b></p>                        | <p>Leczenie tolwaptanem musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w postępowaniu z ADPKD i w pełni świadomych zagrożeń związanych ze stosowaniem tolwaptanu (włącznie z toksycznym działaniem na wątrobę) oraz wymogów monitorowania.</p>   |
| <p><b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b></p>          | <p>Nie wolno przyjmować tolwaptanu razem z sokiem grejpfrutowym.</p> <p>Należy pouczyć chorych o konieczności wypijania wystarczającej ilości wody lub innych napojów zawierających wodę. Tolwaptan może spowodować działania niepożądane związane z utratą wody, takie jak pragnienie, wielomocz, nykturia i częstomocz. W związku z tym chorzy muszą mieć dostęp do wody (lub innych napojów zawierających wodę) i być w stanie pić wystarczające ilości tych napojów. Należy poinformować chorych, aby pili wodę lub inne napoje zawierające wodę przy pierwszych oznakach pragnienia, aby uniknąć nadmiernego pragnienia i odwodnienia. Ponadto chory musi wypić 1-2 szklanki płynu przed pójściem spać, niezależnie od odczuwanego pragnienia, i uzupełniać płyny w ciągu nocy po każdym epizodzie nykturii.</p> <p>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 chorzy powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcyjne w trakcie leczenia lekiem Jinarc®. Produktu leczniczego Jinarc® nie wolno stosować w okresie ciąży. Produkt leczniczy Jinarc® jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią. Badania na zwierzętach wykazały wpływ na płodność.</p> <p>Lek Jinarc® wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę ryzyko sporadycznych zawrotów głowy, astenii lub zmęczenia.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas leczenia tolwaptanem chorych z cukrzycą. W szczególności dotyczy to chorych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2.</p> |
| <p><b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii oraz informacje dodatkowe</b></p> | <p><u>Produkt leczniczy Jinarc® oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta</u>. Oznacza to, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Tolwaptan związany jest z idiosynkratycznym zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej we krwi, którym w rzadkich</p>   |



przypadkach towarzyszy zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej Aby zmniejszyć ryzyko poważnego i (lub) nieodwracalnego uszkodzenia wątroby wymagane jest wykonywanie badań krwi, w celu oznaczenia aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jinarc®, co miesiąc przez pierwsze 18 miesięcy leczenia, a następnie regularnie co 3 miesiące. Zaleca się jednoczesną obserwację w kierunku objawów mogących wskazywać na uszkodzenie wątroby (takich jak zmęczenie, jądłowstręt, nudności, dyskomfort w prawym górnym kwadrancie jamy brzusznej, wymioty, gorączka, wysypka, świąd, ciemny kolor moczu lub żółtaczka).

Jeśli przed leczeniem chory ma nieprawidłowe wartości aminotransferazy alaninowej i asparaginowej lub bilirubiny całkowitej, które spełniają kryteria przerwania na stałe leczenia, stosowanie tolwaptanu jest przeciwwskazane. W razie stwierdzenia nieprawidłowych wyjściowych wartości tych parametrów, ale poniżej poziomu wymagającego trwałego przerwania leczenia, leczenie może być rozpoczęte tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad zagrożeniami; testy czynności wątroby należy przeprowadzać z większą częstotliwością. Zaleca się konsultację hepatologa.

Przez pierwsze 18 miesięcy leczenia produkt leczniczy Jinarc® można przepisywać tylko chorym, u których lekarz stwierdził czynność wątroby uzasadniającą dalsze leczenie. W momencie wystąpienia podmiotowych lub przedmiotowych objawów uszkodzenia wątroby lub stwierdzenia klinicznie istotnego nieprawidłowego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej podczas leczenia, należy niezwłocznie przerwać podawanie leku Jinarc® i powtórzyć jak najszybciej (optymalnie w ciągu 48-72 godzin) badania diagnostyczne obejmujące pomiary aminotransferazy alaninowej i asparaginowej, bilirubiny całkowitej i fosfatazy alkalicznej.

U chorych przyjmujących tolwaptan należy monitorować objętość wewnątrznaczyniową, gdyż leczenie tolwaptanem może prowadzić do ciężkiego odwodnienia stanowiącego czynnik ryzyka upośledzenia czynności nerek. 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 chorych z chorobami upośledzającymi prawidłowe pobieranie płynów lub zwiększającymi ryzyko utraty wody, np. w razie wymiotów lub biegunki.

U wszystkich chorych należy monitorować zawartość wody i elektrolitów. Podawanie tolwaptanu powoduje obfite wydalenie wody z moczem i może spowodować odwodnienie oraz zwiększenie stężenia sodu w surowicy.

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

W każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format programu edukacyjnego, włącznie z środkami przekazu i kanałami rozpowszechniania, z właściwymi krajowymi organami i wdrożyć go przed wprowadzeniem leku Jinarc® do obrotu.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że wszyscy lekarze i chorzy/opiekunowie, którzy, jak można oczekiwać, będą przepisywać i/lub stosować lek Jinarc®, będą mieć dostęp do/otrzymają następujące materiały edukacyjne:

- materiały edukacyjne dla lekarza,
- pakiet informacyjny dla chorego.



**Finansowanie ze środków publicznych w Polsce**

Produkt leczniczy Jinarc® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Jinarc®* i *Obwieszczenia MZ*

## 5.1. Rekomendacje finansowe

### 5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących produktu leczniczego Jinarc® (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, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

Łącznie odnaleziono 6 rekomendacji finansowych wydanych przez zagraniczne organizacje, w tym 5 rekomendacji pozytywnych oraz 1 rekomendację negatywną.

Pozytywne rekomendacje dla tolwaptanu stosowanego u dorosłych z autosomalnie dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek, wykazujących szybki postęp choroby, zostały wydane przez HAS (w 2019 roku dla chorych m.in. z GRF >25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a w 2015 roku dla chorych z GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), PBAC (u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia), NICE (u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. w momencie rozpoczęcia leczenia) i SMC (u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 1. - 3. w momencie rozpoczęcia leczenia).

---

Negatywna rekomendacja została wydana przez CADTH w 2016 roku. Powodem jej wydania był brak wystarczających dowodów, aby wykazać, że leczenie tolwaptanem u chorych z ADPKD powoduje poprawę w zakresie punktów końcowych o największym znaczeniu dla chorych.

Na stronie AWMSG odnaleziono informację, zgodnie z którą, tolwaptan (lek Jinarc®), stosowany w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium od 1. do 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby, nie może być zatwierdzony do użytku w ramach publicznej służby zdrowia w Walii z powodu niezłożenia odpowiedniego wniosku przez podmiot odpowiedzialny [AWMSG 2015].

Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji docelowej wydanych przez zagraniczne organizacje**

| Terapia             | Organizacja, rok wydania rekomendacji | Rodzaj rekomendacji | Populacja  | Dodatkowe informacje   |
|---------------------|---------------------------------------|---------------------|--|--|
| Tolwaptan (Jinarc®) | HAS 2019                              | Pozytywna           | 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> ) | Rekomendowane jest włączenie tolwaptanu do wykazu leków refundowanych wydawanych przez farmaceutów lub do użytku szpitalnego.<br>Lek Jinarc® wykazuje umiarkowaną korzyść kliniczną w leczeniu dorosłych chorych, u których występuje potwierdzona, progresywna autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek, w tym chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4. (GRF >25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ).  |
|                     | PBAC 2018                             | Pozytywna           | 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  | 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.<br>Szybka progresja choroby definiowana jest jako obniżenie eGFR wynoszące $\geq 5$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> w czasie 1 roku lub jako średnie obniżenie eGFR $\geq 2,5$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> na rok przez okres 5 lat.<br>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.<br>Chorzy w stadium 2. lub 3. PChN i szybką progresją choroby stanowią grupę która może odnieść największe korzyści z zastosowania terapii tolwaptanem. |
|                     | CADTH 2016                            | Negatywna           | Autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek  | Uzasadnienie:<br>W 1 randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym (TEMPO 3:4, N = 1,445), roczna procentowa  |

| Terapia | Organizacja, rok wydania rekomendacji | Rodzaj rekomendacji | Populacja  | Dodatkowe informacje   |
|---------|---------------------------------------|---------------------|--|--|
|         |                                       |                     |  | <p>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.</p> <p>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 moczanej, wielomocz, zaburzeniami pragnienia i przypadkami raka skóry.</p> <p>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.</p> |
|         | HAS 2015                              | Pozytywna           | Dorośli chorzy z potwierdzoną, progresywną ADPKD, u których występuje ryzyko pogorszenia funkcji nerek | <p>Rekomendowane jest włączenie tolwaptanu do wykazu leków refundowanych wydawanych przez farmaceutów lub do użytku szpitalnego.</p> <p>Obecnie korzyść z zastosowania leku Jinarc® jest umiarkowana i ograniczona do chorych dorosłych z potwierdzoną, progresywną ADPKD tj. z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GFR &gt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• 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</li> </ul>   |

| Terapia | Organizacja, rok wydania rekomendacji | Rodzaj rekomendacji | Populacja  | Dodatkowe informacje   |
|---------|---------------------------------------|---------------------|--|--|
|         |                                       |                     |  | <p>długość nerki &gt;16,7 cm w badaniu metodą rezonansu magnetycznego; &gt;16,8 cm w badaniu USG);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• objawami szybkiej progresji choroby (obecność objawów klinicznych tj. ból lub krwawienie z nerki lub infekcja wewnątrzacystyczna, makroskopowy krwiomocz bądź znaczny spadek GFR o co najmniej 5 ml/min/rok).</li> </ul>   |
|         | NICE 2015                             | Pozytywna warunkowa | Spowolnienie 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   | <p>Tolwaptan jest rekomendowany 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.</p> <p>Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest obniżenie ceny leku w ramach instrumentu podziału ryzyka.</p>   |
|         | SMC 2015                              | Pozytywna           | Spowolnienie powstawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium od 1. do 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby | <p>Tolwaptan jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Szkocji, 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 od 1. do 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby.</p> <p>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. W rekomendacji uwzględniono</p> |

| Terapia | Organizacja, rok wydania rekomendacji | Rodzaj rekomendacji | Populacja | Dodatkowe informacje  |
|---------|---------------------------------------|---------------------|-----------|---|
|         |                                       |                     |           | korzyści z zastosowania porozumienia dotyczącego podziału ryzyka, które zwiększa efektywność kosztową tolwaptanu. |

### 5.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>9</sup> wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania produktu leczniczego Jinarc® (tolwaptan)<sup>10</sup> 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.

Nie odnaleziono żadnego dokumentu wydanego przez AOTMiT dla ocenianej interwencji.

## 6. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w np. 25 pkt 14 lit. C tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką [AOTMiT 2016]. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Według informacji przedstawionych w rozdziale 4.1 w celu spowolnienia progresji ADPKD, 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.

<sup>9</sup> W tym również stanowiska

<sup>10</sup> nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów



---

Inne nowe opcje terapeutyczne mające spowolnić progresję ADPKD są w fazie badań klinicznych [EAF 2018, Horie 2016].

Pozostałe wymieniane w odnalezionych wytycznych klinicznych terapie 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.

Do leczenia nadciśnienia tętniczego w ADPKD można stosować wszystkie grupy **leków hipotensyjnych**, jednak najskuteczniejsze działanie protekcyjne na funkcje nerek wywierają inhibitory konwertazy angiotensyny oraz antagoniści receptora angiotensyny. Stosowane mogą być także m.in. blokery kanału wapniowego, leki moczopędne czy  $\beta$ -blokery. Najczęstszą przyczyną zgonu chorych na ADPKD są powikłania sercowo-naczyniowe, dlatego oprócz rygorystycznej kontroli ciśnienia tętniczego ważne jest **kontrolowanie stężenia cholesterolu**. Statyny to leki pierwszego wyboru stosowane w dyslipidemiach. W celu **łagodzenia bólu**, który często jest głównym objawem ADPKD i może zakłócać codzienne funkcjonowanie chorego i powodować cierpienie stosowane mogą być leki przeciwbólowe (w tym narkotyczne leki przeciwbólowe w przypadku silnego bólu). Interwencja chirurgiczna może być uzasadniona u chorych z silnym, przewlekłym bólem. Stosuje się także blokady nerwów, odnerwienie nerki, a nawet przezskórną elektryczną stymulację nerwów.

W przypadku wystąpienia **torbieli wątroby** stosuje się leczenie chirurgiczne (np. aspirację/skleroterapię, fenestrację, hepatektomię i przeszczep wątroby) i farmakologiczne (analogi somatostatyny). W przypadku wystąpienia zakażenia torbieli zalecane są **fluorochinolony**, a w przypadku braku poprawy rekomendowane jest dodanie drugiego antybiotyku (cefalosporyny lub karbapenemów). W przypadku krwawienia z torbieli stosuje się m.in. **środki przeciwbólowe**. Kwas traneksamowy można rozważyć w przypadku krwotoku torbieli, u chorych u których nie ma poprawy przy zastosowaniu terapii konwencjonalnej.

U chorych z ADPKD, u których występuje schyłkowa niewydolność nerek zalecane jest **przeszczepienie nerki**. W przypadku osób u których przeszczepienie nerki nie może być wykonane lub u chorych oczekujących na przeszczep stosowana może być **hemodializa** lub **dializa otrzewnowa**. Jeśli powiększenie nerki wydaje się wystarczająco duże, aby zagrozić możliwości przeszczepienia nerki dawcy, zaleca się jednostronną lub obustronną nefrektomię.

---

---

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.**

## 6.1. Opis komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono przykładowe opcje terapeutyczne, stosowane w ramach leczenia objawowego u chorych z populacji docelowej.

| Komparator  | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC  | Zarejestrowane wskazanie  | Dawkowanie i sposób przyjmowania  | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce   |
|---|--|---|---|--|
| <b>Leki hipotensyjne</b>                                      |  |   |   |  |
| Inhibitory konwertazy angiotensyny np. benazepryl (Lotensin®) | <p style="text-align: center;"><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b><br/>Inhibitory konwertazy angiotensyny<br/><b>Kod ATC:</b> C09AA07</p>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie nadciśnienia tętniczego;</li> <li>Leczenie wspomagające zastoinowej niewydolności serca (klasy II-IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego).</li> </ul>   | <p>Zalecana, początkowa dawka leku wynosi 10 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę. Dawkowanie należy dostosowywać w zależności od zmian wartości ciśnienia tętniczego (zwykle co 1 do 2 tyg.). U niektórych chorych działanie hipotensyjne może być osłabione pod koniec okresu pomiędzy dawkami. Należy wówczas całkowitą dawkę dobową podzielić na dwie równe dawki. Maksymalna zalecana dawka dobowa leku, u chorych z nadciśnieniem tętniczym wynosi 40 mg.</p> <p>U chorych z kliresem kreatyniny &lt;30 ml/min dawka początkowa wynosi 5 mg. Dawkę można zwiększyć do dawki maks. do 10 mg na dobę. W celu uzyskania dodatkowego działania hipotensyjnego należy zastosować inny lek moczopędny niż tiazydowy lek moczopędny lub inny lek hipotensyjny.</p> | <p><b>Finasowanie w ramach:</b><br/>Wykaz A; D</p> <p><b>Wskazania objęte refundacją:</b> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; we wskazaniach pozarejestacyjnych: leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 r.ż.;</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b><br/>ryczałt;</p> <p><b>Grupa limitowa:</b> inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone.</p> |
| Antagoniści receptora angiotensyny np. losartan (Lorista®)    | <p style="text-align: center;"><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b><br/>antagoniści receptorów angiotensyny II<br/><b>Kod ATC:</b> C09CA01</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży od 6 do 18 r.ż.;</li> <li>Leczenie choroby nerek u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem <math>\geq 5,0</math> g/dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi;</li> <li>Leczenie przewlekłej niewydolności serca (u chorych w wieku 60 lat i starszych), jeżeli nie</li> </ul> | <p>Zazwyczaj stosowaną dawką początkową jest 50 mg na dobę. U chorych z niewydolnością nerek, w tym dializowanych nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej.</p> <p>Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po 3-6 tyg. od rozpoczęcia leczenia. U niektórych chorych w celu uzyskania właściwego działania terapeutycznego może być konieczne zwiększenie dawki dobowej do 100 mg stosowanej raz na dobę (rano). Lek Losartan® może być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie z lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazdem).</p>  | <p><b>Finasowanie w ramach:</b><br/>Wykaz A; D</p> <p><b>Wskazania objęte refundacją:</b> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; we wskazania pozarejestacyjnych: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 r.ż.; przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u</p>  |

| Komparator  | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC   | Zarejestrowane wskazanie  | Dawkowanie i sposób przyjmowania  | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce   |
|---|---|---|---|--|
|   |   | <p>można zastosować leku inhibitorów konwertazy angiotensyny ze względu na działania niepożądane, szczególnie kaszel lub przeciwwskazania;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie ryzyka udaru u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory, udokumentowany w zapisie elektrokardiogramu.</li> </ul>  | <p>U chorych z niewydolnością nerek, w tym dializowanych nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej.</p>   | <p>dzieci do 18 r.ż.; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 r.ż.;</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> 30%;</p> <p><b>Grupa limitowa:</b> antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone.</p>  |
| <p>Blokery kanału wapniowego np. werapamil (Staveran<sup>®</sup>)</p> | <p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b><br/>Selektywni antagoniści wapnia działający bezpośrednio na mięsień sercowy; pochodne fenyloalkilaminy<br/><b>Kod ATC:</b> C08DA01</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaktyka i leczenie dławicy piersiowej: przewlekła stabilna dławica piersiowa, niestabilna dławica piersiowa, dławica Prinzmetala; <ul style="list-style-type: none"> <li>Tachykardie nadkomorowe: napadomy częstoskurcz nadkomorowy, migotanie lub trzepotanie przedsionków z szybką czynnością komór;</li> </ul> </li> <li>Łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze samoistne.</li> </ul> | <p>Zwykle stosuje się dawkę 40 mg do 120 mg 3 do 4 razy na dobę. Tabletki należy przyjmować w czasie lub zaraz po posiłku, z niewielką ilością płynu. Nie należy spożywać soku grejpfrutowego.</p> <p>W przypadku długotrwałego leczenia, nie należy przekraczać dawki dobowej 480 mg. W przypadku krótkotrwałego podawania stosowanie wyższych dawek jest możliwe tylko w przypadku zaleceń lekarza.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zarówno werapamil jak i jego główny metabolit norwerapamil nie podlegają eliminacji na drodze hemodializy, dlatego nie jest konieczne zwiększenie dawki leku u chorych z niewydolnością nerek poddanych dializie.</li> </ul> | <p><b>Finasowanie w ramach:</b><br/>Wykaz A;</p> <p><b>Wskazania objęte refundacją:</b> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt;</p> <p><b>Grupa limitowa:</b> antagoniści wapnia; pochodne fenyloalkilaminy - werapamil.</p> |
| <b>Leki przeciwbólowe</b>   |   |   |   |  |

| Komparator   | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC  | Zarejestrowane wskazanie  | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Finasowanie ze środków publicznych w Polsce   |
|--|--|---|--|---|
| Opioidowe leki przeciwbólowe np. oksykodon (Xancodal®) | <b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b><br>leki przeciwbólowe;<br>naturalne alkaloidy opium<br><b>Kod ATC:</b> N02AA05        | Silny ból, do którego opanowania konieczne jest stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych. Produkt leczniczy Xancodal® wskazany jest u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat.   | Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu i indywidualnej wrażliwości chorego.<br>U chorych z zaburzeniami czynności nerek dawkę początkową u chorych z zaburzeniami czynności nerek należy ustalać w sposób zachowawczy. Zalecaną początkową dawkę dla dorosłych należy zmniejszyć o 50% (przykładowo: całkowita doustna dawka dobową oksykodonu chlorowodoru 10 mg dla chorych, którzy nie stosowali wcześniej opioidowych leków przeciwbólowych). Dawkę początkową należy zwiększać u każdego chorego aż do uzyskania odpowiedniego działania przeciwbólowego, zgodnie ze stanem klinicznym. W takim przypadku można stosować lek w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu o mocy 5 mg. | <b>Finasowanie w ramach:</b><br>Wykaz A i D<br><b>Wskazania objęte refundacją:</b> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia<br><b>Poziom odpłatności:</b><br>ryczałt;<br><b>Grupa limitowa:</b> opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon. |
| <b>Antybiotyki</b>                                     |  |   |  |   |
| Fluorochinolony cyprofloksacyna np. (Ciprinol®)        | <b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b><br>ki przeciwważne do stosowania ogólnego, fluorochinolony<br><b>Kod ATC:</b> J01MA02 | w leczeniu u dorosłych następujących zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na cyprofloksacynę: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zakażenia układu moczowego;</li> <li>• zakażenia dróg oddechowych</li> <li>• zakażenia ucha, nosa i gardła</li> </ul> | Zalecana dawka początkowa i podtrzymująca u chorych z zaburzeniem czynności nerek.<br>Jeśli klirens kreatyniny wynosi od 31 do 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> lub gdy stężenie kreatyniny w surowicy wynosi od 1,4 do 1,9 mg/100 ml, maksymalna dawka dobową podaną doustnie wynosi 1000 mg.<br>Jeśli klirens kreatyniny jest równy lub mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> lub gdy stężenie   | <b>Finasowanie w ramach:</b><br>Wykaz A;<br><b>Wskazania objęte refundacją:</b> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;<br><b>Poziom odpłatności:</b> 50%;<br><b>Grupa limitowa:</b><br>chinolonowe leki   |

| Komparator                                    | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC  | Zarejestrowane wskazanie   | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce  |
|---|--|--|--|---|
|   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>zakażenia narządu rodowego i narządów płciowych (w tym rzeżączka)</li> <li>zakażenia w obrębie jamy brzusznej i dróg żółciowych</li> <li>zakażenia kości i stawów</li> <li>zakażenia skóry               <ul style="list-style-type: none"> <li>posocznica</li> </ul> </li> <li>profilaktyka lub zakażenia u chorych z obniżoną odpornością.</li> </ul>   | <p>kreatyniny w surowicy jest równe lub wyższe niż 2,0 mg/100 ml, maksymalna dawka dobową podana doustnie wynosi 500 mg.</p>   | <p>przeciwbakteryjne - fluorochinolony do stosowania doustnego.</p>   |
| Cefalosporyny np. cefaklor (Ceclor®)          | <p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, cefalosporyny i ich pochodne</p> <p><b>Kod ATC:</b> J01DA08</p> | <p>W zakażeniach spowodowanych przez wrażliwe szczepy wymienionych bakterii: zakażenia dróg moczowych w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i zapalenie pęcherza wywołane przez <i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Klebsiella spp.</i> i gronkowce koagulazo-ujemne oraz zakażenia dolnych dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, zakażenia górnych dróg oddechowych</p> | <p>Zalecaną dawką jest 250 mg co 8 godz. W przypadku cięższych zakażeń lub zakażeń wywołanych przez mniej wrażliwe drobnoustroje można stosować podwójną dawkę. Dawkę 4 g na dobę stosowano u zdrowych osób przez 28 dni i nie obserwowano objawów niepożądanych. Nie należy podawać więcej niż 4 g cefakloru na dobę. Cefaklor należy stosować ostrożnie u chorych z niewydolnością nerek. Zazwyczaj nie jest konieczna modyfikacja dawki u chorych z umiarkowaną, a nawet ciężką niewydolnością nerek.</p> | <p><b>Finasowanie w ramach:</b> Wykaz A;</p> <p><b>Wskazania objęte refundacją:</b> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> 50%;</p> <p><b>Grupa limitowa:</b> antybiotyki cefalosporynowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.</p> |
| <b>Leki wpływające na gospodarkę lipidową</b> |  |  |  |   |
| Inhibitory reduktazy HMG-CoA np.              | <p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie hipercholesterolemii.</li> </ul>   | <p>Leczenie hipercholesterolemii: zalecana dawka początkowa to 5 lub 10 mg, doustnie, raz na dobę zarówno u chorych, którzy nie byli wcześniej</p>   | <p><b>Finasowanie w ramach:</b> Wykaz A i D</p>   |

| Komparator               | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC                     | Zarejestrowane wskazanie   | Dawkowanie i sposób przyjmowania  | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce  |
|--------------------------|---|--|---|---|
| rosuwastatyna (Zaranta®) | inhibitory reduktazy HMG-CoA<br><b>Kod ATC:</b> C10AA07 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy, jako dodatek do działań mających na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka.</li> </ul> | <p>leczeni innymi lekami z grupy statyn, jak również u leczonych innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA.</p> <p>W badaniach nad zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych stosowano dawkę 20 mg na dobę. Nie ma konieczności zmiany dawki u chorych z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zalecana dawka początkowa u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny &lt; 60 ml/min) wynosi 5 mg. Stosowanie dawek wynoszących 30 i 40 mg jest przeciwwskazane u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.</p> | <p><b>Wskazania objęte refundacją:</b> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> 30%;</p> <p><b>Grupa limitowa:</b> leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA.</p> |

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk Produktów Leczniczych* i *Obwieszczenia MZ*



## 7. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Według danych przedstawionych w *Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu przewlekłej choroby nerek* 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. Dodatkowo w ramach tego punktu końcowego można ocenić zapobieganie rozwojowi białkomoczu/albuminurii, czas do wystąpienia stadium  $\geq 3$ . PChN lub częstość rozwoju  $\geq 3$ . stadium PChN. Wymienione punkty mogą być także oceniane jako drugorzędowe punkty końcowe [EMA 2016].

Pomiar GFR 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. W niektórych badaniach można się także spotkać z określeniem czasu do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek. 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. Oszacowanie eGRF 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].

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].

Jak wskazano w zaleceniach *SWGIKD 2014* i *KHA-CARI 2016*, u chorych na ADPKD całkowita objętość nerek (TKV) 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 czynnością nerek, pozwala na identyfikację chorych, którzy są narażeni na rozwój schyłkowej niewydolności nerek [KDIGO 2015].

W ramach drugorzędowych punktów końcowych należy ocenić m.in.:

- funkcjonowanie nerek w poszczególnych punktach czasowych;
- białkomocz – częstość występowania i stopień nasilenia;
- czas do wystąpienia poszczególnych stadiów PChN (progresja uszkodzenia nerek);
- częstość i czas do wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- jakość życia.

Ocenić można także stopień zapobiegania wystąpieniu lub progresję nowych istotnych klinicznie powikłań PChN tj. zakażenia i powikłania pozanerkowe. Biorąc pod uwagę objawy autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek zasadnym wydaje się także ocena stopnia nasilenia bólu, nadciśnienia i zmęczenia.

Dodatkowe istotnie klinicznie punkty końcowe które należy rozważyć w badaniach klinicznych u chorych z PChN obejmują:

---

- częstość występowania / czas do wystąpienia kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- częstość występowania / czas do wystąpienia pierwszego epizodu lub intensyfikacji terapii przeciwdziałającej nadciśnieniu, dyslipidemii, niedokrwistości, nieprawidłowemu metabolizmowi kostnemu, hiperkaliemii lub terapii mającej na celu leczenie kwasicy metabolicznej;
- częstość występowania / czas do wystąpienia niedożywienia;
- częstość występowania / czas do wystąpienia pierwszego epizodu lub intensyfikacji terapii ograniczającej stężenie sodu i wody [EMA 2016].

W ramach oceny bezpieczeństwa zalecana jest analiza zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania m.in. ocena ryzyka rozwoju neurotoksyczności, hiperlipidemii czy powikłań sercowo-naczyniowych. PChN w najcięższych przypadkach może prowadzić do zgonu. W chorobie szybko postępującej zalecana jest więc ocena częstości występowania zgonów z dowolnej przyczyny. Jak wskazano w wytycznych EMA, przedstawić należy także dane dotyczące złożonego punktu końcowego dotyczącego częstości występowania zgonów z dowolnej przyczyny i częstości występowania 5. stadium niewydolności nerek [EMA 2016].

**Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje, w ramach analizy klinicznej dla tolwaptanu** 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, **raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:**

- parametry związane z funkcjami nerek (np. całkowita objętość nerek, szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego, klirens kreatyniny, białkomocz/albuminuria, stadium zaawansowania PChN czy wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek);
- objawy i powikłania choroby (np. krwimocz, nadciśnienie, zakażenia, zdarzenia sercowo-naczyniowe, torbiele wątroby i trzustki);
- punkty raportowane przez chorych (tj. stopień nasilenia bólu);
- profil bezpieczeństwa (zgon, działania i zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie), zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania).

---

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z zaleceniami określonymi w *Wytycznych AOTMiT* ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według *Wytycznych AOTMiT* walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

W *Wytycznych AOTMiT* nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników.

---

---

W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

## 8. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatora.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenia MZ 2012] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6. [Higgins 2019].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności.

---

---

## 9. Kierunki analiz

### 9.1. Analiza kliniczna

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatorów stosowanych 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. W ramach analizy klinicznej zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2016] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6 [Higgins 2019].

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa tolwaptanu oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (dotyczy tylko strony EMA).

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym w poniższej tabeli.

---

**Tabela 7.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji**

| Kryterium                       | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia   |
|---------------------------------|---|--|
| <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.  | Niezgodna z kryteriami włączenia, badania w których uczestniczyli wyłącznie chorzy rasy innej niż kaukaska <sup>11</sup> |
| <b>Interwencja</b>              | <p><u>Tolwaptan</u></p> <p>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. Przystosowaniu takich schematów dawek podzielonych dawka dobową wynosi, odpowiednio, 60, 90 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.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Podanie doustne. Tabletki należy połykać bez żucia i popić szklanką wody.</p> | Inna niż wymieniona.   |
| <b>Komparatory<sup>12</sup></b> | Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) w ramach którego stosuje się leczenie zachowawcze (objawowe), m.in. leki przeciwbólowe, leki hipotensyjne, antybiotyki.<br>Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 6.  | Niezgodny z założonymi   |
|                                 | 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  |

<sup>11</sup>Wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Jinarc® w populacji polskiej (rasa kaukaska)

<sup>12</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych



| Kryterium                                   | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia  |
|---|--|---|
|   | Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.  | n/d   |
| Punkty końcowe                              | <p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <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 czy wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek);</li> <li>objawy i powikłania choroby (np. krwimocz, nadciśnienie, zakażenia, zdarzenia sercowo-naczyniowe, torbiele wątroby i trzustki);</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> | Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki           |
| Metodyka                                    | Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).<br><b>Komentarz:</b> ocena systematyczności przeglądu na podstawie kryteriów Cook – konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook.   | Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe |
|   | Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)   |   |
|   | Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)   |   |
|   | Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>13</sup> )  |   |
|   | Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie.   |   |
|   | Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne.<br><b>Komentarz:</b> Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.  | Niezgodne z założonymi  |
| Publikacje w językach: polskim i angielskim | Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.   |   |
| <b>Podetap IIa – strona EMA</b>             |  |   |
| Populacja                                   | Jak w bazach głównych.   | Niezgodny z założonymi.   |
| Interwencja                                 | Jak w bazach głównych.   | Niezgodny z założonymi.   |

<sup>13</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

| Kryterium  | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia   |
|--|---|--|
| Komparator   | Jak w bazach głównych.  | Niezgodny z założonymi.  |
| Punkty końcowe   | <p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <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 czy wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek);</li> <li>objawy i powikłania choroby (np. krwiomocz, nadciśnienie, zakażenia, zdarzenia sercowo-naczyniowe, torbiele wątroby i trzustki);</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> | Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki                    |
| Metodyka   | Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (np. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).  | Niezgodny z założonymi.  |
|  | Publikacje w językach: polskim i angielskim   | Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.                       |
| <b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b> |   |  |
| Populacja  | Jak w bazach głównych.  | Niezgodny z założonymi.  |
| Interwencja  | Jak w bazach głównych.  | Niezgodny z założonymi.  |
| Komparator   | n/d   | n/d  |
| Punkty końcowe   | Profil bezpieczeństwa.  | Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. |
| Metodyka   | Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.  | Inne niż wymienione.   |
|  | Publikacje w językach: polskim i angielskim.  | Publikacje w językach innych niż polski i angielski.                         |

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania

pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>14</sup> (ADRReports), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), URPLWMI PB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

Wstępna analiza medycznych baz danych wskazuje, że dla tolwaptanu stosowanego w leczeniu chorych na ADPKD przeprowadzono randomizowane, międzynarodowe badanie kliniczne fazy III (*TEMPO 3:4*, 156-04-251), w którym porównywano długookresową skuteczność i bezpieczeństwo tolwaptanu z placebo. W badaniu uczestniczyli dorośli (w wieku 18-50 lat) chorzy z potwierdzoną szybko postępującą, wczesną postacią ADPKD (spełniający zmodyfikowane kryteria Ravine'a, o całkowitej objętości nerek  $\geq 750$  ml i szacowanym klirensie kreatyniny  $\geq 60$  ml/min). Chorzy uczestniczący w badaniu byli leczeni przez okres 3 lat. U około 35% chorych stwierdzano przewlekłą chorobę nerek w stadium 1., u 48% w stadium 2., a u 17% w stadium 3. [Torres 2012, Torres 2016].

Dla tolwaptanu przeprowadzono także dodatkowe otwarte, nierandomizowane, międzynarodowe badanie kliniczne *TEMPO 4:4*, w którym uczestniczyli chorzy z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy ukończyli wcześniej badanie *TEMPO 3:4*. W tym badaniu oceniano wpływ tolwaptanu na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u chorych otrzymujących substancję czynną przez 5 lat (wczesne leczenie), w porównaniu do wpływu u uczestników otrzymujących placebo przez 3 lata, a

---

<sup>14</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

następnie włączonych do grupy otrzymującej substancję czynną przez 2 lata (opóźnione leczenie) [Torres 2018].

Wstępna analiza medycznych baz danych wskazuje, że przeprowadzono także międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy z wycofaniem (badanie 156-13-210, *REPRISE*). W badaniu tym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tolwaptanu do placebo u chorych, którzy tolerowali tolwaptan podczas pięcioletniego okresu dobierania dawki i okresu początkowego leczenia nim. Do badania włączono chorych w wieku 18-65 r.ż. z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2.-4. spowodowaną ADPKD tj. z wartością eGFR od 25 do 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (u osób w wieku poniżej 56 r.ż.), lub z wartością eGFR od 25 do 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz ze zmniejszeniem wartości eGFR o >2,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok (jeśli byli w wieku 56-65 r.ż.). Chorych zrandomizowano do grupy otrzymującej tolwaptan lub do grupy otrzymującej placebo i leczono przez okres 12 miesięcy [Torres 2017].

Wymienione badania najprawdopodobniej będą mogły stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

## 9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Jinarc® (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, finansowanego w ramach *Programu lekowego: Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10: Q 61.2)*.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności stosowania leku Jinarc® względem zdefiniowanego komparatora wybranego zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [Ustawa 2011] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [Rozporządzenia MZ 2012].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego, danych przedstawionych w *Analizie klinicznej*, danych od Zamawiającego oraz danych literaturowych

---

---

dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY, liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany, dostosowany do warunków polskich, model otrzymany od Zamawiającego, przedstawiający inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

### **9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Jinarc® (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, finansowanego w ramach *Programu lekowego: Leczenie autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ICD-10: Q 61.2)*. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Jinarc® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego*.

---

---

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych tolwaptanu w przedstawionym wskazaniu.

---

## 10. Załączniki

### 10.1. Projekt Programu lekowego

#### LECZENIE AUTOSOMALNIE DOMINUJĄCEJ POSTACI ZWYRODNIENIA WIELOTORBIELOWATEGO NEREK (ICD-10 Q 61.2)

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO   |   |  |
|---|---|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY   | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE  | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU   |
| <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b><br/>Do programu kwalifikowani są chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD) na podstawie badania w rezonansie magnetycznym lub na podstawie badania USG (kryteria Pei), spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek &gt;18 r.ż. w momencie włączenia do programu;</li> <li>2) chorzy o szacowanym klirensie kreatyniny eGFR &lt;90 ml/min i ≥30ml/min;</li> <li>3) chorzy z szybką progresją choroby definiowaną jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmniejszenie eGFR ≥5 ml/min na rok lub zmniejszenie eGFR ≥2,5 ml/min na rok w okresie 5 lat</li> <li>- i wzrost całkowitej objętości nerek TKV &gt;5% na rok w badaniu rezonansem magnetycznym lub objętość nerek TKV &gt;750 ml mierzona w rezonansie magnetycznym lub długość większej z nerek &gt;16,5 cm mierzona w USG.</li> </ul> </li> </ol> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b><br/>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.</p> | <p><b>1. Dawkowanie</b><br/>Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania leku Jinarc® prowadzone są zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> | <p><b>1. Badania przy kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) eGFR;</li> <li>2) stężenie kreatyniny w surowicy;</li> <li>3) całkowita objętość nerek określona na podstawie rezonansu magnetycznego;</li> <li>4) ultrasonograficzne badanie wymiarów nerek;</li> <li>5) stężenie bilirubiny całkowitej;</li> <li>6) aktywność AIAT, AspAT;</li> <li>7) zawartość elektrolitów w surowicy;</li> <li>8) stężenie kwasu moczowego.</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) co miesiąc przez pierwsze 18 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące – stężenie bilirubiny całkowitej, aktywność AIAT, AspAT;</li> <li>2) co najmniej co 3 miesiące – zawartość elektrolitów w surowicy i stężenie kreatyniny, eGFR;</li> <li>3) objętość nerek oceniona w rezonansie magnetycznym raz na 3 lata, jeżeli nie występują przeciwwskazania do wykonania tego badania;</li> <li>4) ultrasonograficzna ocena wymiarów nerek raz na 3 lata.</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> |



|  |  |   |
|--|--|---|
| <p><b>3. Kryteria wyłączenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na benzoazepinę lub pochodne benzoazepiny;</li> <li>2) kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>3) zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i/lub przedmiotowe lub podmiotowe objawy uszkodzenia wątroby przed rozpoczęciem leczenia, które spełniają kryteria przerwania na stałe leczenia tolwaptanem określone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Jinarc®;</li> <li>4) uzyskanie przez pacjenta eGFR&lt;15ml</li> <li>5) objawowe zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej;</li> <li>6) hipernatremia;</li> <li>7) chorzy, którzy nie odczuwają pragnienia lub nie są w stanie zareagować na pragnienie.</li> </ol> <p><u>Zalecane kryteria trwałego przerwania leczenia obejmują:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) aktywność AIAT lub AspAT &gt;8 x GGN;</li> <li>2) aktywność AIAT lub AspAT &gt;5 x GGN przez ponad 2 tygodnie;</li> <li>3) aktywność AIAT lub AspAT &gt;3 x GGN oraz (TB &gt;2 x GGN lub wartość INR &gt;1,5);</li> <li>4) aktywność AIAT lub AspAT &gt;3 x GGN łącznie z utrzymującymi się, wyżej wymienionymi objawami uszkodzenia wątroby.</li> </ol> |  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej chorego danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</li> </ol> |
|--|--|---|

## 10.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ

**Tabela 8.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ**

| Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań |  |  |
|--|--|--|
| Nr   | Zadanie  | Tak/Nie<br>wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 1.   | Opis problemu zdrowotnego  | Tak, rozdział 3  |
| 2.   | Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji | Tak, podrozdział 3.6   |
| 3.   | Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania  | Tak, rozdział 6  |

---

## 11. Spis tabel

|  |              |
|--|--------------|
| <b>Tabela 1. Stadia zaawansowania PChN określone na podstawie szacowanego stopnia filtracji kłębuszkowej.....</b>  | <b>19</b>    |
| <b>Tabela 2. Badania wykonywane w celu oceny chorych na ADPKD .....</b>  | <b>22</b>    |
| <b>.....</b>   | <b>.....</b> |
| <b>.....</b>   | <b>.....</b> |
| <b>Tabela 4. Opis zagranicznych zaleceń dotyczących leczenia chorych z autosomalnie dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek .....</b>   | <b>33</b>    |
| <b>Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Jinarc® .....</b>  | <b>44</b>    |
| Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji docelowej wydanych przez zagraniczne organizacje ... | 50           |
| Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....  | 68           |
| Tabela 8. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i> .....   | 77           |

---

## 13. Bibliografia

| Referencja          | Opis bibliograficzny  |
|---------------------|---|
| AOTMiT 2016         | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016  |
| Badve 2016          | Badve S. V., Palmer S. C., Hawley C. M. i in., Glomerular filtration rate decline as a surrogate end point in kidney disease progression trials, <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2016, 31: 1425 -1436  |
| ChPL Apo-Lozart®    | Charakterystyka Produktu Leczniczego Apo-Lozart®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/25_ApoLozart_tab_pow_50_100.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/25_ApoLozart_tab_pow_50_100.pdf</a> (data dostępu: 6.11.2019 r.)  |
| ChPL Ceclor®        | Charakterystyka Produktu Leczniczego Ceclor®, <a href="http://chpl.com.pl/data_files/CECLOR_CAP_SPC_20080916.pdf">http://chpl.com.pl/data_files/CECLOR_CAP_SPC_20080916.pdf</a> (data dostępu: 6.11.2019 r.)  |
| ChPL Ciprinol®      | Charakterystyka Produktu Leczniczego Ciprinol®, <a href="http://nedo.gumed.edu.pl/chpl/Ciprinol_tabletki.pdf">http://nedo.gumed.edu.pl/chpl/Ciprinol_tabletki.pdf</a> (data dostępu: 6.11.2019 r.)  |
| ChPL Jinarc®        | Charakterystyka Produktu Leczniczego Jinarc®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jinarc-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jinarc-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 21.10.2019 r.)   |
| ChPL Lotensin®      | Charakterystyka Produktu Leczniczego Lotensin®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Lotensin_tabl_powl_20.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Lotensin_tabl_powl_20.pdf</a> (data dostępu: 6.11.2019 r.)  |
| ChPL Staveran®      | Charakterystyka Produktu Leczniczego Staveran®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/19_Staveran120.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/19_Staveran120.pdf</a> (data dostępu: 6.11.2019 r.)  |
| ChPL Xancodal®      | Charakterystyka Produktu Leczniczego Xancodal®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/44_Xancodal_tabl_przedl_uwaln_80_mg_20887.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/44_Xancodal_tabl_przedl_uwaln_80_mg_20887.pdf</a> , (data dostępu: 6.11.2019 r.)  |
| ChPL Zaranta®       | Charakterystyka Produktu Leczniczego Zaranta®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/39_Zaranta.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/39_Zaranta.pdf</a> (data dostępu: 6.11.2019 r.)   |
| Dębska-Ślizień 2017 | Dębska-Ślizień 2017 i in., Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek, Polskie Towarzystwo Nefrologiczne; Grupa Robocza Wielotorbielowatości Nerek (ADPKD); Gdańsk 2017   |
| Dębska-Ślizień 2018 | Dębska-Ślizień A., Jankowska M., Nowicki M. i in., Gdańsk : Fundacja Rozwoju Nefrologii i Transplantologii, 2018, 1-25  |
| Dobrek 2016         | Dobrek Ł., Thor P. J., Wybrane białka jako biomarkery uszkodzenia nerek wykorzystywane w diagnostyce nefrologicznej, <i>Postępy Biochemii</i> 2016, 62 (4): 482-494   |
| EMA 2015            | European Medicines Agency, Public summary of opinion on orphan designation Tolvaptan for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/13/1175-public-summary-opinion-orphan-designation-tolvaptan-treatment-autosomal-dominant-polycystic_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/13/1175-public-summary-opinion-orphan-designation-tolvaptan-treatment-autosomal-dominant-polycystic_en.pdf</a> (data dostępu: 21.10.2019 r.) |
| EMA 2015a           | European Medicines Agency, Assessment report Jinarc®, 2015, 1-124   |
| EMA 2016            | European Medicines Agency, Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency, 15 September 2016, 1-12  |
| EPAR 2018           | European Medicines Agency, Jinarc (tolvaptan), Przegląd wiedzy na temat leku Jinarc i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE, 2018, 1-3  |

| Referencja              | Opis bibliograficzny   |
|-------------------------|--|
| Fick 1995               | Fick, G. Johnson, A, Hammond W. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Amercian Soc Nephrol. 1995; 12 (5): 2048–56   |
| Fliszkiewicz 2017       | Fliszkiewicz M., Kulesza A., Niemczyk M., Leczenie autosomalnie dominującej wielotorbielowatości nerek — aktualny stan wiedzy, Forum Nefrologiczne 2017, tom 10, nr 1, 10–15   |
| Florijn 1995            | Florijn K., Noteboom W., van Saase J. i in., A century of mortality in five large families with polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis. 1995; 25 (3):370–4   |
| Gellert 2018            | Gellert R., Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek, 2018, 1-120  |
| Higgins 2019            | Higgins J.P.T., Thomas J., Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 6, 2019, <a href="https://training.cochrane.org/handbook/current">https://training.cochrane.org/handbook/current</a> (data dostępu 14.10.2019 r.)  |
| KDIGO 2012              | Kidney Disease Improving Global Outcome, KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, Kidney International Supplements 2013, 3 (1): 1-163   |
| Klasyfikacja ICD-10     | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <a href="http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf">http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf</a> (data dostępu: 23.10.2019 r.)   |
| Koźmińska 2010          | Koźmińska E., Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek, edycyna po Dyplomie, 2010, 39-47   |
| Król 2008               | Król E., Rutkowski B., Przewlekła choroba nerek – klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka, Forum Nefrologiczne 2008, 1 (1): 1-6  |
| Lipska-Ziętkiewicz 2018 | 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, Nefrol. Dial. Pol. 2018, 22, 91-93  |
| Niemczyk 2009           | Niemczyk M., Pączek L., Leczenie autosomalnej dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek - stan obecny i perspektywy, Nefrol. Dial. Pol. 2009, 13, 171-174   |
| Obwieszczenie MZ        | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r.  |
| Rozporządzenie MZ 2012  | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu |
| Szczeklik 2018          | Gajewski P. i in., Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018  |
| Torres 2012             | Torres V., Chapman A., Devuyst O., Tolvaptan in patients with Autosomal Dominant Polycystic kidney disease, New England journal of medicine 2012, 367, 25, PG: 2407-2418   |
| Torres 2016             | 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, Clin J Am Soc Nephrol 2016, 11: 803–811, 2016   |
| Torres 2017             | Torres V., Chapman A., Devuyst O., Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, New England journal of medicine, 2017, 377, 20, PG: 1930-1942  |

| Referencja   | Opis bibliograficzny  |
|--|---|
| Torres 2018  | Torres V., Chapman A., Devuyst O., Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic kidney disease: the TEMPO 4: 4 Trial, Nephrology, dialysis, transplantation 2018, 33, NO: 3, PG: 477-489  |
| Ustawa 2011  | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696  |
| Wiley 2016   | Wiley C., Blais J., Hall A., Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union, Nephrol Dial Transplant. 2017 Aug; 32(8): 1356–1363  |
| <b>WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE</b> |   |
| AWMSG 2015   | All Wales Medicines Strategy Group, tolvaptan (Jinarc®), <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/568">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/568</a> (data dostępu: 21.10.2019 r.)  |
| CADTH 2016   | 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: 21.10.2019 r.)  |
| CSN 2016   | Soroka S., Alam A., Bevilacqua M. i in., Updated Canadian Expert Consensus on Assessing Risk of Disease Progression and Pharmacological Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6187423/pdf/10.1177_2054358118801589.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6187423/pdf/10.1177_2054358118801589.pdf</a> (data dostępu 4.11.2019 r.)   |
| EAF 2018   | European ADPKD Forum, European ADPKD Forum multidisciplinary position statement on autosomal dominant polycystic kidney disease care, Nephrol Dial Transplant (2018) 33: 563–573  |
| HAS 2015   | Haute Autorité de Santé, Brief Summary of The Transparency Committee Opinion Jinarc (Tolvaptan), December 2015, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/jinarc_summary_ct14555.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/jinarc_summary_ct14555.pdf</a> (data dostępu: 22.10.2019 r.)   |
| HAS 2019   | Haute Autorité de Santé, Synthèse D'avis De La Commission De La Transparence Jinarc (Tolvaptan), Juillet 2019, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/jinarc_synthese_ct17491.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/jinarc_synthese_ct17491.pdf</a> (data dostępu: 22.10.2019 r.)  |
| Horie 2016   | Horie S., Mochizuki T., Muto S., Evidence-based clinical practice guidelines for polycystic kidney disease 2014, Clin Exp Nephrol (2016) 20: 493–509  |
| KDIGO 2015   | Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): Executive Summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, Kidney Int. 2015 July; 88(1): 17–27   |
| KHA-CARI 2015                                      | KHA-CARI, Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Guideline: Pharmacological Management, Seminars in Nephrology, Vol 35, No 6, November 2015, pp 582–589   |
| KHA-CARI 2016                                      | KHA-CARI, KHA-CARI guideline recommendations for the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease, Nephrology 21 (2016) 705–716   |
| NICE 2015  | 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: 22.10.2019 r.)  |
| PBAC 2018  | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 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: 22.10.2019 r.) |

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

| Referencja | Opis bibliograficzny   |
|------------|--|
| SMC 2015   | 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: 21.10.2019 r.) |
| SWGKD 2014 | Spanish Working Group on Inherited Kidney Disease, Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease, Nephrol Dial Transplant (2014) 29: iv95–iv105  |