



Rekomendacja nr 69/2015

z dnia 4 września 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Ketosteril, 200 mg, tabletki powlekane, 100 tabletek (5 blistrów po 20 tabletek), w ramach programu lekowego: Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18)

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ketosteril, 200 mg, tabletki powlekane, 100 tabletek (5 blistrów po 20 tabletek), kod EAN 5909990338511, w ramach programu lekowego: Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18), z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, nie znajduje uzasadnienia dla objęcia refundacją leku Ketosteril we wskazaniu zaproponowanym w programie lekowym.

W opinii Prezesa wnioskowanie, iż dieta ze znacznie ograniczoną podażą białka i zastosowaniem doustnego preparatu Ketosteril jest terapią skuteczniejszą od konwencjonalnej diety niskobiałkowej w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV lub V i przeciwwskazaniem do terapii nerkozastępczej (RRT) na podstawie przedstawionych dowodów naukowych jest obarczone znaczną niepewnością oszacowań ze względu na niską wiarygodność metodyczną dowodów naukowych (niewielka populacja, niska ocena badań, implementacja danych ze skryptu publikacji). Wykazana przez wnioskodawcę skuteczność Ketosterilu tylko częściowo odnosi się do warunków stosowania produktu zgodnych z zaproponowanym programem lekowym, w związku z czym osiągnięcie efektu zdrowotnego przedstawionego w badaniach klinicznych może nie być powielone w warunkach praktyki klinicznej. Wątpliwości wzbudza także opłacalność terapii oszacowana na podstawie przedstawionych badań klinicznych i przy założeniach dotyczących czasu trwania terapii i horyzontu czasowego w modelu. Zaznaczyć należy, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej ma kluczowe znaczenie dla okresu przeddializacyjnego i nie przedstawiono



dowodów na to, że stosowanie ketoanalogów może zmieniać rokowanie po rozpoczęciu dializ, wobec czego prognozowanie zmian i opłacalności terapii w horyzoncie wykraczającym poza ten moment jest obarczone niepewnością. Przy założeniu horyzontu czasowego w modelu ekonomicznym równego okresowi obserwacji w badaniach klinicznych, terapia jest kosztowo-nieefektywna.

Przedstawiany efekt zdrowotny nie uzasadnia prognozowanego wpływu na budżet płatnika. Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia (choćby kryteria kwalifikacji do programu lekowego wskazujące na możliwość stosowania białka w ilości 0,6 g/kg mc), wyniki analizy wpływu na budżet mogą wskazywać na niedoszacowanie populacji i kosztów płatnika. W pierwszej kolejności na wielkość wydatków z budżetu płatnika może wpływać fakt, że jest to potencjalna terapia dodana dla każdego pacjenta z przewlekłą niewydolnością nerek w IV lub V fazie choroby, który ukończył 18 rok życia.

Ze względu na przedstawione w rekomendacji ograniczenia zwiększające niepewność oszacowań, użyteczność przedstawionych opracowania wnioskodawcy w procesie oceny wnioskowanej technologii medycznej należy uznać za niską.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ketosteril, 200 mg, tabletki powlekane, 100 tabletek (5 blistrów po 20 tabletek), kod EAN 5909990338511, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Przewlekła Choroba Nerek (PChN) to utrzymująca się powyżej 3 miesięcy nieprawidłowa funkcja filtracyjna i wydalnicza nerek, co wraz z postępem choroby może prowadzić do skrajnej niewydolności nerek wymagającej dializoterapii.

W celu określenia stopnia zaawansowania PChN stosuje się kryteria wielkości przesączania kłębuszkowego (GFR na podstawie stężenia kreatyniny lub cystatyny C w surowicy). Na tej podstawie wyróżnia się pięć stadiów:

- G1 – GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² - Objawy kliniczne zależą od choroby podstawowej. Bardzo często występuje albuminuria. Ciśnienie tętnicze może być podwyższone.
- G2 – GFR między 60-89 ml/min/1,73 m² - Zmniejszona rezerwa nerkowa (zdolność zwiększania GFR w odpowiedzi na obciążenie). Zaburzona zdolność cewek nerkowych do zagęszczania i zakwaszania moczu. Zwiększona podatność na odwodnienie i zakażenie układu moczowego (stężenie kreatyniny i mocznika może ulec niewielkiemu zwiększeniu. Spowolnienie wchłanianie zwrotne fosforanów w cewkach nerkowych (fosfaturia). Współtowarzyszący niedobór witaminy D zwiększa wydzielanie parathormonu (PTH) przez przytarczycę. U niektórych chorych występuje niedokrwistość.
- G3 – GFR między 30-59 ml/min/1,73 m² - Pogłębiające się upośledzenie zdolności zagęszczania moczu powoduje wielomocz, nykturię i zwiększone pragnienie. U ponad połowy chorych występuje nadciśnienie tętnicze. Wzrasta stężenie produktów przemiany białek (moczniki, kreatynina kwas moczowy) we krwi, a u części chorych również stężenie fosforanów. Stężenie

kreatyniny w surowicy wynosi 1,5-4mg/dl. U wielu chorych występuje niedokrwistość, która może powodować osłabienie, zmniejszenie wydolności fizycznej i łatwe męczenie się. Mogą też występować objawy ze strony przewodu pokarmowego: niesmak w ustach, utrata łaknienia i nudności.

- G4 – GFR między 15-29 ml/min/1,73 m² - Wcześniejsze objawy ulegają nasileniu, a w szczególności upośledzenie łaknienia, nudności i wymioty. Stężenie kreatyniny w surowicy przekracza 5 mg/dl. Nadciśnienie tętnicze może występować u przeszło 80% pacjentów. U licznych chorych stwierdza się przerost lewej komory serca, a u niektórych niewydolność serca. Występująca u większości pacjentów znaczna niedokrwistość powoduje osłabienie i spadek wydolności fizycznej. Występuje kwasica nieoddechowa oraz zaburzenia mineralne i kostne.
- G5 – GFR < 15 ml/min/1,73 m² - Objawy dotyczą prawie wszystkich narządów i układów. Chorzy wymagają leczenia nerkozastępczego (dializoterapii lub przeszczepienia nerki), co powoduje cofanie się większości objawów mocznicy.

Określenie przewlekła niewydolność nerek odnosi się do kategorii G3-G5, zaś schyłkowa niewydolność nerek to kategoria G5.

Epidemiologia

Szacuje się, że w Polsce choruje 2,7-6,2 mln (średnio 4,24 mln). Zachorowalność roczna na PChN na świecie wynosi ~150/mln populacji. Na podstawie danych z badań w ramach programu PoInef (2004-2007) Częstość występowania PChN w Polsce określono na 18,4% w populacji dorosłych (na podstawie badań programu).

Leczenie, powikłania, rokowanie

Celem postępowania terapeutycznego w przewlekłej chorobie nerek jest ograniczenie procesu uszkodzenia nerek oraz wydłużenie i poprawa jakości życia. W procesie postępowania terapeutycznego wyróżnić można cztery podstawowe obszary:

- Leczenie przyczyn przewlekłej choroby nerek
- Leczenie chorób przyspieszających spadek GFR
- Zwalczanie czynników ryzyka
- Spowalnianie progresji przewlekłej choroby nerek

Przebieg naturalny zależy od wielu czynników, m.in. rodzaju choroby podstawowej, wyjściowego GFR, płci, wieku, wagi ciała, stylu życia, stopnia edukacji pacjenta, skuteczności leczenia i występowania powikłań. Rokowanie zależy od postępu choroby będącej przyczyną uszkodzenia nerek, występowania czynników przyspieszających postęp PChN lub powodujących zaostrzenie niewydolności nerek oraz wdrożenia postępowania mającego na celu zwolnienie postępu PChN.

Wcześnie rozpoczęte leczenie chroni nerki przed nieodwracalnym uszkodzeniem, a w zaawansowanej PChN opóźnia leczenie nerkozastępcze o kilka lub nawet kilkanaście lat. Właściwe leczenie PChN może zmniejszyć o ponad 50% liczbę chorych wymagających leczenia nerkozastępczego.

Chorzy z PChN umierają głównie z powodu powikłań sercowo-naczyniowych i zakażeń. Spośród chorych leczonych przewlekłe dializami rocznie umiera 10-15%.

Alternatywna technologia medyczna

Praktyka kliniczna w postępowaniu z PChN w okresie przeddializacyjnym przede wszystkim obejmuje:

- kontrolę i utrzymanie wartości referencyjnych ciśnienia krwi oraz parametrów biochemicznych, w tym fosforu, potasu, sodu, dwuwęglanów, kreatyniny i albuminy,

- zmniejszenie białkomoczu,
- stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) i blokerów receptorów angiotensyny (ARB),
- podawanie środków przeciwplatekcyjnych i przeciwkrzepliwych w celu zapobiegania niepożądanych zdarzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym,
- utrzymywanie właściwej podaży kalorii oraz substancji odżywczych, w tym przede wszystkim: białka, sodu, fosforu i potasu,
- namawianie pacjentów do podjęcia aktywności fizycznej, osiągnięcia zdrowej wagi i zaprzestania palenia,
- unikanie leków nefrotoksycznych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych,
- opiekę nefrologa i wyspecjalizowanego dietetyka,
- częste i dokładne monitorowanie stanu klinicznego pacjenta w celu wykrycia powszechnie występujących komplikacji, w tym anemii, zaburzeń elektrolitowych, nieprawidłowej równowagi płynów ustrojowych, mineralnej choroby kości i niedożywienia,
- zapewnienie pacjentom odpowiedniej edukacji na temat progresji, przyczyn oraz możliwych następstw i komplikacji związanych z PChN.

Opis wnioskowanego świadczenia

Wchodzące w skład preparatu Ketosteril keto- i hydroksyanalogi po wchłonięciu ulegają transaminacji do odpowiednich niezbędnych aminokwasów poprzez pobranie azotu z nie-niezbędnych aminokwasów, co zmniejsza wytwarzanie mocznika przez powtórne użycie grup aminowych.

Produkt Ketosteril, zgodnie z jego rejestracją, jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w połączeniu z ograniczonym spożyciem białka w żywieniu w ilości 40 g/dobę lub mniej (u dorosłych). Natomiast zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym, wskazaniem do objęcia refundacją produktu jest zapobieganie i leczenie u dorosłych następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, głównie u pacjentów z filtracją kłębuszkową (GFR), <25ml/min w połączeniu z ograniczeniem podaży białka do <40g na dobę.

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku Ketosteril w ramach proponowanego programu lekowego (PL): Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę kliniczną ketoanalogów aminokwasów oparto na wynikach 4 badań klinicznych:

- NCT02031224, którego wyniki badania pochodzą:
 - z nieopublikowanego manuskryptu Garneata 2015 ([redacted] ocena w skali Jadad: 2/5 pkt),
 - z opublikowanej pilotażowej fazy próby Mircescu 2007 (53 pacjentów z PChN z szacunkowym GFR <30 ml/min/1,73 m², obserwacja 48 tygodni, okres leczenia 48 tygodni (ok. 12 miesięcy), ocena w skali Jadad: 2/5 pkt);
- Feiten 2005 (24 pacjentów z klirensem kreatyniny <25 ml/min/1,73 m², okres obserwacji 4 miesiące, ocena w skali Jadad: 1/5 pkt)
- Malvy 1999 (50 pacjentów z GFR <20 ml/min/1,73 m², okres obserwacji około 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy), ocena w skali Jadad: 2/5 pkt)

Odstąpiono od prezentowania wyników badania Feiten 2005, w którym okres obserwacji w opinii eksperta, na którego powołuje się wnioskodawca, jest za krótki i niewystarczający do oceny parametrów składu ciała.

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Skuteczność

Ocena wskazanych przez wnioskodawcę istotnych klinicznie punktów końcowych dotyczących progresji PChN tj. wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek (SNN) lub 50% redukcji eGFR, potrzeba rozpoczęcia RRT, szacunkowy GFR (eGFR) oraz stężenie mocznika w surowicy, wykazała [redacted] Szansa wystąpienia SNN lub 50% redukcji eGFR stanowiła [redacted] Szansa potrzeby rozpoczęcia RRT w grupie stosującej ketodiety stanowiła [redacted]

W próbie klinicznej NCT02031224 nie zaobserwowano zgonów podczas 48-tygodniowego (ok. 12 miesięcznego) (Mircescu 2007) [redacted]

[redacted] W eksperymencie Malvy 1999 odnotowano po 2 zgony w każdym ramieniu badania.

W ocenie drugorzędowych punktów końcowych takich, jak stężenie wodorowęglanów w surowicy, stężenie wapnia w surowicy, stężenie fosforu w surowicy, iloczyn stężeń Ca x P, stężenie albumin w surowicy, uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA).

Porównywalną skuteczność ketodiety i LPD wykazano na podstawie oceny: BMI, masy ciała, TSF, MAMC, beztłuszczowej masy ciała, fosfatazy zasadowej, stężenia transferyny w surowicy, stężenia cholesterolu w surowicy, stężenia triglicerydów oraz w ocenie prawidłowego stanu odżywienia (A wg SGA), compliance i utraty pacjentów z badania.

Punktami końcowymi, w przypadku których wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść konwencjonalnej diety niskobiałkowej (LPD) była masa tkanki tłuszczowej oraz stężenie RBP oceniane w okresie obserwacji wynoszącym średnio 18 miesięcy.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej [redacted]

Bezpieczeństwo

Nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa preparatu Ketosteril na stronach internetowych agencji udostępniających informację na temat bezpieczeństwa leczenia: European Medicines Agency, Food and Drug Administration oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w przeglądzie wnioskodawcy jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa produktu Ketosteril przedstawioną w ChPL. Zamieszczono tam informację, iż jedynym

działaniem niepożądanym, jakie może się rozwinąć w trakcie stosowania tego preparatu jest hiperkalcemia (zaburzenia metabolizmu i odżywiania), której częstość występowania oceniono na bardzo rzadką (<1/10000).

Ograniczenia

Na wiarygodność analizy klinicznej wpływa kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- Istnieje zbieżność pomiędzy definicją interwencji z programu lekowego a komparatorem stosowanym w badaniach włączonych do przeglądu, co nie powinno mieć miejsca. We wszystkich 3 badaniach jako interwencję badaną wskazano dietę z bardzo restrykcyjnym ograniczeniem podaży białka (do 0,3 g/kg mc/d) uzupełnianą keto- i hydroksyanalogami aminokwasów (Ketosteril w dawce 1 tabletka/5 kg mc/d lub 0,17 +/- 0,03 g/kg mc/d). Przy czym wnioskodawca deklaruje, iż „celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej preparatu Ketosteril stosowanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3-0,4 g/kg mc/d) w porównaniu z komparatorem - dieta niskobiałkowa (0,6 g – 0,65 /kg mc/d spożycia białka”. Należy zauważyć, że wnioskodawca proponuje, aby oceniana technologia funkcjonowała w ramach programu lekowego, gdzie znajdujemy kryterium włączenia dotyczące przestrzegania „bardzo ubogobiałkowej diety oznaczającej spożycie białka równe lub niższe 0,6 g/kg m.c./24h”. Takie sformułowanie oznacza, że pacjenci mogą przyjmować dietę, w której poziom białka jest praktycznie równy poziomowi określone dla komparatora wybranego przez wnioskodawcę, nie zaś interwencji, jak to powinno mieć miejsce. Poziom białka do 0,3 g/kg mc/d, jaki przyjęto w analizowanych badaniach dla interwencji jest znacząco niższy, niż proponowany w programie lekowym. Oczywiście zawiera się w przedziale określonym w programie, ale należy pamiętać, iż w warunkach rzeczywistych ograniczenie w diecie podaży białka do poziomu 0,6g /kg mc/d jest trudne dla pacjenta i wymaga ścisłego stosowania się do zaleceń. Dieta bardzo ubogobiałkowa na poziomie 0,3g /kg mc/d jest restrykcyjna i bardzo trudna do przestrzegania, można więc zakładać, że w rzeczywistości pacjenci będą prowadzeni na diecie o zawartości białka bliższej poziomowi 0,6g /kg mc/d. Oznacza to, iż ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Ketosteril oparta na badaniach wskazanych przez wnioskodawcę jest daleka od realiów funkcjonowania tej technologii w zaproponowanym programie lekowym. Nie sposób wnioskować z dużą wiarygodnością o skuteczności Ketosterilu w ramach leczenia pacjentów w zatwierdzonym programie lekowym na podstawie przedstawionej przez wnioskodawcę oceny efektywności klinicznej produktu.
- Dane dot. klinicznie istotnych punktów końcowych pochodzą ze skryptu publikacji Garneata 2015 dostarczonego Agencji przez wnioskodawcę. Abstrakt ten do chwili wydania niniejszej rekomendacji nie został opublikowany, wobec czego niemożliwe jest zweryfikowanie prawdziwości przedstawianych w nim wyników, tym bardziej że brak jest innych badań dotyczących tych punktów końcowych. Dodatkowo wiarygodność metodologiczna tego rodzaju doniesień jest niska
- Kryteria włączenia do badania klinicznego opisanego publikacjami Garneata 2015 i Mircescu 2007 obejmowało spodziewany dobry poziom współpracy ze strony pacjenta względem przepisanej diety. Należy mieć jednak na względzie, że wyniki terapii prowadzonej w warunkach klinicznych mogą nie znajdować odzwierciedlenia w praktyce medycznej. Wskazują też na to otrzymane opinie ekspertów klinicznych, z których jeden wskazał, że tylko 15% chorych na przewlekłą chorobę nerek jest w stanie przestrzegać zaleceń diety niskobiałkowej. Przy nieprzestrzeganiu zaleceń lekarskich wyniki prezentowane w analizie klinicznej wnioskodawcy mogą nie zostać uzyskane w rzeczywistości.
- Pod względem populacji pacjentów włączonych do uwzględnionych przez wnioskodawcę prób klinicznych istnieją różnice w stopniu zaawansowania przewlekłej choroby nerek (różny GFR).

Stopień zaawansowania choroby rzutuje przede wszystkim na czas trwania choroby, czas od rozpoczęcia leczenia do wprowadzenia terapii nerkozastępczej, zgony oraz utratę pacjentów z badania. Dodać należy, iż proponowany program uwzględnia w kryteriach włączenia poziom GFR <25 ml/min. (co jest zgodne z obowiązującą ChPL), a w badaniach włączonych do analizy klinicznej poziom ten jest wyższy (<30 ml/min.), co oznacza, że oceniana w analizie klinicznej populacja obejmuje pewien odsetek pacjentów z funkcją nerek lepszą, niż pacjenci, którym preparat będzie podawany, w razie pozytywnej decyzji refundacyjnej, w ramach proponowanego programu i może wpłynąć na wielkość populacji w rzeczywistości objętej programem.

- W kryteriach wykluczenia, jakie dotyczyły włączonych do przeglądu badań wymieniono choroby bardzo często współistniejące u chorych na PChN co może mieć wpływ na uzyskiwane wyniki.
- W kryteriach włączenia i wykluczenia w badaniach nie odniesiono się do konieczności /braku konieczności prowadzenia dializoterapii. Brak jest danych, wskazujących, czy w analizowanej populacji byli wyłącznie pacjenci z przeciwwskazaniami do terapii nerkozastępczej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca we wniosku refundacyjnym nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*) dla ocenianej technologii medycznej.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.*

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności terapii Ketosterilem w połączeniu z dietą ubogą białkową przeprowadzono względem stosowania samej diety niskobiałkowej. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów (CUA, *cost utility analysis*). Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego, która ze względu na sposób finansowania rozpatrywanego świadczenia (brak kosztów po stronie pacjentów) jest równoważna perspektywie wspólnej płatnika i pacjenta, w dożywotnym horyzoncie czasowym technicznie wynoszącym 40 lat.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy (AE) wykazała, z perspektywy płatnika publicznego i tożsamej z nią perspektywy wspólnej uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku zastosowania

preparatu Ketosteril w połączeniu z dietą bardzo niskobiałkową spowoduje oszczędności rzędu 15 134,92 PLN (technologia dominuje nad komparatorem, ICUR poniżej zera).

Przeprowadzone alternatywne oszacowania w horyzoncie czasowym równym obserwacji w badaniu NCT02031224 (15 miesięcy), wskazuje, iż ramię leczone Ketosterilem uzyskało 89,73 QALY przy poniesionym koszcie 2 489 110,74 PLN natomiast ramię stosujące dietę LPD uzyskało 86,54 QALY przy poniesionym koszcie 1 472 023,22 PLN. Wartość inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności wyniosła 318 998,34 PLN/QALY. Prognowana cena zbytu netto wynosi ok. 166,41 PLN.

Na wiarygodność oszacowań w analizie wnioskodawcy mogą mieć wpływ poniższe czynniki:

- prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego zostało wg autorów AE wnioskodawcy oszacowane na podstawie współczynnika RR zaczerpniętego z badania NCT02031224, wg którego nie ma różnic istotnych statystycznie dla rozpoczęcia RRT u pacjentów z progresją choroby. Arbitralnie założono, że prawdopodobieństwo osiągnięcia tego stanu jest równe dla obydwu analizowanych grup i wynosi 0,745. Założenie to nie jest spójne z wynikami analizy klinicznej, które wskazują, że szansa na rozpoczęcie RRT jest IS niższa w grupie leczonej ketoanalogami.
- założenie o 40-letnim horyzoncie czasowym w modelu ekonomicznym. Nie odnaleziono doniesienia, które wskazuje na takie przeżycie pacjenta dializowanego w Polsce (a docelowo każda osoba będzie poddawana dializie). Wskazuje się, że większość chorych dializowanych to osoby po 65 r. ż, a 20% osób dializowanych ukończyła 75 lat. Istotną zatem jest kwestia, że jednoroczna śmiertelność chorych dializowanych >80 r. ż. może wynieść 46% (raport USRDS 2010), a 6-miesięczna śmiertelność pacjentów dializowanych >75 r. ż. może wynieść 19% (rejestr REIN). Przy wysokich wskaźnikach śmiertelności w populacji docelowej, założenie o 40-letnim horyzoncie czasowym może nie odzwierciedlać horyzontu dożywoźniowego w populacji docelowej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą ponieważ brak jest technologii medycznych aktualnie refundowanych w przedmiotowym wskazaniu

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją Ketosterilu we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił w 4-letnim horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną.

Wyniki analizy wpływu na budżet zgodne z założeniami wnioskodawcy wskazują, iż finansowanie ze środków publicznych terapii preparatem Ketosteril w populacji docelowej analizy spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o około 43,5 i 13,6 mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji, natomiast w roku trzecim i czwartym finansowanie wnioskowanej technologii wygeneruje dla NFZ oszczędności w wysokości odpowiednio około 23,1 i 21,4 mln PLN.

Na wiarygodność oszacowań w analizie wnioskodawcy ma przede wszystkim wpływ prawidłowe oszacowanie populacji docelowej. Uwzględnienie przy szacowaniu liczebności docelowej odsetka pacjentów świadomych choroby i podejmujących leczenie na podstawie publikacji Coresh 2007 może nie znajdować odzwierciedlenia w rzeczywistości. Wnioskodawca ograniczył populację docelową do pacjentów świadomych PChN jedynie w przypadku subpopulacji w IV stadium choroby (42%) powołując się na nieaktualne dane (okres badania: 1999-2004). W ramach programu Kidney Early Evaluation Program (KEEP) nadzorowanego przez NKF zidentyfikowano przeszło 29 tys. osób z PChN (populacja osób dorosłych w USA w okresie 2000-2010), wśród których przeprowadzono ankietę dot. świadomości choroby nerek. Wyniki badania wskazały, że wśród osób w IV i V stadium PChN świadomych swojej choroby było odpowiednio 49% i 66% ankietowanych (Shah 2011). Z kolej wg. danych NHANES (USRDS 2014) w latach 2007-2012 świadomość dorosłych pacjentów w IV stadium wyniosła ok 52%.

Warto jednak mieć na względzie, że wprowadzenie do refundacji wnioskowanego produktu będzie oznaczało że każdy chory spełniający kryteria włączenia do programu będzie mógł skorzystać z leczenia, a poziom świadomości choroby będzie w tym przypadku kwestią drugorzędą ze względu na kwalifikację, ale istotną ze względu na szansę na uzyskanie efektu zdrowotnego. Wobec tego przeprowadzenie obliczeń z wykorzystaniem odsetka osób świadomych choroby i chcących się leczyć może skutkować nienależytym oszacowaniem populacji.

Na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy mają wpływ następujące czynniki.

- Niedoszacowanie liczebności pacjentów leczonych w Polsce nerkozastępczo.
- Błędy w ekstrakcji danych źródłowych dot. leczenia nerkozastępczego ogółem na mln mieszkańców.
- Niespójność informacji przekazywanych przez wnioskodawcę w zakresie przyjętych do obliczeń założeń względem arkusza kalkulacyjnego (liczba pacjentów, która skorzysta z terapii w ramach programu lekowego będzie sukcesywnie wzrastać o 20% w skali roku, a nie o 800 osób rok do roku).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zdaniem Agencji wymóg zapewnienia pacjentom na wskazanej diecie nadzoru dietyka (w postaci wizyty ambulatoryjnej) jest niezbędne w zapewnieniu przestrzegania takiej diety, która jest bardzo trudna do wyegzekwowania u pacjenta przez dłuższy czas, szczególnie w warunkach domowych,

w jakich będzie większość pacjentów objętych programem. Jest to szczególnie ważne dla zapewnienia utrzymania pacjenta w leczeniu w ramach programu.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie w ramach analizy racjonalizacyjnej polega na wygenerowaniu oszczędności poprzez upowszechnienie wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników tańszych od podstawy limitu, co przełoży się na częstsze korzystanie z leków o cenie detalicznej niższej od limitu.

Wdrożenie rozwiązania w ramach scenariusza pesymistycznego AR (zastosowania proponowanych rozwiązań tylko w obrębie wybranych przez wnioskodawcę grup limitowych: 219.2 i 77.0) spowoduje uwolnienie ok 69,88 mln PLN w każdym kolejnym roku objętym horyzontem analizy, co w całości kompensuje wydatki NFZ spowodowane wprowadzeniem refundacji Ketosterilu we wnioskowanym wskazaniu.

Mniejsza skuteczność proponowanej interwencji, może być związana z tym, że:

- obecnie już istnieją formy przekazywania informacji pacjentom, w tym wspomniany w AR wnioskodawcy ustawowy obowiązek aptekarza informowania o tańszych zamiennikach leków refundowanych (art. 44 ust. 1 ustawy o refundacji) oraz ogólnodostępne narzędzia internetowe, takie jak platforma IKAR pro, BIL, czy serwis Bartosz mówi rozpowszechniające wiedzę na temat tańszych zamienników. W związku z powyższym zakłada się, że 100% pacjentów ma już dostęp do przedmiotowej informacji. Zmiana w strukturze sprzedaży leków może nastąpić więc tylko w przypadku podjęcia długookresowych działań prowadzących do wzrostu świadomości pacjentów, wykraczających poza kontakt z farmaceutą i wyszukiwanie informacji w sieci. Ponadto według raportu European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA 2012), udział w rynku farmaceutycznym leków generycznych w Polsce jest najwyższy w Europie i wynosi 54,5% (sprzedaż ex-factory). W świetle powyższych danych, sugerowanie przez wnioskodawcę, że podobne rozwiązania oszczędnościowe skutecznie zastosowały inne państwa Unii Europejskiej wydaje się mało zasadne;
- Testy laboratoryjne i kliniczne tańszych leków generycznych ograniczają się zazwyczaj do oceny biorównoważności. Ponadto, zamienniki leków oryginalnych często mają inny skład ilościowy i jakościowy substancji pomocniczych, które mogą mieć bezpośredni wpływ na działanie leku. Wskazane jest informowanie pacjenta o potencjalnym ryzyku związanym z wyborem tańszego odpowiednika;
- mimo podjętej interwencji oszczędnościowej, część lekarzy może w dalszym ciągu rekomendować i przepisywać pacjentom lek droższy, m.in. ze względu na brak zaufania do leków generycznych. Można również założyć, że pewna grupa pacjentów, mimo wiedzy o tańszym zamienniku, z różnych względów nie zdecyduje się na zakup tańszego produktu;
- sposoby upowszechniania informacji wśród pacjentów takie jak udostępnienie internetowej bazy informującej, rozpowszechnienie broszur czy też ogłoszenia społeczne w mediach generują dodatkowe koszty, co nie zostało uwzględnione w wynikach przedłożonej analizy. Nie sprecyzowano także który z podmiotów rynku refundacyjnego byłby odpowiedzialny za wdrożenie i sfinansowanie zaproponowanych działań.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 17 wytycznych wydanych przez 19 organizacji i towarzystw odnoszące się do interwencji rekomendowanych w leczeniu pacjentów z PChN. Są to dokumenty wydane przez:

1. New Zealand Ministry Of Health (NZMH), 2015

2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015
3. Canadian Society of Nephrology (CSN), 2014
4. Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO), 2012
5. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of United States (KDOQI), 2014
6. University of Michigan Health System (UMHS), 2014
7. Michigan Quality Improvement Consortium (MQIC), 2013
8. Alberta Health Services (AHS), 2013
9. Ministry of Health Malaysia (MHM), 2011
10. Zespół Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii (ZKKMDN), 2011
11. American Dietetic Association (ADA), 2010
12. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)a, 2010
13. Guidelines And Audit Implementation Network (GAIN),
14. Northern Ireland Nephrology Forum (NINF), 2010
15. United Kingdom Renal Association (UKRA), 2010
16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)b, 2008
17. Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI), 2007
18. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), 2006
19. Indian Society of Nephrology (ISN), 2005

Większość wytycznych (13 z 17) wskazuje na konieczność modyfikacji diety pod względem ilości spożywanego białka u chorych z PChN w okresie przeddializacyjnym, przy czym występują różnice w zakresie rekomendowanej podaży białka:

- 0,8 – 1,3 g/kg m.c./dzień - KDIGO 2012/KDOQI 2014, UMHS 2014;
- < 1,0 g/kg m.c./dzień – SIGN 2008
- 0,8 g/kg m.c./dzień – AHS 2013
- 0,6 – 0,8 g/kg m.c./dzień - NICE 2015, AHS 2013, MHM 2011 ADA 2010, UKRA 2010, ISN 2005;
- $\geq 0,75$ g/kg m.c./dzień – CARI 2007;
- 0,55 – 0,6 lub 0,28 + ketoanalogii – ESPEN 2006;
- 0,4 – 0,6 g/kg m.c./dzień + ketoanalogii - ZKKMDN 2011;

Według wytycznych ASPEN 2010 i ADA 2010 można obniżyć podaż białka do odpowiednio 0,3 – 0,6 g/kg m.c./dzień i 0,3-0,5 g/kg m.c./dzień, w połączeniu z suplementacją ketoanalogami.

Z powyższych informacji wynika, że najczęściej rekomendowana podaż białka w przypadku osób niedializowanych z PChN mieści się w zakresie 0,6 – 0,8 g/kg m.c./dzień.

Wskazuje się również, że dieta z ograniczoną podażą białka powinna być odpowiednio monitorowana i nadzorowana przez wykwalifikowanego dietetyka.

W opracowaniach NICE 2015 i AHS 2013 jednoznacznie nie zaleca się stosowania restrykcyjnej diety białkowej (<0,6 g/kg m.c./dzień).

Wśród odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w przypadku pacjentów niedializowanych z PChN, jedynie ZKKMDN 2011, ADA 2010, ESPEN 2006 i ISN 2005 odnoszą się do wnioskowanej interwencji (ketoanalogi aminokwasów).

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania wnioskowanego leku we wskazaniach stanowiących przedmiot rozpatrywanego wniosku.

Z danych refundacyjnych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że lek Ketosteril:

- jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano), w tym w 2 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (Słowacja, Węgry);
- we wspomnianych krajach lek jest finansowany ze 100% refundacją, bez ograniczeń finansowania;
- w żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.06.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.175.2015.A/BRB, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Ketosteril, 200 mg, tabletki powlekane, 100 tabletek (5 blistrów po 20 tabletek), kod EAN 5909990338511, we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów), w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów), w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18)”
2. Analiza weryfikacyjna. Raport nr AOTMiT-OT-4351-28/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18)”. Analiza weryfikacyjna.