



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku Ketosteril
(preparat podstawowych aminokwasów i ich
 α -keto- i α -hydroksy-analogów)**

we wskazaniu:

„Leczenie pacjentów z chorobami nerek
ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.14.2019

Data ukończenia: 26 września 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Fresenius Kabi Deutschland GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Fresenius Kabi Deutschland GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ACE-I	(ang. angiotensin-converting-enzyme-inhibitors) inhibitory konwertazy angiotensyny
AE	analiza ekonomiczna
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ARB	(ang. angiotensin II receptor blocker) blokery receptora dla angiotensyny II
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
BMI	(ang. body mass index) wskaźnik masy ciała
BUN	(ang. blood urea nitrogen) stężenie azotu mocznikowego w surowicy
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	(ang. Confidence Interval) przedział ufności
CRP	białko C-reaktywne
CUA	(ang. Cost Utility Analysis) analiza kosztów użyteczności
CZN	cena zbytu netto
d	doza
eGFR	(ang. estimated Glomerular Filtration Rate) szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	(ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków
FDA	(ang. Food and Drug Agency) Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności
g	gram
GFR	(ang. Glomerular Filtration Rate) współczynnik filtracji kłębuszkowej
GRADE	ang. the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	(ang. Health Technology Assessment) ocena technologii medycznych
ICUR	(ang. Incremental Cost Utility Ratio) inkrementalny współczynnik kosztów i użyteczności
ITT	(ang. Intention To Treat) analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
KA	Ketosteril
KAm	ketoanalogi aminokwasów
kcal	kilokaloria
KDIGO	ang. Kidney Disease: Improving Global Outcome
KDOQI	ang. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
kg	kilogram
LPD	(ang. low protein diet) dieta niskobiałkowa
MAMC/AMC	(ang. midarm-muscle circumference) obwód środkowej części/mięśni ramienia
m.c.	masa ciała
MD	(ang. mean difference) średnia różnic
MDRD	(ang. Modification of Diet in Renal Disease) modyfikacja diety w chorobach nerek
mg	miligram
mmol	milimol

N	liczba pacjentów w grupie
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
nmc	należna masa ciała
NNT	(ang. Number Needed to Treat) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
nPNA	(ang. normalized Protein Nitrogen Appearance) znormalizowany stosunek azotu białkowego
OR	(ang. odds ratio) iloraz szans
p	(ang. p-value) poziom istotności statystycznej
PChN	przewlekła choroba nerek
PNA	(ang. Protein Nitrogen Appearance) wskaźnik katabolizmu białek
PSUR	(ang. Periodic Safety Update Report) okresowy raport o bezpieczeństwie
PTH	parathormon
RD	(ang. risk difference) ryzyko względne
RRT	(ang. renal replacement therapy) terapia nerkozastępcza
RSS	(ang. risk sharing scheme) instrument dzielenia ryzyka
SD	(ang. standard deviation) odchylenie standardowe
SGA	(ang. Subjective Global Assessment) Subiektywna Ocena Stanu Odżywienia
SNN	schyłkowa niewydolność nerek
TSF	(ang. Triceps Skinfold Thickness) grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VLPD	(ang. very low-protein diet) dieta o znacznym ograniczeniu podaży białka
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44

4.3.	Komentarz Agencji	44
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	50
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	53
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	56
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	57
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	58
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	59
5.4.	Komentarz Agencji	59
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	60
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	60
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	66
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	67
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	69
6.4.	Komentarz Agencji	69
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	71
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	72
8.1.	Ocena zasadności wprowadzenia do programu lekowego zmian zaproponowanych przez Konsultanta Krajowego ds. nefrologii.....	74
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	76
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	77
11.	Kluczowe informacje i wnioski	78
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	82
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	85
14.	Źródła.....	86
15.	Załączniki.....	88

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 03.04.2019 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.4520.2018.12.MN

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Ketosteril (preparat złożony Wapnia (R,S)-3-metylo-2-oksowalerianian (α -ketoanalog DL-izoleucyny), Wapnia 4-metylo-2-oksowalerianian (α -ketoanalog leucyny), Wapnia 2-okso-3-fenylpropionian (α -ketoanalog fenylalaniny), Wapnia 3-metylo-2-oksomaślan (α -ketoanalog waliny), Wapnia (R,S)-2-hydroksy-4-metylotiomaślan (α -hydroksyanalog DL-metioniny), L-lizyny octan (L-lizyna), L-treonina, L-tryptofan, L-histydyna, L-tyrozyna), tabletki powlekane, 630 mg, 100 tabl., kod EAN: 5909990338511
 - Wnioskowane wskazanie: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”
-

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

- w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
61346 Bad Homburg v.d.H.
Niemcy

Wnioskodawca
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
61352 Bad Homburg
Else-Kröner-Straße 1
Niemcy

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 03.04.2019 r., znak PLR.4600.4520.2018.12.MN (data wpływu do AOTMiT 03.04.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ketosteril (preparat złożony Wapnia (R,S)-3-metylo-2-oksowalerianian (α -ketoanalog DL-izoleucyny), Wapnia 4-metylo-2-oksowalerianian (α -ketoanalog leucyny), Wapnia 2-okso-3-fenylpropionian (α -ketoanalog fenyloalaniny), Wapnia 3-metylo-2-oksomaślan (α -ketoanalog waliny), Wapnia (R,S)-2-hydroksy-4-metylotiomaślan (α -hydroksyanalog DL-metioniny), L-lizyny octan (L-lizyna), L-treonina, L-tryptofan, L-histydyna, L-tyrozyna), tabletki powlekane, 630 mg, 100 tabl., kod EAN: 5909990338511;

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”.

Ponadto w ww. piśmie Minister Zdrowia zlecił Agencji przeprowadzenie oceny zasadności wprowadzenia do programu lekowego następujących zmian zaproponowanych przez Konsultanta Krajowego ds. nefrologii:

- usunięcie kryterium wyłączenia pkt. 4 ppkt. 3) „poprawa w zakresie stadium zaawansowania choroby – stadium inne niż 4. lub 5. (według klasyfikacji KDIGO bazującej na wartościach GFR i nasileniu albuminurii)”,
- możliwości włączania do programu lekowego pacjentów w 3. stadium choroby (według klasyfikacji KDIGO bazującej na wartościach GFR i nasileniu albuminurii) (zmiana wprowadzona w uzgodnionej treści programu lekowego),
- usunięcie z monitorowania leczenia badania wykonywanego co 30 dni: ocena stężenia białka C-reaktywnego (zmiana wprowadzona w uzgodnionej treści programu lekowego).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.04.2019 r., znak OT.4331.14.2019.AW.3. W ww. piśmie Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.09.2019 r. pismem z dnia 14.08.2019 r.

Ponadto pismem z dnia 14.08.2019 r. (data wpływu do Agencji 02.09.2019 r.) wnioskodawca poprosił o wydanie stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendacji Prezesa z uwzględnieniem odrębnej oceny zasadności finansowania leku Ketosteril w ramach:

- populacji pacjentów w 4. i 5. stadium choroby nerek;
- populacji pacjentów w 3.-5. stadium choroby nerek.

Wnioskodawca podkreślił, że mając świadomość dostępnych badań naukowych dokumentujących skuteczność leku Ketosteril, pierwotnie wnioskowano o objęcie refundacją terapii dla pacjentów w 4. i 5. stadium choroby nerek. Jednakże w toku uzgodnień treści programu lekowego został on rozszerzony o populację pacjentów w 3. stadium choroby nerek na prośbę ekspertów klinicznych.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [redacted] Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 07.12.2018 r.
- [redacted] Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 07.12.2018 r.

- [REDACTED] Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 07.12.2018 r.
- [REDACTED] Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Analiza wpływu na budżet. Wersja 1.0. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 07.12.2018 r.
- [REDACTED] Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 07.12.2018 r.

W ramach uzupełnienia raportu HTA dla produktu leczniczego Ketosteril zgodnie z uwagami Prezesa AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4331.14.2019.AW.3 dołączono następujące dokumenty:

- [REDACTED] Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 08.08.2019 r.
- [REDACTED] Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Analiza kliniczna. Wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 08.08.2019 r.
- [REDACTED] Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 08.08.2019 r.
- [REDACTED] Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Analiza wpływu na budżet. Wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 08.08.2019 r.
- [REDACTED] Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 08.08.2019 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ketosteril, tabletki powlekane, 630 mg, 100 tabl., kod EAN: 5909990338511
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	V06DD Aminokwasy, w tym mieszaniny z polipeptydami
Substancja czynna	preparat złożony Wapnia (R,S)-3-metylo-2-oksowalerianian (α -ketoanalog DL-izoleucyny), Wapnia 4-metylo-2-oksowalerianian (α -ketoanalog leucyny), Wapnia 2-okso-3-fenylpropionian (α -ketoanalog fenylalaniny), Wapnia 3-metylo-2-oksomaślan (α -ketoanalog waliny), Wapnia (R,S)-2-hydroksy-4-metylotiomaślan (α -hydroksyanalog DL-metioniny), L-lizyny octan (L-lizyna), L-treonina, L-tryptofan, L-histydyna, L-tyrozyna
Wnioskowane wskazanie	Wynikające ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10: N18)”
Dawkowanie	Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej: 4 do 8 tabletek trzy razy na dobę w czasie posiłków. Tabletki należy połykać w całości. Powyższe dawkowanie dotyczy dorosłych pacjentów (o masie ciała 70 kg*). Ketosteril należy przyjmować w czasie posiłków, w celu zapewnienia prawidłowego wchłaniania i przemiany do odpowiednich aminokwasów. <u>Czas stosowania</u> Ketosteril stosuje się, dopóki filtracja kłębuszkowa (GRF) utrzymuje się poniżej wartości 25 ml/min i jednocześnie pacjent przestrzega ograniczeń spożycia białka w ilości 40 g/dobę lub mniej (u dorosłych).
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ketosteril podaje się w terapii żywieniowej, w przewlekłej chorobie nerek. Lek umożliwia dostarczenie niezbędnych aminokwasów, jednocześnie minimalizując podaż azotu pochodzącego z tych aminokwasów. Po wchłonięciu, keto- i hydroksyanalogi ulegają transaminacji do odpowiednich niezbędnych aminokwasów poprzez pobranie azotu z nie-niezbędnych aminokwasów, co zmniejsza wytwarzanie mocznika przez powtórne użycie grup aminowych. W związku z tym gromadzi się mniej toksycznych metabolitów mocznikowych. Keto- i hydroksykwasy nie wywołują hiperfiltracji w pozostałych nefronach.

Źródło: ChPL Ketosteril

*odpowiada to dawce 36-72 mg/kg m.c./dobę

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny produktu leczniczego Ketosteril

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.01.1994 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2013 r. Numer pozwolenia: R/3385 Typ procedury: narodowa
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Ketosteril 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). Stosowany jest zwykle u pacjentów z filtracją kłębuszkową (GFR) mniejszą niż 25 ml/min.
Status leku sierociego	Nie dotyczy.

Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak.
--------------------------------	-------

Źródło: ChPL Ketosteril

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia produktem leczniczym Ketosteril w leczeniu pacjentów z chorobami nerek była dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji. W 2009 roku Rada Konsultacyjna wydała negatywne stanowisko dotyczące objęcia refundacją leku w ramach listy leków refundowanych oraz pozytywną rekomendację dla tymczasowego finansowania leku, przez okres 2 lat, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Natomiast w 2015 roku zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa AOTMiT były negatywne dla objęcia refundacją wnioskowanej interwencji w ramach programu lekowego. Szczegóły opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu

Nr i data wydania	Lek/wskazanie	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r.</p>		<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów), (...), w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD 10 N18)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W rekomendacji z 2009 roku Rada zaproponowała opracowanie takiego programu. Aktualnie brak jest dowodów wysokiej jakości, że technologia ta opóźnia rozpoczęcie dializoterapii i jest efektywna kosztowo, przynosząc oszczędności dla budżetu. Nie jest ona refundowana w większości krajów EFTA i nie znajduje ona poparcia ważnych krajowych ekspertów. Rada jest świadoma faktu, iż utrzymanie bardzo restrykcyjnej diety niskobiałkowej jest bardzo trudne.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 69/2015 z dnia 4 września 2015 r.</p>	<p>Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N18)”</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ketosteril (...), w ramach programu lekowego Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD 10 N18), z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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.</p> <p>W opinii Prezesa wnioskowanie, iż dieta ze znacznie ograniczoną podażą białka i zastosowaniem doustnego preparatu Ketosteril jest terapią skuteczniejszą od konwencjonalnej diety nieskobiałkowej 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 na podstawie przedstawionych dowodów naukowcy jest obciążone znaczną niepewnością oszacowań ze względu na niską wiarygodność metodyczną dowodów naukowych (niewielka populacja, niska ocena badań, implementacja danych ze skryptu publikacji). (...) 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. (...) 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 obciążone niepewnością. Przy założeniu horyzontu czasowego (...) równego okresowi obserwacji w badaniach klinicznych, terapia jest kosztowo-nieefektywna.</p> <p>Przedstawiony efekt zdrowotny nie uzasadnia prognozowanego wpływu na budżet płatn ka. (...) wyniki analizy mogą wpływać na niedoszacowanie populacji i kosztów płatnika.</p> <p>Ze względu na przedstawione w rekomendacji ograniczenia zwiększające niepewność oszacowań, użyteczność przedstawionych opracowań wnioskodawcy (...) należy uznać za niską.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 3/01/2009 z dnia 5 stycznia 2009 r.</p>	<p>Ketoanalogii i aminokwasów (Ketosteril) jako substytut aminokwasów egzogennych w przewlekłej niewydolności nerek</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych ketoanalogów i aminokwasów (Ketosteril), jako substytutu aminokwasów egzogennych w przewlekłej niewydolności nerek, w ramach listy leków refundowanych.</p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych, przez okres 2 lat, ketoanalogów i aminokwasów (Ketosteril), jako substytutu aminokwasów egzogennych w przewlekłej niewydolności nerek, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ketosteril może być efektywny w opóźnianiu leczenia nerkozastępczego u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, ale dostępne dowody z badań naukowych nie są dostatecznie przekonujące. W trakcie leczenia konieczna jest kontrola przestrzegania rygorystycznej diety ubogobiałkowej i innych zaleceń lekarskich. Jest to możliwe jedynie pacjentów objętych terapeutycznym programem zdrowotnym NFZ Monitorowanie wyników leczenia w ramach programu terapeutycznego oraz wyniki innych badań powinny umożliwić ponowną ocenę zasadności finansowania w ramach listy leków refundowanych.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Do programu kwalif kują się pacjenci spełniający wszystkie niżej wymienione kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przewlekła choroba nerek z następstwami nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek; 2) 3., 4. lub 5. stadium choroby (według klasyfikacji KDIGO bazującej na wartościach GFR i nasileniu albuminurii); 3) przeciwwskazania lub brak wskazań do leczenia nerkozastępczego; 4) brak cech niedożywienia – ocena stopnia odżywienia według skali SGA = A lub B (ang. Subjective Global Assessment); albo stężenie albuminy co najmniej 3,5 g/dl lub limfocytemia $>1500/\text{mm}^3$; 5) BMI w granicach normy; 6) redukcja eGFR <2 ml/min w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed kwalifikacją; 7) proteinuria <1 g/g kreatyniny w moczu; 8) przestrzeganie ubogobiałkowej diety przez ≥ 3 miesiące przed rozpoczęciem terapii – spożycie białka nie wyższe niż 0,8 g/kg m.c./dobę – udokumentowane za pomocą PNA/wydalania mocznika lub BUN; 9) deklaracja przestrzegania wymaganej diety pod indywidualnym nadzorem dietetyka; 10) zgoda pacjenta (lub osoby upoważnionej) na przyjmowanie ketoanalogów aminokwasów; 11) wiek ≥ 18 lat.
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka leku Ketosteril wynosi 4 do 8 tabletek trzy razy na dobę w czasie posiłków.</p> <p>Ponadto od momentu włączenia do programu lekowego chory powinien stosować dietę, w której spożycie białka wynosi 0,4 g/kg m.c./dobę, przy czym dopuszczalne są odchylenia od tej wartości, jednak nie większe niż do poziomu powyżej 0,6 g/kg m.c./dobę.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie dziennego spożycia białka (PNA/wydalenie mocznika/BUN); 2) oznaczenie GFR z zastosowaniem wzoru MDRD; 3) ocena stopnia odżywienia według skali SGA; 4) badanie krwi z oceną stężenia: białka C-reaktywnego, albumin, wapnia, potasu, fosforanów, limfocytów, kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, wodorowęglanów i glukozy oraz ocena aktywności fosfatazy zasadowej; 5) badanie ogólne moczu i ocena stężenia wydalania białka i fosforu;

	6) ocena BMI.
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) badania wykonywane co 30 dni: <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie dziennego spożycia białka (PNA/wydalanie moczn ka/BUN); b) ocena stopnia odżywienia według skali SGA; c) badanie krwi z oceną stężenia: a białka, wapnia, potasu, fosforanów, limfocytów, moczn ka, kwasu moczowego i glukozy; d) badanie wydalania w moczu białka i fosforu (dopuszczalne B/Cr i P/Cr); 2) badania wykonywane co 90 dni: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny i wodorowęglanów w surowicy; b) ocena aktywności fosfatazy zasadowej; c) oznaczenie GFR z zastosowaniem wzoru MDRD; d) ocena BMI. 3) konsultacje wykonywane co 30 dni: <ol style="list-style-type: none"> a) konsultacja nefrologiczna; b) w ramach indywidualnego nadzoru nad dietą pacjenta konsultacja z dietetykiem odnośnie właściwego stosowania przez pacjenta wymaganej diety; 4) po roku leczenia ketoanalogami aminokwasów wykonuje się ocenę hamowania progresji choroby na podstawie spadku eGFR.
Kryteria wyłączenia z programu	<p>Leczenie w ramach programu zostaje zakończone w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) spełnienie co najmniej 1 z wymienionych kryteriów uniemożliwiających kwalifikację do programu; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) poprawa w zakresie stadium zaawansowania choroby – stadium inne niż 4. lub 5. (według klasyfikacji KDIGO bazującej na wartościach GFR i nasileniu albuminurii); 4) brak współpracy pacjenta w zakresie przestrzegania bardzo ubogobiałkowej diety, w której spożycie białka wynosi 0,4 g/kg m.c./dobę, przy czym dopuszczalne są odchylenia od tej wartości, jednak nie większe niż do poziomu powyżej 0,6 g/kg m.c./dobę.
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczorozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Skróty: KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcome, SGA – subiektywna globalna skala oceny stanu odżywienia (ang. Subjective Global Assessment), GFR – (ang. glomerular filtration rate) współczynnik filtracji kłębuszkowej, eGFR – (ang. estimated glomerular filtration rate) szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej, PNA – (ang. protein nitrogen appearance) stosunek azotu białkowego, BUN – (ang. blood urea nitrogen) stężenie azotu mocznikowego w surowicy, MDRD – (ang. Modification of Diet in Renal Disease) modyfikacja diety w chorobach nerek, BMI – (ang. Body Mass Index) wskaźnik masy ciała

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne definiowane jest przez kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”. Tym samym wskazanie refundacyjne jest szersze od wskazania rejestracyjnego dla leku Ketosteril.

Zgodnie z kryteriami włączenia, do programu lekowego mogą być kwalifikowani pacjenci w 3., 4. lub 5. stadium choroby (według klasyfikacji KDIGO bazującej na wartościach GFR i nasileniu albuminurii). Według wytycznych KDIGO z 2012 r. wartość GFR dla poszczególnych stadiów choroby ujętych w programie lekowym wynosi:

- Stadium G3a – GFR 45-59 ml/min/1,73 m² (Nieznaczne do umiarkowanego obniżenie GFR),
- Stadium G3b – GFR 30-44 ml/min/1,73 m² (Umiarkowane do ciężkiego obniżenie GFR),
- Stadium 4 – GFR 15-29 ml/min/1,73 m² (Ciężkie obniżenie GFR),
- Stadium 5 – GFR <15 ml/min/1,73 m² (Niewydolność nerek krańcowa).

Jednocześnie zgodnie z ChPL Ketosteril stosowany jest zwykle u pacjentów z filtracją kłębuszkową (GFR) mniejszą niż 25 ml/min. Tym samym przeważnie stosowany jest u pacjentów w stadium 4 i 5 choroby nerek. Ponadto w ChPL wskazano, że Ketosteril stosuje się dopóki GFR utrzymuje się poniżej wartości 25 ml/min

i jednocześnie pacjent przestrzega ograniczeń spożycia białka w ilości 40 g/dobę lub mniej. Powyższy zapis sugeruje, że wnioskowana interwencja nie powinna być stosowana u pacjentów w 3. stopniu zaawansowania choroby oraz u części pacjentów w 4. stopniu zaawansowania choroby, gdy GFR wynosi 25-29 ml/min. Uwagę na ten problem zwracają również eksperci, których opinie przedstawiono w rozdziale 8 AWA.

Istotnym elementem kryteriów włączenia jest deklaracja przestrzegania wymaganej diety pod indywidualnym nadzorem dietetyka. Zgodnie z opiniami ekspertów przedstawionymi w rozdziale 3.4.2 obecnie w Polsce w poradniach nefrologicznych brak jest dietetyków oraz osób zajmujących się edukacją pacjentów. Tym samym możliwość spełnienia powyższego punktu kryteriów włączenia do programu, a tym samym funkcjonowania programu lekowego, budzi dużą wątpliwość.

Ponadto w zakresie kryteriów wykluczenia z programu widnieje zapis dotyczący poprawy w zakresie stadium zaawansowania choroby – stadium inne niż 4. lub 5. Biorąc pod uwagę, iż do programu kwalifikowani są pacjenci w stadium choroby 3-5, powyższe kryteria wykluczenia brzmią nielogicznie i powinny dotyczyć stadiów 3-5.

Warte podkreślenia jest również uzależnienie obecności pacjentów w programie od przestrzegania przez nich bardzo ubogobiałkowej diety. Zgodnie z ChPL Ketosteril spożycie białka w trakcie stosowania leku powinno wynosić 40 g/dobę lub mniej. W przypadku pacjentów o masie ciała od 50 do 90 kg, dopuszczalna ilość białka w przeliczeniu na kg masy ciała wynosi od 0,8 g/kg m.c./dobę do 0,44 g/kg m.c./dobę. Natomiast zgodnie z zapisami programu lekowego podczas stosowania leku Ketosteril spożycie białka powinno wynosić 0,4 g/kg m.c./dobę przy czym dopuszczalne są odchylenia od tej wartości, jednak nie większe niż do poziomu poniżej (w programie widnieje słowo powyżej, ale jest to ewidentny błąd edytorski) 0,6 g/kg m.c./dobę. Możliwość przestrzegania przez pacjentów tak restrykcyjnej diety budzi wątpliwość co podkreślają również eksperci, których opinie przytoczono w rozdziale 3.4.2.

Cena, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Ketosteril w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie on wydawany pacjentom bezpłatnie co wynika z zapisu art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji.

Zaproponowana cena zbytu netto (CZN) jest [redacted] od proponowanej w ramach poprzedniego wniosku refundacyjnego o [redacted] (proponowana CZN obecnie wyniosła [redacted] PLN, zaproponowana CZN w ramach wniosku złożonego w 2012 r. wyniosła [redacted] PLN, dla opakowania zawierającego 100 tabletek). Ponadto zgodnie z przedstawionymi przez wnioskodawcę informacjami zaproponowana cena jest [redacted] od minimalnej ceny zbytu netto uzyskanej na terytorium RP w okresie roku przed złożeniem wniosku, która wyniosła [redacted] PLN. Jednocześnie jak przedstawiono w dokumentach wnioskodawcy obecnie w niektórych krajach UE i EFTA produkt Ketosteril dostępny jest [redacted] (szczegóły w rozdziale 10).

Grupa limitowa

Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla leku Ketosteril. Leku Ketosteril nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Wnioskowane interwencja nie spełnia kryterium kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej przedstawionych w art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej lub podobnego działania terapeutycznego i zbliżonego mechanizmu działania, przy jednoczesnej zgodności pod względem tych samych wskazań lub przeznaczeń i skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Instrument dzielenia ryzyka

Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka polega na [redacted] [redacted] Przy uwzględnieniu zaproponowanej CZN, koszt dla NFZ refundacji 1 opakowania leku Ketosteril wyniesie [redacted] PLN. Po zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka koszt dla NFZ refundacji 1 opakowania leku wyniesie [redacted] PLN. W opinii analityków Agencji sens wprowadzenia takiego instrumentu podziału ryzyka jest niejasny.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Przewlekła choroba nerek (PChN; ICD-10 N18 Przewlekła niewydolność nerek) to utrzymujące się powyżej 3 miesięcy nieprawidłowości budowy lub czynności nerek, mające znaczenie dla zdrowia.

W celu określenia zaawansowania PChN stosuje się kryteria wielkości przesączania kłębuszkowego (GFR) (tabela poniżej) oraz wielkości albuminurii. Wielkość GFR szacuje się (eGFR) na podstawie stężenia kreatyniny lub cystatyny C w surowicy.

Tabela 6. Kategorie GFR zaawansowania przewlekłej choroby nerek wg KDIGO 2012.

Kategoria	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Nazwa opisowa
G1	≥ 90	Prawidłowe lub zwiększone GFR
G2	60-89	Niewielkie zmniejszenie GFR
G3	30-59	Umiarkowane zmniejszenie GFR
G4	15-29	Ciężkie zmniejszenie GFR
G5	<15	Schyłkowa niewydolność nerek

Tabela 7. Kategorie albuminurii przewlekłej choroby nerek wg KDIGO 2012.

Kategoria	Dobowa utrata albuminy z moczem (mg/24 h)	Wskaźnik albumina/kreatynina (mg/g)
A1	<30	<30
A2	30-300	30-300
A3	>300	>300

Epidemiologia

Według Interna Szczeklika 2018 roczna zachorowalność na PChN wynosi ~150/mln osób. W USA PChN występuje u ok. 11% osób dorosłych (ok. 30% >65 r.ż.). Ekstrapolowana chorobowość w Polsce wynosi 4-5 mln osób (1,5-2 mln osób w stadium zaawansowania choroby G3).

W publikacji Renke 2018 wskazano, że w Polsce na PChN może cierpieć ponad 4 mln osób (10% populacji). Dane z obu powyższych źródeł są zbliżone.

W Polsce dokładne dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości PChN są zbierane regularnie jedynie dla chorych z leczonych nerkozastępczo. W Polsce w ostatnich notuje się wzrost liczby osób ze schyłkową niewydolnością nerek – liczba chorych na PChN w stadium 5. wzrosła ze 141 osób na 1 mln populacji w 1996 r. do 793 na 1 mln w 2013 r. Sytuacja epidemiologiczna wszystkich pozostałych stadiów PChN, poza schyłkowym, jest znacznie trudniejsza do określenia z uwagi na brak pełnych danych.

Etiologia i patogenezą

PChN jest wynikiem czynnościowych lub anatomicznych nieprawidłowości różnych struktur nerki. Powstaje w następstwie stwardnienia kłębuszków, zaniku cewek nerkowych i włóknienia tkanki śródmiąższowej nerek. W efekcie dochodzi do zmniejszenia liczby czynnych nefronów.

Najczęstsze przyczyny PChN to: nefropatia cukrzycowa, nefropatia nadciśnieniowa, kłębuszkowe zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe choroby nerek, wielotorbielowate zwyrodnienie nerek, ostra niewydolność nerek i nefropatia niedokrwienna.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny z podziałem na stadia zaawansowania PChN:

- I Objawy kliniczne zależą od choroby podstawowej. Bardzo często występuje albuminuria. Ciśnienie tętnicze może być podwyższone. Przesączanie kłębuszkowe jest prawidłowe lub zwiększone.
- II Zmniejszona rezerwa nerkowa (zdolność zwiększania GFR w odpowiedzi na obciążenie). Zmniejszona 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.
- III 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.
- IV 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.

V W okresie SNN objawy dotyczą prawie wszystkich narządów i układów. Chorzy wymagają leczenia nerkozastępczego (dializoterapii lub przeszczepienia nerki), co powoduje cofanie się większości objawów mocznicy. Bezwzględne wskazania kliniczne do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w przebiegu PChN:

- a. mocznicowe zapalenie osierdzia,
- b. przewodnienie lub obrzęk płuc oporny na leczenie farmakologiczne,
- c. nadciśnienie tętnicze w przebiegu PChN odporne na leczenie farmakologiczne,
- d. encefalopatia lub neuropatia mocznicowa,
- e. mocznicowa skaza krwotoczna,
- f. uporczywe wymioty.

Ze względu na to, że w przypadku PChN powyższe wskazania są stanami zagrożenia życia, leczenie nerkozastępcze należy zazwyczaj rozpocząć wcześniej, mając na uwadze ogólne samopoczucie pacjenta (brak apetytu, nudności, świąd, itp.). Przy braku wskazań klinicznych, dializy należy rozpocząć przy oszacowanym GFR < 10 ml/min/1,73 m² (zazwyczaj odpowiada to stężeniu kreatyniny >10 mg/dl i stężeniu mocznika powyżej 200 mg/dl). Drugim kryterium rozpoczynania terapii nerkozastępczej jest stan odżywienia pacjenta, oceniany na podstawie stężenia albumin i kreatyniny w surowicy krwi.

Diagnostyka

1) Badania przesiewowe

Wykonywane u osób ze zwiększonym ryzykiem, w szczególności u cukrzyków lub osób z chorobą sercowo-naczyniową (pomiar wartości eGFR za pomocą wzoru MDRD i wydalania albumin z moczem). Jeśli badania są prawidłowe, to należy je powtarzać raz w roku. Badanie USG powinno być wykonane w przypadku pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nerek.

PChN rozpoznaje się, gdy przez ≥ 3 miesiące utrzymują się nieprawidłowości morfologiczne lub czynnościowe nerek.

2) Ustalenie przyczyn PChN

Na przyczynę PChN mogą wskazywać objawy podmiotowe i przedmiotowe, choroby przewlekłe, nieprawidłowe wyniki badań wykonywanych w przeszłości oraz wywiad rodzinny w kierunku choroby nerek. Badania wykonywane w celu ustalenia rodzaju PChN to: oceny nasilenia zaburzeń metabolicznych, obecności czynników ryzyka postępu PChN oraz obecności powikłań PChN, m.in. OB., stężenie CRP, EKG, RTG klatki piersiowej.

3) Badania w celu potwierdzenia PChN

Niezależnie od etiologii PChN wykonuje się: badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy i oszacowanie GFR, stężenie w surowicy sodu, potasu, chlorków, wodorowęglanów i glukozy, morfologia krwi, USG nerek.

Leczenie i cele leczenia

Celem postępowania terapeutycznego w przewlekłej chorobie nerek jest ograniczenie procesu uszkodzenia nerek oraz wydłużenie i poprawa jakości życia. Wcześniej rozpoczęte leczenie chroni nerki przed nieodwracalnym uszkodzeniem, a w zaawansowanej PChN opóźnia leczenie nerko zastępcze o kilka lub nawet kilkanaście lat. Koszty optymalnego leczenia nefroprotekcijnego są dwu-, trzykrotnie niższe niż koszty leczenia nerko zastępczego.

Podstawowe cele opieki medycznej nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek to:

- leczenie przyczynowe PChN;
- hamowanie postępu PChN
- zapobieganie powikłaniom PChN i ich leczenie

- leczenie chorób współistniejących;
- zapobieganie chorobom układu krążenia;
- przygotowanie do leczenia nerkozastępczego;
- leczenie nerkozastępcze.

Ponadto u pacjentów stosuje się czynności mające na celu hamowanie postępu PChN oraz zapobieganie powikładnio PChN m.in. tj.:

- normalizacja ciśnienia tętniczego,
- zmniejszenie białkomoczu,
- wyrównanie metaboliczne cukrzycy,
- zaprzestanie palenia tytoniu,
- regularny wysiłek fizyczny,
- leczenie hiperlipidemii,
- unikanie leków nefrotoksycznych.

W procesie postępowania terapeutycznego wyróżnić można cztery podstawowe obszary:

- 1) Leczenie przyczyn przewlekłej choroby nerek. Leczenie przyczynowe w znacznej mierze ogranicza nieodwracalne uszkodzenie nerek. Gdy przyczyna PChN jest nieznaną, niedokładnie określoną lub z powodu zaawansowania PChN nie da się jej ustalić, leczenie przyczynowe jest niemożliwe lub nie ma większego wpływu na rokowanie. Istnieją również schorzenia, dla których nie opracowano skutecznej terapii przyczynowej.
- 2) Leczenie chorób przyspieszających spadek GFR.
 - a. Leczenie nadciśnienia tętniczego – podstawa terapii nefroprotektoryjnej. Wysokie ciśnienie tętnicze przyspiesza progresję przewlekłej choroby nerek niezależnie od typu nefropatii. Natychmiast po rozpoznaniu nadciśnienia wdraża się leczenie farmakologiczne i zaleca modyfikację trybu życia. Celem leczenia jest zmniejszenie ciśnienia tętniczego do $<130/80$ mm Hg, a w grupie chorych z białkomoczem $> 1\text{g}/24\text{h}$ do $<125/75$ mm Hg. Lekami pierwszego wyboru są leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron, opóźniające uszkodzenie nerek znacznie skuteczniej niż leki hipotensyjne o innym mechanizmie działania.
 - b. Kontrola glikemii u chorych z cukrzycą – choremu z PChN i HbA1c $>7\%$ należy podawać insulinę, najlepiej krótkodziałającą, przed każdym posiłkiem, unikając stanów hipoglikemii. Niezależnie od zastosowanego leczenia obowiązują kryteria wyrównania zaburzeń gospodarki węglowodanowej.
 - c. Leczenie niedokrwistości – zgodnie z zaleceniami międzynarodowymi czynniki stymulujące erytropozę powinno stosować się u wszystkich chorych z PChN, u których stężenie hemoglobiny utrzymuje się < 11 g/dl (docelowo 11-12 g/dl).
- 3) Zwalczanie czynników ryzyka:
 - a. Otyłość – chorym z PChN zaleca się normalizację masy ciała (BMI <25);
 - b. Palenie tytoniu;
- 4) Spowalnianie progresji przewlekłej choroby nerek
 - a. Sartany i inhibitory ACE (Inhibitory konwertazy angiotensyny) – leki hamujące układ RAA odgrywają największą rolę w terapii chorych z PChN. Opóźniają uszkodzenie nerek znacznie efektywniej niż inne leki hipotensyjne, ograniczając niekorzystne działanie peptydów angiotensynowych i aldosteronu (m.in. działanie mitogenne, prozapalne i profibrotyczne) oraz wpływając na hemodynamikę wewnątrznerkową (obniżają ciśnienie wewnątrzskłębuszkowe). Skuteczność inhibitorów ACE i sartanów wykazano u chorych z cukrzycową chorobą nerek i z innymi neuropatiami. Leki te opóźniają utratę resztkowej czynności nerek również u pacjentów hemodializowanych oraz leczonych dializą otrzewnową. Wpływają korzystnie na skuteczność dializy, czas przeżycia dializowanych i jakość życia.
 - b. Modyfikacja stylu życia – zwiększenie aktywności fizycznej, redukcja masy ciała, zaprzestanie palenia tytoniu, zmniejszenie spożycia soli.

- c. Antagoniści wapnia – u pacjentów z przewlekłą choroba nerek zaleca się leki z grupy niedihydropirydynowych antagonistów wapnia (werapamil, diltiazem), ponieważ nie powodują niekorzystnych zmian hemodynamiki nerkowej i wzrostu ciśnienia wewnątrzkręgosłupowego.
- d. Leki hipolipemizujące – leczenie zaburzeń metabolicznych, szczególnie gospodarki lipidowej w PChN odbywa się poprzez podanie statyn, które nie tylko obniżają stężenie cholesterolu ale także wykazują działanie pleiotropowe. Leki te, blokując proces prenylacji białek, hamują migrację i proliferację komórek, ograniczając procesy zapalne oraz stres oksydacyjny, nasilają syntezę tlenu azotu, a także działają przeciwzakrzepowo. Pomimo obiecujących badań pilotażowych nie udowodniono jednak nefroprotektoryjnego potencjału tej grupy leków. Nie ma więc wskazań do rutynowego stosowania statyn u wszystkich chorych z PChN.

Przebieg naturalny i rokowanie

Postęp PChN jest zazwyczaj stały u indywidualnego chorego i można go podzielić na 5 stadiów zaawansowania (patrz Obraz kliniczny). 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 zaostrenie niewydolności nerek oraz wdrożenia postępowania mającego na celu zwolnienie postępu PChN. Chorzy z PChN umierają głównie z powodu powikłań sercowo-naczyniowych i zakażeń. Spośród chorych leczonych przewlekłe dializami rocznie umiera 10-15%. Właściwe leczenie PChN może zmniejszyć o ponad 50% liczbę chorych wymagających leczenia nerkozastępczego.

Źródło: raport AOTMiT-OT-4351-28/2015, Interna Szczeklika 2018, Król 2008, Renke 2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dotyczących liczebności populacji wnioskowanej. Do dnia zakończenia prac nad analizą uzyskano odpowiedzi od trzech ekspertów. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Źródło
Prof. dr hab. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Chorobowość PChN stopnia 3-5 wg badania NATPOL (wzór PChN-EPI) stanowi 8,4%	<i>Nie znam dokładnych danych, dostępne są tylko dane chorych rozpoczynających leczenie nerkozastępcze.</i>	10%	<i>Zdrojewski et. al. Nephrology Dialysis and Transplantation 2011;31:433-9. Bruck K. et. al. J. Am. Soc. Nephrol. 2016;27:2135-47.</i>
Prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Chorobowość PChN stopnia 3-5 wg badania NATPOL (wzór PChN-EPI) stanowi 8,4%	<i>Leczenie nerkozastępcze hemodializą i dializą otrzewnową rozpoczęło w całym 2017 r. 6550 pacjentów, co stanowi 170,5 pacjentów/mln mieszkańców, byli to chorzy w 5 stadium PChN. Nie wszyscy chorzy z 5 stadium wchodzi w program leczenia dializami lub są przeszczepiani wyprzedzająco.</i>	10% ze stadium 4 i 5	<i>Zdrojewski et. al. Nephrol. Dial. and Transplantat 2011;31:433-9. Bruck K. et. al. J. Am. Soc. Nephrol. 2016;27:2135-47. Dębska-Ślizień A, et. al. Aktualny stan leczenia nerkozastępczego w Polsce 2017 r. NEFRol. DIAL. Pol.2018;22:133-40.</i>
Prof. dr hab. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska Kierownik Kliniki Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych UCKWUM w Warszawie	<i>Liczba ta nie jest w Polsce określona.</i>	<i>Liczba ta nie jest w Polsce określona</i>	<i>Nie wiem co przewidywali autorzy – jestem przeciwna refundacji.</i>	<i>Opinia własna.</i>

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN),
- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego (PTŻK).

Dodatkowo korzystano z wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.09.2019 r. W opracowaniu uwzględniono wytyczne opublikowane po 2011 roku. Opis rekomendacji ograniczono do postępowania klinicznego w przypadku pacjentów z PChN z przeciwwskazaniem (brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego. Fragmenty odnoszące się do diety z ograniczoną podażą białka wyróżniono podkreśleniem.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono: stanowisko polskiego Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii z 2011 roku oraz 4 rekomendacje zagraniczne, w tym United Kingdom Renal Association (UKRA) z 2019 roku, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2015 roku, Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) z 2012 roku wraz z opinią Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of United States (KDOQI) z 2014 roku oraz stanowisko ekspertów zagranicznych z 2012 roku.

Stosowanie diety bardzo niskobiałkowej w połączeniu z suplementacją ketoanalogów aminokwasów (Ketosteril) jest zalecane u pacjentów z PChN stopnia od 3 do 5 przez Zespół Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie nefrologii (zalecenia z 2011 r.) oraz ekspertów międzynarodowych (zalecenia z 2012 r.). Ilość białka w diecie podczas stosowania leku Ketosteril może wynosić 0,4–0,6 g/ kg nmc./ dobę wg stanowiska polskiego Konsultanta Krajowego i 0,3 / 0,4 do 0,6 g /kg nmc./ dobę wg zaleceń międzynarodowych ekspertów. W stanowisku zagranicznych ekspertów podkreślono istotność regularnego poradnictwa dietetycznego oraz współpracy nefrologów / lekarzy i dietetyków.

W pozostałych, nowszych zaleceniach nie odniesiono się do możliwości stosowania leku Ketosteril w terapii PChN. Wytyczne UKRA z 2019 r. w terapii PChN zalecają wprowadzenie diety, w której zawartość białka wyniesie 0,8-1,0 g / kg idealnej masy ciała / dobę dla pacjentów w stadium 4.-5. niedializowanych. Ponadto w wytycznych podkreślono, że nie istnieją wystarczające dowody, aby rutynowo zalecać dietę niskobiałkową dla osób z postępującą chorobą nerek. Podobnie wytyczne NICE z 2015 r. oraz KDIGO 2012/ KDOQI 2014 odnoszą się wyłącznie do wprowadzenia diety obniżającej ilość białka. W wytycznych NICE 2015 wskazano, że nie należy proponować diety niskobiałkowej (podaż białka poniżej 0,6-0,8 g/kg mc/dzień) osobom chorym na PChN, natomiast w wytycznych KDIGO 2012/ KDOQI 2014 wskazano, że zaleca się obniżenie podaży białka do 0,8 g/kg mc/dzień u dorosłych z GFR <30 ml/min/1,73 m² (GFR kategoria G4-G5), przy właściwej edukacji pacjenta.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
Zespół Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii (ZKKMDN), 2011	<p><u>Wytyczne dotyczą stosowania ketoanalogów aminokwasów i roztworu aminokwasów w leczeniu niedożywienia i zapobieganiu mu u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ze względu na ryzyko niedożywienia oraz obecne zaburzenia metaboliczne u pacjentów z PChN (stadia 3.–5.) oraz pacjentów z przewlekłą chorobą nerki przeszczepionej (stadia 3.–5.) w postaci niedoboru egzogennych aminokwasów oraz aminokwasów o rozgałęzionym łańcuchu zaleca się stosowanie diety

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>niskobiałkowej wraz z ketoanalogami aminokwasów lub aminokwasami. W warunkach polskich – Ketosteril;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparat zawierający ketoanalogi aminokwasów (Ketosteril) dołącza się do leczenia pacjentów z PChN po wykazaniu (na podstawie oznaczenia nPCR [g/kg/d]; normalized protein catabolic rate = nPNA normalized protein equivalent of nitrogen appearance), że pacjent przestrzega diety o zawartości białka 0,4–0,6 g/kg nmc./dobę; • Typowa dawka początkowa leku to 100 mg/kg nmc./dobę, czyli 1 tabl./6 kg nmc./dobę w 3 dawkach podzielonych. Nie zaleca się podawania więcej niż 24 tabl./dobę. Lek należy przyjmować codziennie, w czasie każdego z trzech głównych posiłków; • Konieczne jest w trakcie terapii comiesięczne monitorowanie czynności nerek oraz stężeń wapnia i fosforu w osoczu; • Stan odżywienia w czasie stosowania diety niskobiałkowej powinno się kontrolować co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co 3 miesiące. Powinno obejmować: — oznaczenie nPNA (nPCR), ocenę diety, oznaczenie albuminy, CRP (ew. prealbuminy); • Leczenie ketodietą należy zakończyć, jeżeli pacjent nie utrzymuje diety z ograniczeniem białka 0,4–0,6 g/kg/dobę, co można stwierdzić nie wcześniej niż po 3 miesiącach terapii. Leczenie należy również przerwać po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego. <p><i>Konflikty interesów: brak danych</i> <i>Poziomy dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>United Kingdom Renal Association (UKRA), 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą zapobiegania niedożywieniu u osób dorosłych cierpiących na przewlekłą chorobę nerek.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugerujemy, aby stężenie wodorowęglanów w żyłach było utrzymywane w normalnym zakresie (2C); • <u>Zalecenia dotyczące dziennego spożycia białka:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>0,8-1,0 g / kg idealnej masy ciała / dobę dla pacjentów z PChN w stadium 4-5. niedializowanych (1C);</u> ○ wspomagane przez odpowiednie spożycie energii (1C); ○ <u>nie uważamy, że istnieją wystarczające dowody, aby rutynowo zalecać dietę niskobiałkową dla osób z postępującą chorobą nerek (1C).</u> • Podaż energetyczna: zalecane jest spożycie energii w wysokości 30-40 kcal/kg idealnej masy ciała/dzień dla wszystkich pacjentów w zależności od wieku i aktywności fizycznej (2C); • Zalecamy, aby inne makroelementy były uzupełniane tylko wtedy, gdy występują objawy zgodne z niedoborem i dowody biochemiczne niedoboru. (1C) <p><i>Konflikty interesów: deklaracje o konflikcie interesów zostały wypełnione przez autorów.</i> <i>Poziomy dowodów:</i> 1 – silna rekomendacja dotycząca stosowania (lub nie stosowania) danego zalecenia, gdzie korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko (lub odwrotnie) w przypadku większości, jeśli nie wszystkich pacjentów; 2 – słabsza rekomendacja, w przypadku której ryzyko i korzyści są bardziej zrównoważone lub niepewne.</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> A – dowody wysokiej jakości, które pochodzą ze spójnych wyników dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych lub jednoznacznych dowodów innego rodzaju (takich jak dobrze przeprowadzone badania obserwacyjne o bardzo wyraźnych wynikach); B – dowody o umiarkowanej jakości z randomizowanych badań, w których występują poważne wady w zakresie zachowania spójności, bezpośredniości wyników, precyzji oszacowań lub błędy systematyczne lub niektóre kombinacje tych ograniczeń; C – dowody niskiej jakości z badań obserwacyjnych lub z badań kontrolowanych z kilkoma bardzo poważnymi ograniczeniami; D – serie przypadków i opinie ekspertów.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przewlekłej chorobie nerek u osób dorosłych. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące porad dietetycznych. W wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania ketoanalogów aminokwasów.</p> <p>Interwencje dietetyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaoferować (offer) porady dietetyczne na temat spożycia potasu, fosforanów, kalorii i soli odpowiednich do ciężkości PChN; • W przypadku uzgodnienia interwencji żywieniowej, powinna ona zawierać kontekst edukacyjny, szczegółową ocenę diety oraz nadzór nad pacjentem, aby zapobiec niedożywieniu; • <u>Nie należy proponować (offer) diety niskobiałkowej (podaż białka poniżej 0,6-0,8 g/kg mc/dzień) osobom chorym na PChN.</u> <p><i>Konflikty interesów: brak danych</i> <i>Poziomy dowodów i siła rekomendacji:</i></p> <p><i>Must/must not Istnieje prawny obowiązek/zakaz zastosowania danej interwencji lub postępowanie wbrew rekomendacji niesie ze sobą skutki niezwykle poważne lub zagrażające życiu</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Offer/refer/advise</i> Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażen (np. do not offer) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.</p> <p><i>Consider</i> Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.</p>
<p>Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO), 2012</p> <p>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of United States (KDOQI), 2014 (świat)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przewlekłej chorobie nerek. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące porad dietetycznych.</p> <p>Zapotrzebowanie na białko</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się obniżenie podaży białka do 0,8 g/kg mc/dzień u dorosłych z (2C) lub bez (2B) cukrzycy z GFR <30 ml/min/1,73 m² (GFR kategoria G4-G5), przy właściwej edukacji pacjenta; Zaleca się un kanie wysokiej podaży białka (>1,3 g/kg m.c./dzień) u dorosłych z PChN, u których występuje ryzyko progresji choroby (2C); <p>Zapotrzebowanie na sól</p> <ul style="list-style-type: none"> Rekomendujemy obniżenie podaży soli do < 90 mmol/dzień (<2 g/dzień) sodu u dorosłych (co odpowiada <5 g chlorku sodu), chyba że istnieją przeciwwskazania (1C); <p>Dodatkowe porady dietetyczne</p> <p>Rekomendujemy, aby chorzy na PChN otrzymywali porady dietetyczne i informacje w ramach programu edukacyjnego dostosowanego do ciężkości PChN oraz potrzeby kontroli w zakresie spożycia soli, fosforanów, potasu i białka, o ile jest to u nich wskazane (1B).</p> <p><i>Konflikty interesów: brak konfliktu interesów</i></p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</i></p> <p>1 – rekomendacja;</p> <p>2 – sugestia;</p> <p>A – pewność, że rzeczywisty efekt jest bliski względem efektu estymowanego;</p> <p>B – rzeczywisty efekt jest bliski względem efektu estymowanego, ale istnieje prawdopodobieństwo zasadniczej różnicy;</p> <p>C - rzeczywisty efekt może się zasadniczo różnić od efektu estymowanego;</p> <p>D – efekt estymowany jest wysoce niepewny i często może być niezgodny z rzeczywistością</p>
<p>Konsensus ekspertów, 2012 (świat)</p>	<p>Wytyczne dotyczą terapii ketoaminokwasami w okresie przeddializacyjnym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek</p> <p><u>Dietę o ograniczonej ilości białka suplementowaną ketoaminokwasami należy uznać za jeden z głównych elementów programu opieki nad pacjentami z przewlekłą chorobą nerek.</u></p> <p>Elementy diety o ograniczonej ilości białka suplementowanej ketoaminokwasami:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0,3 / 0,4 do 0,6 g białka/kg masy ciała/ dobę w zależności od stadium PChN (3 do 5); Suplementacja ketoaminokwasami (Ketosteril), dawka 1 tabletki/ 5 kg masy ciała/ dzień (0,1 g/ kg masy ciała/ dobę); Energia: 30 do 35 kcal/ kg masy ciała/ dobę; Fosforany: 5 do 7 mg/ kg masy ciała/ dobę (< 800 mg/ dobę); Sód: < 2 g/ dobę; Witaminy i pierwiastki śladowe (np.: żelazo). <p>Kluczowe aspekty dotyczące skuteczności diety o ograniczonej ilości białka suplementowanej ketoaminokwasami:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjentów należy odpowiednio dobrać pod względem motywacji i zdolności do przestrzegania diety ubogiej w białka. W przypadku wzrostu poziomu kreatyniny w surowicy należy wprowadzić ograniczenie białka. Spożycie białka należy zmniejszać stopniowo, do osiągnięcia zalecanych poziomów. Potrzebne są narzędzia wspierające i edukacyjne w celu zwiększenia przestrzegania zaleceń przez pacjentów np: szkolenia, przepisy kulinarne, dietetyczny program komputerowy. Regularne poradnictwo dietetyczne ma ogromne znaczenie: w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu (bardzo) niskobiałkowej diety uzupełnianej ketoaminokwasami (np. Ketosteril) badania kontrolne i dokumentacja spożycia białka oparta na 24-godzinnym wydalaniu mocznika powinny być sporządzane co miesiąc. Następnie odstępy między badaniami kontrolnymi mogą wynosić od 2 do 3 miesięcy. Dietetycy i ich praca są kluczową częścią tej interwencji żywieniowej - nefrologzy / lekarzy i dietetycy powinni działać jak wysoce zmotywowany zespół.

Skróty: PChN – przewlekła choroba nerek, CRP – białko C-reaktywne, GFR – (ang. glomerular filtration rate) współczynnik filtracji kłębuszkowej

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W tabeli poniżej zestawiono otrzymane opinie ekspertów na temat dostępnych technologii medycznych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska Kierownik Kliniki Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych UCKWUM w Warszawie
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<i>(...) nie stosuje się innych technologii podobnych do ketoanalogów w PChN. U pacjentów (...) pod kontrolą nefrologa obok leczenia przyczynowego PChN stosuje się kompleksowe postępowanie nefroprotektoryjne mające na celu spowolnienie progresji: dieta z ograniczeniem białka 0,6-0,8 g/kg m.c., kontrola ciśnienia tętniczego, blokada RAA, leczenie zaburzeń metabolicznych, zapobieganie ostremu uszkodzeniu nerek, leczenie niedokrwistości, aktywność fizyczna.</i>	<i>(...) nie stosuje się innych technologii. (...) obok leczenia przyczynowego PChN stosuje się tzw. postępowanie nefroprotektoryjne na które składa się: leczenie zaburzeń wapniowo-fosforanowych, leczenie niedokrwistości, leczenie nadciśnienia tętniczego, na wczesnych etapach PChN stosowanie leków blokujących system RAA, zdrowy tryb życia (unikanie alkoholu i palenia tytoniu), unikanie leków nefrotoksycznych, dostosowywanie dawek leków do eGFR. Zalecenia dietetyczne: zaleca się dietę o zawartości białka nie większej niż 0,8-1,0 g/kg/d, a wraz ze spadkiem eGFR < 25 ml/min rekomendowana jest dieta niskobiałkowa zawierająca 0,6 g białka /kg/d.</i>	Poradnictwo dietetyczne.
Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją	Kompleksowe postępowania nefroprotektoryjne powinny być wdrożone u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem PChN. Refundacja leku Ketosteril nie wpłynie na częstość stosowania powyższego postępowania.	U chorych wdraża się postępowanie nefroprotektoryjne. Nowa technologia nie wpłynie na zmianę wskazanych powyżej zaleceń, postępowanie nefroprotektoryjne będzie nadal stosowane u wszystkich chorych objętych opieką nefrologiczną.	-
Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<i>Dieta z ograniczeniem białka do 0,6-0,8 g/kg m.c.</i>	<i>Dieta z ograniczeniem białka.</i>	-
Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<i>Kompleksowe postępowanie nefroprotektoryjne.</i>	<i>Kompleksowe postępowanie nefroprotektoryjne i ograniczenie białka w diecie</i>	-

Ponadto w tabelach poniżej zebrano opinie ekspertów na temat problemów z aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi i możliwymi rozwiązaniami poprawiającymi sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu (Tabela 11) oraz opinie na temat korzyści i możliwych nadużyć wynikających z refundacji wnioskowanej interwencji (Tabela 12).

Tabela 11. Opinie ekspertów na temat problemów związanych z aktualnie dostępnymi opcjami leczenia oraz rozwiązaniami, które mogą poprawić sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu

Ekspert	Prof. dr hab. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska Kierownik Kliniki Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych UCKWUM w Warszawie
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Niska wykrywalność PChN we wczesnych stadiach (1, 2, 3a), długie kolejki w poradniach nefrologicznych, konieczność interdyscyplinarnej opieki (utrudniony dostęp do innych specjalistów: kardiolog, diabetolog), brak dietetyków w poradniach nefrologicznych, brak osób w poradniach nefrologicznych zajmujących się edukacją pacjentów.	Utrudnione jest obejmowanie chorych wspomnianym powyżej leczeniem nefroprotektynym z powodu: 1) braku dietetyków w większości poradni nefrologicznych, 2) braku osób zajmujących się edukacją pacjentów w większości poradni, 3) długi czas oczekiwania na wizytę w poradniach nefrologicznych, 4) rozczłonkowana opieka medyczna czyli brak koordynacji zaleceń wydawanych przez różnorodnych specjalistów, 5) utrudniony dostęp do innych specjalistów tj. kardiolog, diabetolog, 6) część chorych ma nierozpoznaną PChN.	Brak miejsc w poradniach nefrologicznych, brak dietetyków i poradni przeddializacyjnych.
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia poprawiające sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu	Wprowadzenie opieki koordynowanej nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek – propozycja Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii.	Wprowadzenie opieki skoordynowanej ułatwiłoby dostęp pacjenta do dietetyka i osób zajmujących się edukacją.	Poprawa w w/w zakresie.

Tabela 12. Opinie ekspertów na temat korzyści i możliwych nadużyć wynikających z refundacji wnioskowanej interwencji

Ekspert	Prof. dr hab. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska Kierownik Kliniki Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych UCKWUM w Warszawie
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Brak dietetyków w poradniach nefrologicznych. Niedobór lekarzy nefrologów w poradniach nefrologicznych, wizyta pacjenta objętego programem będzie znacznie dłuższa. Prowadzenie programu SMPT jest czasochłonne, brak wsparcia sekretarek medycznych. Nawet w ściśle wyselokcjonowanych grupach tylko 40-50% pacjentów jest w stanie dostosować się do zaleceń dietetycznych. Spożycie przez pacjenta dodatkowo 12-24 tabletek na dobę nie rokuje dostosowania się do zaleceń lekarskich, pacjenci ci i tak spożywają kilkanaście tabletek na dobę innych leków.	Ze strony chorego - brak przestrzegania zalecanej dawki leków, oraz zaleceń ograniczenia białka w diecie, Ze strony systemu: 1) konieczność prowadzenia edukacji, która wyjaśniłaby choremu znaczenie dostosowywania się do zaleceń, 2) konieczność zatrudnienia dietetyka, który oceniłby chorego przed i w trakcie leczenia oraz wydawałby i kontrolował dostosowywanie się do ograniczeń dietetycznych, 3) znacznie dłuższa wizyta w poradni – konieczność zatrudnienia sekretarek medycznych (program SMPT).	Istotne ryzyko niedożywienia, a nawet zwiększenia śmiertelności chorych.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją	Nie przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów (bardzo restrykcyjna dieta 0,3 białka/kg m.c.) i dodatkowe regularne przyjmowanie co najmniej od 12 tabletek do 24 tabletek suplementu.	1) nieprzyjmowanie zalecanych dawek leku, 2) niedostosowywanie się do restrykcji dietetycznych.	W świetle obecnej wiedzy program byłby w mojej opinii rodzajem kosztownego eksperymentu medycznego.

Ekspert	Prof. dr hab. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska Kierownik Kliniki Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych UCKWUM w Warszawie
Subpopulacje, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Pacjenci młodszy, bez istniejących współchorobowości, pracujący zawodowo, zmotywowani do odroczenia leczenia nerkozastępczego, zdyscyplinowani w samoleczeniu i samokontroli.</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1) osoby oczekujące na wyprzedające przeszczepienie nerki, u których zastosowanie programu lekowego może pozwolić na przedłużenie czasu leczenia zachowawczego zanim znajdzie się dawca nerki, 2) osoby pracujące, które nie chcą przerwać pracy jak najdłużej, 3) generalnie chorzy z motywacją do przyjmowania wielu tabletek i stosowania diety, aby zachować dotychczasowy tryb życia; chorzy potrafiący się kontrolować, rozumiejący znaczenie przestrzegania zaleceń, 4) ludzie starsi, zmotywowani, ze wsparciem rodziny chcący uniknąć leczenia dializami, mogą pozostać na etapie leczenia zachowawczego do końca życia stosując się do zaleceń i przyjmując ketoanalogi pod ścisłą kontrolą diety. 	<i>Tak niewielka grupa chorych ze wskazaniami do planowego rozpoczęcia dializoterapii, którzy wybiorą po odpowiedniej edukacji zachowawczy sposób leczenia.</i>
Subpopulacje, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Ludzie starsi ze współchorobowością, zaburzeniami poznawczymi, z zespołem kruchości, z trudnością logistyczną dotarcia do nefrologa raz w miesiącu, ze złą sytuacją socjoekonomiczną (odrębna dieta w budżecie domowym).</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1) ludzie starsi bez wsparcia rodziny, obciążeni innymi chorobami, zniedołężniali, demencyjni, 2) pacjenci, którzy nie mogą sobie pozwolić na inną dietę niż reszta rodziny, 3) pacjenci nieprzestrzegający zaleceń, nie przyjeżdżający na wizyty, 4) pacjenci bez motywacji. 	Pozostali pacjenci niż wymienieni powyżej.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. w Polsce nie ma refundowanych produktów leczniczych oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które mogłyby być stosowane w celu spowolnienia progresji przewlekłej choroby nerek.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał dietę niskobiałkową o podaży białka nie większej niż 0,8 g/kg m.c./dobę. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 13. Zestawienie komparatora wybranego przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Komparator dla populacji z PChN w stadium 3-5 – dieta niskobiałkowa o podaży białka nie większej niż 0,8 g/kg m.c./dobę.</p> <p>Komparator dla populacji z PChN w stadium 4-5 – dieta niskobiałkowa o podaży białka równej 0,6 g/kg/dzień.</p>	<p>Na podstawie polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych oraz rekomendacji HAS można wnioskować, iż zmniejszenie spożycia białka poniżej 0,6 g/kg/dobę wymaga dodatku niezbędnych aminokwasów. Wartość tą należy uznać za najniższą podaż białka, którą można stosować jeszcze bez wdrożenia terapii ketoanalogami aminokwasów.</p> <p>W związku z powyższym, za najbardziej odpowiedni komparator dla wnioskowanej interwencji w zdefiniowanej populacji docelowej (pierwotnie zdefiniowana populacja w 4. i 5. stadium zaawansowania PChN), stanowiący aktualną praktykę kliniczną, uznano dietę niskobiałkową o podaży białka równej 0,6 g/kg/dzień.</p> <p>Z uwagi na zmiany w opisie programu lekowego po konsultacji z ekspertami klinicznymi niezbędne było również redefiniowanie komparatora, który ze względu na poszerzenie populacji docelowej o chorych w 3. stadium zaawansowania PChN. Przy tak definiowanej populacji i opisie programu (konieczność stosowania przed włączeniem do programu diety o podaży białka nie przekraczającej 0,8 g/kg m.c./dobę) jako komparator należy uznać dietę niskobiałkową o podaży białka nie większej niż 0,8 g/kg m.c./dobę</p>	<p>Wybór diety niskobiałkowej jako komparatora zdaniem analityków Agencji należy uznać za zasadny. Zgodnie z opiniami ekspertów oraz wytycznymi klinicznymi nie zaleca się stosowania u pacjentów z PChN diety o podaży białka niższej niż 0,6 g białka/ kg m.c./dobę. Tym samym wybrany komparator jest zgodny z opiniami ekspertów oraz rekomendacjami klinicznymi.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Ketosteril w skojarzeniu z dietą bardzo niskobiałkową, VLPD (ang. very low protein diet) w porównaniu z dietą niskobiałkową LPD (ang. low protein diet) w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN), u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy efektywności klinicznej oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w 3., 4. lub 5. stadium, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek i których nie kieruje się jeszcze na leczenie nerkozastępcze, RRT (ang. renal replacement therapy), przestrzegający ubogobiałkowej diety przez ≥ 3 miesiące (spżycie białka nie wyższe niż 0,8 g/kg m.c./dobę).	Niezgodna z kryteriami włączenia np. ostra choroba nerek, istotne choroby towarzyszące: cukrzyca, niewydolność serca, aktywna choroba wątroby, choroba układu trawienia z upośledzonym wchłanianiem, choroby zapalne lub przyjmowanie leków przeciwzapalnych).	W ChPL Ketosteril zawarto, iż lek ten jest stosowany zwykle u pacjentów z filtracją kłębuszkową (eGFR) < 25 ml/min. Zgodnie ze stopniami PChN wg KDIGO 2012, 4. stadium PChN obejmuje pacjentów, u których eGFR wynosi < 30 ml/min. W przesłanych, przez wnioskodawcę analizach, zaktualizowanych o nowe kryteria włączenia do programu lekowego, populacja docelowa obejmuje również pacjentów w 3. stadium PChN, u których eGFR wynosi < 60 ml/min. W związku z powyższym wnioskowana populacja tj. pacjenci z PChN w 3., 4. oraz 5. stadium PChN jest szersza od populacji wskazanej w ChPL Ketosteril.
Interwencja	Ketosteril (preparat ketoanalogów i hydroksyanalogów oraz L-aminokwasów) w postaci tabletek powlekanych stosowanych doustnie od 4 do 8 tabl. trzy razy na dobę w czasie posiłków (12-24 tabl. po 630 mg każda). Komentarz: Stosowany w zapobieganiu i leczeniu PChN, w połączeniu z ograniczonym spżyciem białka w pożywieniu w ilości maksymalnie 0,4 g/kg m.c./dobę, przy czym dopuszczalne są odchylenia od tej wartości, jednak nie większe niż do poziomu 0,6 g/kg m.c./dobę.*	Inna niż wymieniona (np. preparat ketoanalogów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym).	Dawkowanie zgodne z ChPL Ketosteril oraz z zapisami programu lekowego. Ograniczenie spżycia białka w diecie jest zgodne z zapisami programu lekowego.
Komparatory	Dieta o ograniczonym spżyciu białka w pożywieniu w ilości maksymalnie 0,8 g/kg m.c./dobę.	Niezgodny z założonym.	Komparator jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> jakość życia związana z chorobą, progresja PChN, 	Niezgodne z założonymi np. dotyczące farmakokinetyki lub farmakodynamiki.	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> ocena funkcji nerek, ocena ciśnienia krwi i stosowanie leków hipotensyjnych, suplementacja. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> ocena stanu odżywienia, parametry antropometryczne, parametry biochemiczne, częstość występowania zgonów, zdarzenia niepożądane. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa). Badania, w których przeprowadzono wstępną ocenę stosowania się do diety o obniżonej podaży białka przed zastosowaniem VLPD+Ketosteril. Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. 	Przeglądy, opracowania przeglądowe, opisy przypadków, badania jednoramienne, badania z udziałem mniej niż 10 chorych w grupie.	Wnioskodawca wskazuje, w ramach ograniczeń, że nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na odniesienie uzyskanych wyników z badań eksperymentalnych do praktyki klinicznej
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> publikacje pełnotekstowe, publikacje w języku angielskim i polskim. 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście, publikacje w językach innych niż polski lub angielski. 	Wnioskodawca w ramach uzupełniającej oceny bezpieczeństwa w AKL zaznaczył, iż korzystał również z okresowego raportu o bezpieczeństwie PSUR dla produktu leczniczego Ketosteril.

*w AKL wnioskodawcy oraz w kryteriach programu lekowego wskazano, iż dozwolone są odchylenia „nie większe niż powyżej poziomu 0,6 g/kg m.c.” - jednak najprawdopodobniej jest to błąd językowy, prawidłowo powinno być „nie większe niż do poziomu 0,6 g/kg m.c” z tego względu analitycy Agencji zastosowali prawidłową wersję zapisu;

Skróty: AKL – analiza kliniczna, ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, LPD – (ang. low protein diet) dieta niskobiałkowa, PChN – przewlekła choroba nerek, PSUR – (ang. Periodic Safety Update Report) okresowy raport o bezpieczeństwie, RRT – (ang. renal replacement therapy) terapia nerkozastępcza, VLP – (ang. very low protein diet) dieta bardzo niskobiałkowa

Wnioskodawca przeprowadził również wyszukiwanie opublikowanych przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Jako typ badań wskazano opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, dokonano przeszukania baz: Medline (przez PubMed), Embase i Cochrane Library. Jako pierwszą datę wyszukiwania podano 1 października 2018 r. Wyszukiwanie zostało zaktualizowane 4 lipca 2019 r.

Ponadto wnioskodawca przeszukał serwisy internetowe: Center for Reviews and Dissemination, National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register. Dodatkowo wnioskodawca przeszukał publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA, ADRReports, FDA oraz URPLWMIpB.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). W procesie identyfikacji opracowań nie pominięto żadnej z istotnych baz danych.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli dwa przeglądy systematyczne, które zostały opublikowane po złożeniu wniosku przez wnioskodawcę: Li 2019 oraz Rhee 2018, w których przedstawiono dane nt. skuteczności stosowania ketoanalogów aminokwasów w skojarzeniu z dietą bardzo niskobiałkową (lub niskobiałkową). Wyniki ww. publikacji zostały zaprezentowane w rozdziale 4.3.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 3 przeglądy systematyczne, do których włączono badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Ketosteril w połączeniu z dietą bardzo nisko białkową w leczeniu pacjentów z przewlekłą chorobą nerek: Fouque 2009, Hahn 2018 oraz Jiang 2016. Przegląd Hahn 2018 jest aktualizacją przeglądu Fouque 2009, dlatego zdaniem analityków Agencji zasadnym byłoby włączenie do analizy jedynie przeglądu systematycznego Hahn 2018.

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych wnioskodawca zidentyfikował i włączył do analizy cztery randomizowane badania kliniczne: Feiten 2005, Mircescu 2007, Garneata 2016 oraz Milovanova 2018, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii produktem Ketosteril w połączeniu z dietą bardzo niskobiałkową (VLPD, w badaniach Feiten 2005, Mircescu 2007, Garneata 2016) lub z dietą niskobiałkową (LPD, w badaniu Milovanova 2018) w porównaniu z dietą niskobiałkową. Badanie Mircescu 2007 jest badaniem pilotażowym badania Garneata 2016.

Badania Feiten 2005, Mircescu 2007, Garneata 2016 obejmują dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w 4. oraz 5. stopniu zaawansowania (według kryteriów KDIGO 2012). Badanie Milovanova 2018 dotyczy dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek będących w stadium 3b. lub 4. PChN. We wszystkich włączonych do analizy badaniach przeprowadzono fazę przedwstępną (ang. run-in-period), w której pacjenci oceniani byli pod względem stosowania się do zaleceń lekarza w związku z utrzymaniem diety (nisko/bardzo nisko białkowej).

We wszystkich 4 próbach klinicznych dawkowanie preparatu Ketosteril było takie same tj. 1 tabletki/5 kg m.c./dobę co w przeliczeniu na zawartość tabletki wynosi 0,125 g/kg m.c./dobę i jest zgodne z dawkowaniem opisanym w ChPL Ketosteril.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano skrótową charakterystykę 4 badań tj. Feiten 2005, Mircescu 2007, Garneata 2016 i Milovanova 2018 włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

Tabela 15. Skrótowa charakterystyka 4 głównych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu Ketosteril włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Feiten 2005 <u>Źródło finansowania:</u> CAPES, Oswaldo Ramos Foundation I Fresenius Kabi, Ltda.	<u>Typ badania:</u> jednośrodkowe, otwarte badanie randomizowane, pacjentów randomizowano do grup w stosunku 1:1. <u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i> <u>Interwencja (grupa 1):</u> Ketosteril w dawce: 1 tabletki na 5 kg idealnej m.c./dobę, podzielonej na 3 dawki przyjmowane w trakcie posiłku w połączeniu z wegetariańską dietą bardzo niskobiałkową (ang. very low protein diet, VLPD) (0,3 g białka/kg idealnej m.c./dobę). <u>Kontrola (grupa 2):</u> Dieta niskobiałkowa (LPD, ang. low protein diet), - 0,6 białka/kg idealnej m.c., z czego 50% to wysokowartościowe białko. <u>Dodatkowe leki:</u> Chorzy mogli stosować witaminy z grupy B, diuretyki, leki	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek; klirens kreatyniny ≤ 25 ml/min/1,73 m²; <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> choroby metaboliczne (kataboliczne) cukrzyca, choroby autoimmunologiczne, nadciśnienie złośliwe. <u>Liczba pacjentów – populacja ITT:</u> Grupa 1: 12; Grupa 2: 12; <u>Średnia wieku pacjentów, (SD):</u> Grupa 1: 49,7 (11,3); Grupa 2: 43,9 (16,3); <u>Pacjenci utraceni z badania:</u> Brak informacji;	<u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie*:</u> <ul style="list-style-type: none"> ocena funkcji nerek na podstawie wartości eGFR, suplementacja żelaza i wapnia, w ramach oceny bezpieczeństwa oceniano: wskaźnik masy ciała (BMI), grubość fałdu skórno-mięśniowego nad trójgłowym ramieniem (TSF), obwód środkowej części ramienia (MAMC), masę tkanki tłuszczowej, beztłuszczową masę ciała, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy, stężenie glukozy w surowicy, równowagę kwasowo-zasadową, stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>hipotensyjne, w tym inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), węglan wapnia i leki wiążące fosforany.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> łącznie 5 miesięcy – co najmniej 1 miesiąc, w czasie którego wszyscy chorzy stosowali dietę niskobiałkową (ang. low protein diet, LPD), a następnie 4 miesiące leczenia po randomizacji.</p> <p><u>Metoda analizy wyników:</u> Analiza ITT (ang. intention to treat) dla części punktów końcowych.</p>		<p>stężenie fosforanów w surowicy oraz w moczu, stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy, stężenie triglicerydów w surowicy, stężenie albumin w surowicy oraz parathormonu (PTH),</p> <ul style="list-style-type: none"> • adherence/compliance oceniono znormalizowanym stosunkiem azotu białkowego (nPNA), spożyciem białka, podażą energii, a także zawartością wapnia i fosforu w diecie.
<p>Mircescu 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane, prowadzone w schemacie otwartym.</p> <p><u>Badanie Mircescu 2007 jest pilotażowym badaniem dla próby Carneata 2016</u></p> <p>Pacjentów randomizowano do grup w stosunku 1:1.</p> <p><u>Hipoteza: superiority</u></p> <p><u>Interwencja (grupa 1):</u> Ketosteril w dawce: 1 tabletkę na 5 kg idealnej m.c./dobę, podzielonej na 3 dawki przyjmowane w trakcie posiłku w połączeniu z wegetariańską dietą VLPD (0,3 g białka/kg idealnej m.c./dobę)</p> <p><u>Kontrola (grupa 2):</u> Konwencjonalna dieta LPD (0,6 białka/kg idealnej m.c., zawierająca wysoko wartościowe białko.</p> <p><u>Dodatkowe leki:</u> Chorzy mogli stosować w razie potrzeby witaminy rozpuszczalne w wodzie, preparat Venofer, leki hipotensyjne, w tym ACEI oraz węglan wapnia.</p> <p><u>Okres obserwacji</u> łącznie 60 tygodni (13,8 miesiąca), w tym 12 tygodni (2,8 miesiąca) fazy początkowej, w której oceniano chorych pod względem kryteriów włączenia.</p> <p><u>Metoda analizy wyników:</u> Analizy odnoszące się do pierwszorzędowych punktów końcowych zostały wykonane dla populacji ITT (ang. intention to treat) oraz PP (ang. per protocol), pozostałe analizy zostały wykonane wyłącznie dla populacji PP.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (eGFR <0,5 ml/s, co odpowiada eGFR <30 ml/min); • stabilna funkcja nerek przez ≥ 12 tygodni przed rozpoczęciem badania (redukcja eGFR ≤ 4 ml/min w ciągu roku); • proteinuria <1 g/g kreatyniny w moczu; • dobry stan odżywienia wg subiektywnej globalnej oceny stanu odżywienia (SGA=A/B oraz stężenie albumin w osoczu 35 g/l [3,5 g/d]); • deklaracja przestrzegania zaleceń dotyczących diety; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (>145/85 Hg); • istotne choroby towarzyszące (cukrzyca, niewydolność serca, aktywna choroba wątroby, choroby układu trawienia z upośledzonym wchłanianiem, choroby zapalne lub przyjmowanie leków przeciwzapalnych); • zaburzenia uniemożliwiające prawidłowe odżywianie (anoreksja, mdłości); • powikłania mocznicowe (zapalenie osierdzia lub polineuropatia); <p><u>Liczba pacjentów – populacja ITT:</u> Grupa 1: 27, Grupa 2: 26, <u>Średnia wieku pacjentów (SD):</u> Grupa 1: 55,0 (12,7); Grupa 2: 53,6 (11,0).</p> <p><u>Pacjenci utraceni z badania:</u> Grupa 1: 1/27 (3,7%), Grupa 2: 7/26 (26,9%). Wszyscy pacjenci utraceni z powodu zaprzestania stosowania terapii.</p>	<p><u>Pierwszorzędowe**:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • produkty przemiany azotu: stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy, • stężenie produktów przemian wapniowo-fosforanowych: stężenie wapnia w surowicy, stężenie fosforanów w surowicy, stężenie produktów wapniowo-fosforanowych, aktywność fosfatazy zasadowej, • równowaga kwasowo-zasadowa: stężenie wodorowęglanów w surowicy, <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoczęcie terapii nerkozastępczej, • ocena funkcji nerek (proteinuria, eGFR, pogorszenie ogólnej funkcji nerek), • ciśnienie krwi (średnie ciśnienie krwi, optymalna kontrola ciśnienia krwi), • potrzeba stosowania leków hipotensyjnych (ACEI)/ blokery receptora dla angiotensyny II (ARB)), • w ramach oceny bezpieczeństwa oceniano: prawidłowy stan odżywiania (A wg SGA), BMI, TSF, MAMC, stężenie limfocytów, stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy, stężenie albumin w surowicy, zdarzenia niepożądane oraz zgony, • stosowanie się do zaleceń terapeutycznych – spożycie białka i podaż energii.
<p>Carneata 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie otrzymano</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednośrodkowe randomizowane badanie kontrolowane, prowadzone w schemacie otwartym.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stadium 	<p><u>Pierwszorzędowy**:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub >50% redukcja początkowego GFR (złożony

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
wsparcia finansowego	<p>Pacjentów randomizowano do grup w stosunku 1:1.</p> <p><u>Hipoteza: superiority</u></p> <p><u>Interwencja (grupa I):</u> Ketosteril w dawce 0,125 g/kg idealnej m.c. w połączeniu z wegetariańską dietą VLPD (0,3 g białka/kg idealnej m.c. i 30 kcal/kg m.c./dobę).</p> <p><u>Kontrola (grupa II):</u> Konwencjonalna dieta LPD (0,6 białka/kg idealnej m.c. i 30 kcal/kg m.c./dobę), zawierająca wysoko wartościowe białko.</p> <p><u>Dodatkowe leki:</u> Chorzy mogli stosować w razie potrzeby witaminy rozpuszczalne w wodzie, witaminę D, żelazo, diuretyki, leki hipotensyjne, w tym ACEI, statyny, fibryny, węglan wapnia, wodorowęglan sodu, stymulatory erytropoezy i leki wiążące fosforany.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 36 miesięcy przed randomizacją:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 33 miesiące fazy początkowej (ang. enrollment), • 3 miesiące fazy przedwstępnej (ang. run-in-period), <p>15 miesięcy po randomizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 miesiące fazy wstępnej (ang. pre-assessment phase), • 12 miesięcy fazy oceniającej (ang. assesment phase). <p><u>Metoda analizy wyników:</u> Analizy odnoszące się do pierwszorzędnego punktu końcowego zostały wykonane dla populacji ITT (ang. intention to treat) oraz PP (ang. per protocol), pozostałe analizy zostały wykonane wyłącznie dla populacji PP.</p>	<p>zaawansowania 4. lub 5. (eGFR <30 ml/min w ciągu roku);</p> <ul style="list-style-type: none"> • stabilna funkcja nerek (redukcja eGFR \leq4 ml/min w ciągu roku, proteinuria <1 g/g kreatyniny w moczu, SGA=A/B, stężenie a bumin w osoczu \geq3,5 g/dl) przez \geq12 tygodni przed rozpoczęciem badania; • deklaracja przestrzegania zaleceń dotyczących diety oraz przyjmowania suplementu diety. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (>145/85 Hg); • istotne choroby towarzyszące (cukrzyca, niewydolność serca, aktywna choroba wątroby, choroby układu trawienia z upośledzonym wchłanianiem, choroby zapalne lub przyjmowanie leków przeciwwzapalnych); • zaburzenia uniemożliwiające prawidłowe odżywianie (anoreksja, mdłości); • powikłania mocznicowe (zapalenie osierdzia lub polineuropatia); <p><u>Liczba pacjentów – populacja ITT:</u> Grupa 1: 104, Grupa 2: 103,</p> <p><u>Mediana wieku pacjentów:</u> Grupa 1: 55,2, Grupa 2: 53,6,</p> <p><u>Pacjenci utraceni z badania:</u> Grupa 1: 3/0104 (2,9%), Grupa 2: 4/103 (3,9%). Wszyscy pacjenci utraceni z powodu nieprzestrzegania diety.</p>	<p>punkt końcowy) – w analizie wnioskodawcy nazwano jako progresja PChN.</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoczęcie terapii RRT, • >50% redukcja początkowego GFR, • ocena funkcji nerek (perroteinuria i eGFR), • ciśnienie krwi (średnie ciśnienie krwi, optymalna kontrola ciśnienia krwi), • potrzeba stosowania leków hipotensyjnych (ogółem ACEI/ARB), • suplementacja wodorowęglanu sodu, • suplementacja witaminy D, • suplementacja wapnia, • w ramach oceny bezpieczeństwa oceniano: prawidłowy stan odżywiania (A wg SGA), BMI, TSF, MAMC, stężenie mocznika w surowicy, stężenie kwasu moczowego w surowicy, równowagę kwasowo-zasadową, stężenie wapnia surowicy, stężenie fosforanów w surowicy, stężenie białka C-reaktywnego (CRP), stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy, stężenie potasu w surowicy, stężenie a bumin w surowicy, zdarzenia niepożądane oraz zgony, • stosowanie się do zaleceń terapeutycznych – spożycie białka i podaż energii.
<p>Milovanova 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Russian Science Foundation (grant naukowy)</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoosódkowe randomizowane badanie kontrolowane, prowadzone w schemacie otwartym. Brak opisu metody randomizacji.</p> <p><u>Hipoteza: superiority</u></p> <p><u>Interwencja (grupa I):</u> Ketosteril w dawce 0,1 g/kg m.c./dobę lub 1 tabletką/5 kg m.c./dobę w połączeniu z konwencjonalną dietą LPD (0,6 g białka/kg m.c., w tym 0,3 g białka roślinnego oraz 0,3 g białka zwierzęcego, z całkowitą zawartością fosforu \leq800 mg/dobę oraz 34-35 kcal/kg m.c./dobę).</p> <p><u>Kontrola (grupa II):</u> Konwencjonalna dieta LPD (0,6 g białka/kg m.c., w tym 0,3 g białka roślinnego oraz 0,3 g białka zwierzęcego, z całkowitą zawartością fosforu \leq800 mg/dobę oraz 34-35 kcal/kg m.c./dobę).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z przewlekłą chorobą nerek w stadium zaawansowania 3b, 4 (wg kryteriów KDIGO 2012); <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie cukrzycy; • wiek <18 r.ż. lub >65 r.ż.; • ciężka przewlekła niewydolność serca (III-IV klasa NYHA); • nawrotowa stabilna klinicznie dusznica bolesna (III-IV klasa CCS) lub ostry zespół wieńcowy; • układowe choroby autoimmunizacyjne; • zakażenia; • wskaźnik BMI >30 kg/m²; • nadciśnienie tętnicze (>160/100 mmHg); • stężenie hemoglobiny (<110 g/l); • proteinuria (>1 g/dobę); 	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena funkcji nerek (eGFR); • ocena gospodarki wapniowo-fosforanowej; • ocena ryzyka sercowo-naczyniowego; • ocena parametrów antropometrycznych; • ocena parametrów biochemicznych.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> 6 miesięcy okresu skringowego, 2 miesiące fazy przedwstępnej (ang. run-in-period), w tym: <ul style="list-style-type: none"> - 1 miesiąc konwencjonalna LPD; - 1 miesiąc konwencjonalna LPD + Ketosteril; 14 miesięcy – faza po randomizacji. <p><u>Metoda analizy wyników:</u> Analizę przeprowadzono w populacji ITT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> przeszczepienie nerki w wywiadzie; stosowanie leków immunosupresyjnych; niestosowanie się do diety LPD; <p><u>Liczba pacjentów – populacja ITT:</u> Grupa 1: 42, Grupa 2: 37, <u>Mediana wieku pacjentów (95% CI):</u> Grupa 1: 41,1 (18,0; 64,3); Grupa 2: 42,0 (18,2; 63,8). <u>Pacjenci utraceni z badania:</u> W badaniu nie utracono żadnego pacjenta.</p>	

Skróty: ACEI – (ang. angiotensin-converting-enzyme-inhibitors) inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – (ang. angiotensin II receptor blocker) blokery receptora dla angiotensyny II, BMI – (ang. Body Mass Index) wskaźnik masy ciała, CRP – białko C-reaktywne, MAMC (ang. midarm muscular circumference) obwód środkowej części ramienia, nPNA – (ang. normalized Protein Nitrogen Appearance) znormalizowany stosunek azotu białkowego, m.c. – masa ciała; PTH – parathormon, SGA – (ang. subjective global assessment) subiektywna globalna ocena stanu odżywienia, TSF – (ang. tricipital skinfold) grubość fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniami trójgłowym ramienia, eGFR – (ang. estimated glomerular filtration rate) szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej

*Wnioskodawca wskazuje, iż nie uwzględnił części punktów końcowych w analizie z uwagi na ich ocenę w innym niż najdłuższy czas obserwacji np. w czasie 2 miesięcy;

**uzupełnione przez analityków Agencji w oparciu o tekst źródłowy

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań Feiten 2005, Mircescu 2007, Garneata 2016 oraz Milovanova 2018 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego, za pomocą skali Jadad, a także dokonał oceny wpływu jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych za pomocą skali GRADE (ang. the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny jakości badań przeprowadzonej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration, której wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Feiten 2005	Mircescu 2007	Garneata 2016	Milovanova 2018
Metoda randomizacji	niskie	niskie	niskie	nieznane
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie**	wysokie	wysokie	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	wysokie**	wysokie***	wysokie***	wysokie**
Niekompletne dane	wysokie	nieznane***	nieznane***	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie
Inne czynniki	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogółem*	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie

*ocena analityków Agencji

**ocena wg analityków Agencji, wnioskodawca podał, że ryzyko jest niemożliwe do określenia;

***ocena wg analityków Agencji, wnioskodawca podał, że ryzyko jest średnie

Wnioskodawca dokonał oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w poszczególnych domenach. Brak jest końcowej oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w AKL wnioskodawcy dla poszczególnych badań. W opinii analityków Agencji ocena ryzyka w zakresie niektórych domen powinna być inna niż wskazana przez wnioskodawcę. W pierwszej kolejności zgodnie z nomenklaturą obowiązującą w Cochrane Collaboration w momencie oceny ryzyka błędu systematycznego nie ma stwierdzenia „średnie ryzyko błędu” jak wskazuje wnioskodawca. Ocenę ryzyka dokonuje się w trzech aspektach: wysokie, niskie oraz nieznane ryzyko popełnienia

błędu systematycznego. Wszystkie 4 badania (Feiten 2005, Mircescu 2007, Garneata 2016, Milovanova 2018) zdaniem analityków Agencji obarczone są wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego.

Głównym ograniczeniem badania Feiten 2005 jest fakt, że jest to badanie otwarte dlatego ryzyko w zakresie „zaślepienia badaczy i pacjentów” analitycy Agencji oceniają na wysokie w odróżnieniu do wnioskodawcy, który ocenił ryzyko jako niemożliwe do określenia. W odróżnieniu od wnioskodawcy również w zakresie „zaślepienia oceny efektów” analitycy Agencji oceniają ryzyko popełnienia błędu systematycznego jako wysokie.

Rozbieżności w zakresie oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach Mircescu 2007 oraz Garneata 2016 pomiędzy wnioskodawcą a analitykami Agencji zidentyfikowano w domenach „zaślepienie badaczy i pacjentów” oraz „niekompletne dane”, które wnioskodawca ocenił jako średnie ryzyko. W opinii analityków Agencji domeny te obarczone są odpowiednio: wysokim i nieznanym ryzykiem popełnienia błędu.

W badaniu Milovanova 2018 w zakresie „zaślepienia oceny efektów” wnioskodawca wskazał, że nieznanne jest ryzyko popełnienia błędu, natomiast w opinii analityków Agencji badanie obarczone jest wysokim ryzykiem popełnienia błędu.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości danych w skali Jadad, a także ocenę wpływu jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych za pomocą skali GRADE. Wyniki oceny w AKL wnioskodawcy (Jadad: str. 36-38, GRADE: str. 64-66).

Ponadto wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badań wtórnych (Jiang 2016, Fouque 2009, Hahn 2018) włączonych do analizy z wykorzystaniem skali AMSTAR2. Wyniki oceny w AKL wnioskodawcy (str. 159-162).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 134-135 w AKL wnioskodawcy):

- *w badaniu Feiten 2005 zastosowano bardzo krótki wstępny okres z LPD (1 miesiąc), a według wytycznych zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii z 2011 r. stwierdzenie, czy chory utrzymuje dietę z ograniczeniem białka możliwe jest nie wcześniej niż po 3 miesiącach terapii;*
- *obserwowano nierównomierną utratę chorych w badaniu Mircescu 2007 prawdopodobnie z powodu bardzo krótkiego okresu wstępnego z LPD przed rozpoczęciem badania, a w przypadku badania Feiten 2005 nie udokumentowano utraty chorych z badania;*
- *większość chorych przyjmowała leczenie dodatkowe, przyjmowane substancje różnią się nieznacznie pomiędzy badaniami;*
- *pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu Garneata 2016 był złożony punkt, na który składało się np. rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego bądź >50% redukcja wskaźnika eGFR względem wartości początkowej, nie wskazano więc wszystkich składowych tego punktu końcowego;*
- *założono, że okres obserwacji dla niektórych punktów końcowych w badaniu Garneata 2016 wynosi 15 miesięcy, ponieważ był to najdłuższy czas dla jakiego prezentowano w tej publikacji punkty końcowe, jednak autorzy publikacji nie doprecyzowali jakiego okresu obserwacji dotyczą przedstawione wyniki;*
- *pierwotne choroby nerek będące przyczyną przewlekłej choroby nerek u chorych włączonych do badań pierwotnych były zróżnicowane;*
- *w publikacji badania Garneata 2016 odnotowano rozbieżności, których wyjaśnienie jest utrudnione, przykładowo podany w tekście odsetek chorych w grupie LPD, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy wynosi 42%, z kolei na wykresie podane jest, że punkt ten osiągnęło 41 spośród 103 chorych, czyli 39,8%, rozbieżności obserwowano także w przypadku median eGFR;*
- *chorzy biorący udział w badaniu Feiten 2005 nie przestrzegali zaleceń dietetycznych na zadowalającym poziomie co prawdopodobnie miało wpływ na uzyskane wyniki, może to być związane z niespójnością niektórych wyników pomiędzy tym badaniem a wynikami badań Garneata 2016 i Mircescu 2007,*
- *w badaniu Milovanova 2018 chorzy w grupie badanej stosowali dietę o zawartości białka wynoszącej 0,6 g/kg m.c., co jest dopuszczalne w ramach programu lekowego jako wartość stanowiąca dopuszczalne odchylenie od zalecanej normy spożycia białka a nie samą normę, należy jednak zaznaczyć, że uwzględnienie tego badania pomimo ograniczeń stanowi najlepsze dostępne dowody naukowe dla populacji poszerzonej zmodyfikowanym opisem programu lekowego i jest podejściem konserwatywnym z uwagi na fakt, że przy niższym spożyciu białka w grupie badanej należałoby spodziewać się jeszcze bardziej korzystnych wyników,*
- *analizowane badania zostały przeprowadzone w trybie otwartym (w przypadku badania Feiten 2005 nie podano informacji o trybie badania), co wiąże się z możliwością wystąpienia ryzyka potencjalnego błędu systematycznego (...),*

- *w żadnym z badań nie przedstawiono opisu metody randomizacji, ani metod zmniejszających nierównomierny rozkład cech między grupami, co wpływa na ocenę jakości publikacji (...),*
- *włączone do analizy badania były badaniami jednośrodkowymi, co może być potencjalną przyczyną błędu systematycznego,*
- *badania znacznie różniły się całkowitym okresem obserwacji, a co za tym idzie również okresem, w którym pacjenci byli oceniani pod względem kryteriów włączenia – krótszy okres obserwacji może powodować niższą wiarygodność wyników i heterogeniczność populacji we włączonych badaniach.*

Komentarz Agencji:

W badaniu Mircescu 2007 obserwowano nierównomierną utratę chorych, przy krótkim okresie fazy wstępnej badania. W pozostałych badaniach włączonych do analizy obserwowano znacznie mniejszy odsetek pacjentów utraconych z badania (po randomizacji) przy dłuższym (8-36 miesięcy) okresie fazy wstępnej (z pominięciem badania Feiten 2005 dla którego nie przedstawiono informacji o pacjentach utraconych z badania). Wynika z tego, że pacjenci włączeni do badania byli starannie wyselekcjonowani w zakresie przestrzegania zaleceń dietetycznych. Oznacza to, że ocena pacjentów pod kątem przestrzegania diety jest bardzo ważna w kontekście osiągnięcia adherence w fazie po randomizacji. W przypadku kryteriów we wnioskowanym programie lekowym faza wstępna trwa 3 miesiące, podobnie jak w badaniu Mircescu 2007 (2,8 miesiąca).

Analitycy Agencji zgadzają się z ograniczeniem w zakresie rozbieżności danych zawartych w publikacji Garneata 2016. Zaobserwowano również rozbieżności w odsetku pacjentów wykluczonych z badania. Autorzy publikacji wskazują, że zrandomizowano 207 z włączonych 1413 pacjentów, co miało by stanowić zgodnie z danymi z publikacji 14% całej populacji włączonej do badania. Przy czym 14% całej populacji to 198 pacjentów. Przyjmując zgodnie z danymi w publikacji, że zrandomizowano 207 pacjentów odsetek ten powinien wynosić 14,6%. Wspomniane przez wnioskodawcę rozbieżności w przedstawieniu danych w publikacji, a także te zidentyfikowane przez analityków Agencji znacznie obniżają jakość włączonego badania, szczególnie biorąc pod uwagę fakt, iż jest to główny dowód, na podstawie którego oceniana jest skuteczność kliniczna interwencji (z uwagi na największą liczbę pacjentów).

Ponadto w badaniu, na podstawie którego wnioskuje się o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania preparatu Ketosteril w populacji w 3. stadium zaawansowania PChN – Milovanova 2018 w ramieniu interwencji pacjenci stosują dietę LPD, nie VLPD, którą zakłada wnioskowany program lekowy. Tym samym nie ma możliwości oceny skuteczności preparatu Ketosteril w tej populacji (tj. 3. stadium PChN) przy zastosowaniu diety VLPD ze względu na brak właściwych badań.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Autorzy włączonych badań nie podali informacji dotyczących metody randomizacji.
- W żadnym z włączonych badań nie podano informacji o powodzie braku zaślepienia. Pomimo, iż najprawdopodobniej z uwagi na rozbieżności w stosowanych dietach pomiędzy ramionami badania takie zaślepienie byłoby niezwykle trudne, to jednak w zakresie stosowanej interwencji byłoby to możliwe.
- Włączone do analizy badania obarczone są wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego wg oceny jakości badań przeprowadzonej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Tym samym wyciąganie wniosków na podstawie włączonych badań powinno być bardzo ostrożne.
- Brak jest informacji w publikacji Feiten 2005 o pacjentach utraconych podczas badania. Wyniki powyższego badania wskazują na niski compliance w populacji badanej, można się więc spodziewać, że nie wszyscy pacjenci ukończyli badanie zgodnie z zaplanowanym okresem obserwacji.
- W badaniu klinicznym Mircescu 2007 autorzy wskazują, że aby uzyskać istotną statystycznie (IS) 10% różnicę pomiędzy grupami dla punktu końcowego „50% redukcja eGFR” z 80% mocą statystyczną oszacowano, iż w każdym ramieniu musiałyby się znaleźć 96 pacjentów. Natomiast w badaniu wzięło udział łącznie 53 pacjentów. Tym samym wielkość próby uzyskana w powyższym badaniu nie była wystarczająca by wykazać IS wpływ zastosowanej technologii na zmianę szybkości progresji choroby nerek.
- Włączone do AKL wnioskodawcy badania mają różny okres obserwacji pacjentów. Rozbieżność w długości obserwacji jest bardzo duża: od 4 miesięcy w badaniu Feiten 2005 do 36 miesięcy w badaniu Garneata 2016. Wskazane różnice ograniczają możliwość łącznej interpretacji wyników badań.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (str. 134-136 w AKL wnioskodawcy):

- *nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na odniesienie uzyskanych wyników z badaniach eksperymentalnych do praktyki klinicznej;*
- *na podstawie włączonych do analizy badań klinicznych niemożliwa była ocena jakości życia u chorych;*
- *jednym z kryteriów włączenia do badań Garneata 2016 i Mircescu 2007 jest wartość eGFR <30 ml/min, co nie odpowiada wartości podanej w ChPL Ketosteril® wynoszącej <25 ml/min, należy jednak zaznaczyć, że podana w ChPL wartość eGFR dotyczy zazwyczaj obserwowanej w momencie decyzji o rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Ketosteril®, a nie jest to bezwzględne kryterium do rozpoczęcia terapii;*
- *wykonanie metaanaliz nie było uzasadnione m.in. ze względu na znaczne rozbieżności w okresie obserwacji czy różny sposób prezentacji danych pomiędzy badaniami Feiten 2005 i Garneata 2016 lub Mircescu 2007, jak również ze względu na fakt, że najprawdopodobniej w badaniu Garneata 2016 i Mircescu 2007 uczestniczyli ci sami chorzy.*

Komentarz Agencji:

Analitycy Agencji nie zgadzają się ze stwierdzeniem, że wykonanie metaanalizy było nieuzasadnione w zakresie badań Mircescu 2007 oraz Garneata 2016. Pacjenci w pilotażowym badaniu Mircescu 2007 byli rekrutowani w okresie od 15 stycznia 2004 r. do 15 lutego 2005 r., a okres obserwacji wynosił 60 tygodni (co w przybliżeniu wynosi 14 miesięcy). Natomiast w badaniu Garneata 2016 pacjenci byli rekrutowani od marca 2006 r. do kwietnia 2009 r. Okres rekrutacji pacjentów w Garneata 2016 rozpoczyna się więc miesiąc przed zakończeniem okresu obserwacji badania Mircescu 2007 (ponadto okres wstępny badania Garneata wynosi 3 lata), co oznacza iż nawet jeżeli pacjentów z badania Mircescu 2007 włączono do badania Garneata 2016 to wyniki dla tych pacjentów nie będą takie same. Kolejnym argumentem przemawiającym za zasadnością przeprowadzenia metaanalizy jest fakt, iż autorzy przeglądów: Li 2019 oraz Rhee 2018 włączyli ww. badania do metaanalizy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Populacja pacjentów w badaniu Milovanova 2018 obejmuje osoby w 3b. i 4. stadium przewlekłej choroby nerek. Tym samym badania włączone do AKL wnioskodawcy obejmują chorych w stadiach od 3b do 5 PChN. Natomiast do programu lekowego mogą być kwalifikowani pacjenci od 3 do 5 stadium PChN, czyli również osoby w stadium 3a. Oznacza, to że w ramach analizy klinicznej nie ma wyników dla stosowania leku Ketosteril w grupie chorych w stadium 3a PChN o lepszym stanie zdrowia.
- Włączone do analizy klinicznej badania różnią się pod względem charakterystyki pacjentów. W badaniu Milovanova 2018 wzięli udział pacjenci w 3b. i 4. stopniu zaawansowania PChN, natomiast do badań Feiten 2005, Mircescu 2007 oraz Garneata 2016 włączano pacjentów w 4. i 5. stopniu zaawansowania choroby. Wymienione powyżej 3 badania pomimo, iż włączają pacjentów w tym samym stopniu zaawansowania PChN (tj. 4. i 5. stopień) różnią się kryteriami włączenia w zakresie poziomu GFR. Do badania Feiten 2005 włączano pacjentów z GFR na poziomie ≤ 25 ml/min/1,73 m², natomiast do badania Mircescu 2007 oraz Garneata 2016 włączano pacjentów z GFR na poziomie <30 ml/min/1,73 m².
- Należy zwrócić uwagę, że jednym z kryteriów włączenia do programu lekowego jest stosowanie diety, w której spożycie białka nie jest wyższe niż 0,8 g/kg m.c./dobę. Również w badaniach włączonych do AKL pacjenci w fazach musieli utrzymywać niski poziom spożywanego białka (0,6 g/kg m.c./dobę). W badaniu Garneata 2016 odsetek pacjentów włączonych do badania, którzy zostali zrandomizowani po wstępnej fazie oceny m.in. przestrzegania zaleceń żywieniowych wyniósł jedynie 14,6%, w badaniu Mircescu 2007 odsetek ten wyniósł 31,8%, a w badaniu Milovanova 2018 33,3% pacjentów zostało ostatecznie zrandomizowanych. Utrzymanie diety z ograniczonym poziomem białka jest bardzo trudne. Potwierdzają to również autorzy badania Feiten 2005, wskazując że utrzymanie compliance na wysokim poziomie przy tak restrykcyjnej diecie jest wyjątkowo trudne. Można więc zakładać, że większość pacjentów leczonych w programie lekowym będzie utrzymywać poziom białka zbliżony do dopuszczalnej granicy 0,6 g/kg m.c./dobę, natomiast poziom białka 0,4 g/kg m.c./dobę będą w stanie osiągnąć jedynie nieliczni pacjenci. Oznacza to, że uzyskanie takich samych efektów terapii lekiem Ketosteril jak we włączonych badaniach w ramach programu lekowego może być bardzo trudne.
- Pomimo, iż odsetek pacjentów utraconych we włączonych badaniach po randomizacji jest niewielki to najprawdopodobniej jest wynikiem bardzo starannej selekcji kwalifikowanych pacjentów. W realnych

warunkach tak dokładne dobranie pacjentów może być trudne, dlatego można zakładać, że duża część pacjentów włączona do programu lekowego nie będzie w stanie utrzymać zalecanej diety. Ponadto program lekowy zakłada, że pacjenci będą przestrzegali diety pod indywidualnym nadzorem dietetyka. Jak wskazują zapytani przez Agencję eksperci (prof. Dębska-Ślizień, prof. Drurlik, prof. Matuszkiewicz-Rowińska) w poradniach nefrologicznych brak jest dietetyków oraz osób prowadzących edukację pacjentów, co może dodatkowo przekładać się na niski compliance we wnioskowanym programie lekowym.

- Ponadto dużym ograniczeniem analizy klinicznej brak oceny jakości życia pacjentów utrzymujących tak restrykcyjną dietę w skojarzeniu z ketoanalogami aminokwasów. Jednakże wynika to z braku oceny jakości życia w badaniach włączonych do AKL

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach wyniki istotne statystycznie (IS) wyróżniono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy badania obejmują pacjentów w stadium 3b., 4. oraz 5 przewlekłej choroby nerek (PChN): Feiten 2005, Mircescu 2007, Garneata 2016 oraz Milovanova 2018. Wyniki badania Milovanova 2018 dotyczą populacji pacjentów w stadium 3b. oraz 4. PChN. Wyniki pozostałych badań dotyczą populacji w 4. i 5. stadium PChN. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analiz w populacji ITT (ang. intention to treat) oraz w populacji PP (ang. per protocol) bez podziału na stopnie zaawansowania choroby. Szczegółowe wyniki dla poszczególnych stopni zaawansowania choroby można odnaleźć w AKL wnioskodawcy.

Istotne klinicznie punkty końcowe

W żadnym z czterech włączonych do analizy badań nie oceniono przeżycia całkowitego ani jakości życia (QoL). Informację o zgodności we włączonych badaniach przedstawiono w ramach analizy bezpieczeństwa (rozdział 4.2.2 AWA). Oceniono natomiast progresję przewlekłej choroby nerek (PChN) (definiowaną jako konieczność rozpoczęcia RRT lub $>50\%$ redukcja początkowego wyniku eGFR) oraz funkcję nerek (zmianę poziomu eGFR oraz występowanie proteinurii). Punkty te, ściśle związane z przebiegiem choroby, można uznać za istotne klinicznie. Dodatkowym argumentem przemawiającym za uznaniem powyższych punktów końcowych jako istotnych klinicznie są opinie ekspertów, którzy w odpowiedzi na pytanie o punkty końcowe istotne klinicznie wskazali m.in. 50% spadek eGFR, rozpoczęcie terapii RRT (prof. Durlik, prof. Dębska-Ślizień).

Dodatkowo w wytycznych EMA (ang. European Medicines Agency) dotyczących oceny efektywności interwencji stosowanych w celu zapobiegania/spowolnienia progresji przewlekłej niewydolności nerek z 2016, wskazano na punkty końcowe zgodne z przyjętymi przez wnioskodawcę w analizie klinicznej. W badaniach klinicznych w celu oceny funkcji nerek najczęściej dokonuje się pomiaru parametrów ściśle związanych z zapobieganiem/spowolnieniem progresji choroby tj. współczynnika filtracji kłębuszkowej eGFR, białka w moczu (proteinuria).

Progresja PChN: wystąpienie konieczności RRT lub $<50\%$ redukcja początkowego wyniku eGFR

Progresja PChN w badaniu Garneata 2016 została zdefiniowana jako złożony punkt końcowy. Mniejsze prawdopodobieństwo/częstość wystąpienia progresji PChN (zarówno rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT) jak i $>50\%$ redukcji wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) względem wartości początkowej) świadczy o pozytywnym wpływie zastosowanej terapii.

Analiza Coxa wykazała, że redukcja ryzyka progresji PChN wśród pacjentów z ramienia VLPD+KA (dieta bardzo niskobiałkowa + Ketosteril) względem ramienia LPD (dieta niskobiałkowa) wynosi 90% , a wynik ten osiągnął poziom istotności statystycznej. Ponadto wyniki analizy wskazują, że prawdopodobieństwo wystąpienia konieczności rozpoczęcia RRT jest istotnie statystycznie mniejsze u pacjentów w grupie VLPD + KA w porównaniu do LPD. Szczegóły zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki złożonego punktu końcowego (progresja PChN) oraz punktu końcowego dotyczącego konieczności rozpoczęcia RRT, populacja ITT

Publikacja	Obserwacja [mies.]	VLPD+KA		LPD		NNT [^] (95% CI)**	HR (95% CI)** wartość p
		Prawdopodobieństwo*	N	Prawdopodobieństwo*	N		
Progresja PChN (wystąpienie konieczności RRT lub >50% redukcja początkowego wyniku eGFR)							
Garneata 2016	12	12	104	39	103	4,4 (4,2; 5,1)	0,10 (0,05; 0,20), p<0,001
Konieczność rozpoczęcia RRT (%)							
Garneata 2016	12	11	104	30	103	22,4 (21,5; 25,1) p<0,001	b/d

*analiza Kaplana-Meiera;

**analiza Coxa; wynik skorygowany o czynniki predykcyjne, tj.: eGFR, BMI, CRP i terapię ACEI/ARB

[^]wnioskodawca wskazuje, że parametr NNT przedstawiono tak jak został zaprezentowany w publikacji, bez zaokrąglenia do pełnych wartości; Skróty: CI – (confidence intervals) przedział ufności, eGFR – (ang. estimated glomerular filtration rate) szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej, HR – (ang. hazard ratio) hazard względny, KA – Ketosteril, LPD – (ang. low protein diet) dieta niskobiałkowa, NNT – (ang. numer needed to treat) liczba chorych, których trzeba poddać interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy punkt końcowy, RRT – (ang. renal replacement therapy) leczenie nerkozastępcze, VLPD – (ang. very low protein diet) dieta bardzo niskobiałkowa

W badaniu Garneata 2016 oceniono progresję PChN w populacji pacjentów w stopniu zaawansowania choroby IV-V oraz poszczególne składowe tego punktu. W zakresie wystąpienia progresji PChN, konieczności rozpoczęcia RRT oraz >50% redukcji początkowej wartości eGFR wykazano istotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia powyższych zdarzeń w grupie VLPD+KA w porównaniu z grupą LPD o odpowiednio: 78%, 56% i 87%. W badaniu Mircescu 2007 oceniono natomiast wyłącznie konieczności rozpoczęcia RRT, a uzyskane wyniki są zgodne z wynikami z badania Garneata 2016 (o 90% mniejsza szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną). Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki złożonego punktu końcowego (progresja PChN) oraz wyniki dla jego poszczególnych składowych na podstawie badań Garneata 2016 oraz Mircescu 2007

Publikacja	Obserw. [mies.]	VLPD+KA		LPD		OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*	NNT (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
Progresja PChN: konieczność rozpoczęcia RRT lub >50% reedukacja początkowego wyniku eGFR								
Garneata 2016	15	14 (13,5)	104	43 (42,0)***	103	0,22 (0,11; 0,43) p<0,001	-0,28 (-0,40; -0,17), p<0,001**	4 (3; 6)
Garneata 2016 [^]	15	14 (13,5)	104	41 (39,8)***	103	0,24 (0,12; 0,47)* p<0,001	-0,26 (-0,38; -0,15)* p<0,001	4 (3; 7)*
Konieczność rozpoczęcia RRT								
Garneata 2016	15	11 (10,6)	104	22 (21,4)	103	0,44 (0,20; 0,95) p=0,04	-0,11 (-0,21; -0,01) p=0,03	10 (5; 100)
Mircescu 2007	11	1 (3,7)	27	7 (26,9)	26	0,10 (0,01; 0,92) p=0,04	-0,23 (-0,42; -0,05) p=0,01	5 (3; 20)
>50% redukcja początkowego wyniku eGFR								
Garneata 2016	15	3 (2,9)	104	19 (18,4)	103	0,13 (0,04; 0,46) p=0,002	-0,16 (-0,24; -0,07) p<0,001	7 (5; 15)

*oszacowania własne analityków Agencji;

**wartość podana przez autorów publikacji

***wnioskodawca wskazuje, że liczba chorych została obliczona na podstawie procentu podanego w publikacji tj, 42%, wnioskodawca wskazuje również, że w publikacji podano sumę chorych, u których konieczne było rozpoczęcie RRT i wystąpiła >50% redukcja początkowego wyniku eGFR i wynosiła ona 41/103 (39,8%) chorych, ponadto w oparciu o tekst źródłowy analitycy Agencji zidentyfikowali, iż łączna liczba pacjentów z populacji ITT, która osiągnęła pierwszorzędowy punkt końcowy wynosi 55, (z czego 14 pacjentów z grupy VLPD+KA), a więc liczba pacjentów z grupy LPD, która osiągnęła 1-rzędowy punkt końcowy wydaje się być jednak 41, a nie 43, jak wskazuje odsetek podany w badaniu; zmiana ta nie wpływa istotnie na uzyskane wyniki;

[^]analitycy Agencji zdecydowali o przeprowadzeniu analizy statystycznej dla 41 pacjentów z grupy LPD, którzy osiągnęli 1-rzędowy punkt końcowy;

Skróty: CI – (confidence intervals) przedział ufności, eGFR – (ang. estimated glomerular filtration rate) szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej, KA – Ketosteril, LPD – (ang. low protein diet) dieta niskobiałkowa, NNT – (ang. numer needed to treat) liczba chorych, których trzeba poddać interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy punkt końcowy, OR – (ang. odds ratio) iloraz szans, RD – (ang. risk difference) różnica ryzyka, RRT – (ang. renal replacement therapy) leczenie nerkozastępcze, VLPD – (ang. very low protein diet) dieta bardzo niskobiałkowa

Ocena funkcji nerek

Pogorszenie funkcji nerek w badaniu Mircescu 2007 określono jako spadek eGFR i nasilenie proteinurii. Brak pogorszenia funkcji nerek świadczy o korzystnym wpływie leczenia. W badaniu Mircescu 2007 stabilna funkcja nerek była stwierdzana m.in. przy zmianie eGFR mniejszej niż 4 ml/min/rok. Powyższy punkt końcowy wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe (progresję PChN i zgony).

W badaniu Mircescu 2007 wykazano o 78% istotnie statystycznie mniejszą szansę pogorszenia funkcji nerek w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontrolną po 11 miesiącach trwania terapii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 19. Wyniki punktu końcowego: pogorszenie funkcji nerek na podstawie badania Mircescu 2007

Publikacja	Obserwacja [mies.]	VLPD+KA		LPD		OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*	NNT (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
Mircescu 2007	Początek badania	24 (88,9)	27	21 (80,8)	26	1,90 (0,41; 8,94) p=0,40	0,08 (-0,11; -0,27), p=0,40	n/d
	11	17 (63,0)		23 (88,5)		0,22 (0,05; 0,93) p=0,04	-0,25 (-0,47; -0,04) p=0,02	4 (3; 25)

*oszacowania własne analityków Agencji;

Skróty: CI – (confidence intervals) przedział ufności, KA – Ketosteril, LPD – (ang. low protein diet) dieta niskobiałkowa, n/d – nie dotyczy, NNT – (ang. numer needed to treat) liczba chorych, których trzeba poddać interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy punkt końcowy, OR – (ang. odds ratio) iloraz szans, RD – (ang. risk difference) różnica ryzyka, VLPD – (ang. very low protein diet) dieta bardzo niskobiałkowa

Stadia zaawansowania PChN zależą m.in. od wielkości wskaźnika eGFR. Zahamowanie spadku eGFR świadczy o korzystnym wpływie leczenia. Współczynnik filtracji kłębuszkowej eGFR obliczany jest na podstawie wzoru MDRD (ang. Modification of Diet in Renal Disease – modyfikacja diety w chorobach nerek).

Proteinuria to obecność zwiększonej ilości białka w moczu. Niższe stężenie świadczy o korzystnym wpływie leczenia. Dopuszczalna ilość białka w moczu wynosi do 250 mg/dobę w populacji ogólnej.

Wyniki badania Mircescu 2007 wskazują na spadek średniego wyniku eGFR niezależnie od zastosowanej interwencji, jednakże różnica między grupami w zakresie wyniku eGFR po 11 miesiącach terapii nie uzyskała istotności statystycznej. Brak IS różnicy wykazano również w zakresie wielkości proteinurii po 11 miesiącach leczenia

Wyniki eGFR w badaniu Milovanova 2018 dla populacji w 3. i 4. stadium PChN ocenione po 14 miesiącach obserwacji wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy LPD + KA vs LPD, w zakresie zahamowania spadku wartości eGFR. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki parametrów określających funkcjonowanie nerek na podstawie badania Mircescu 2007 oraz Milovanova 2018

Publikacja	Obserwacja [mies.]	VLPD+KA (Mircescu 2007) LPD+KA (Milovanova 2018)		LPD		MD (95% CI) wartość p
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
eGFR [ml/min]						
Mircescu 2007	Początek badania	18,3 (4,6)	26	17,9 (4,3)	19	0,40 (-2,22; 3,02) p=0,78*
	11	15,4 (5,0)		13,4 (5,1)		2,00 (-0,99; 4,99) p=0,19*
Milovanova 2018	Początek badania	34,76 (8,01)	42	34,01 (8,76)	37	0,75 (-2,97; 4,47) p=0,876**
	14	31,37 (8,09)		26,23 (7,78)		5,14 (1,63; 8,64) p=0,047**
Proteinuria [g/dobę]						
Mircescu 2007	Początek badania	0,56 (0,19)	26	0,67 (0,21)	19	-0,11 (-0,23; 0,01) p=0,07*
	11	0,63 (0,17)		0,65 (0,15)		-0,02 (-0,11; 0,07) p=0,68*

* oszacowania własne analityków Agencji;

***zupelniono w oparciu o tekst źródłowy;

Skróty: CI – (confidence intervals) przedział ufności, KA – Ketosteril, LPD – (ang. low protein diet) dieta niskobiałkowa, NNT – (ang. numer needed to treat) liczba chorych, których trzeba poddać interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy punkt końcowy, MD – (ang. mean difference) różnica średnich, VLPD – (ang. very low protein diet) dieta bardzo niskobiałkowa

Analiza parametrów składających się na ocenę funkcjonowania nerek na podstawie badania Garneata 2016 wykazała, że wynik eGFR po 15 miesiącach od rozpoczęcia badania w obydwu ramionach obniżył się, choć w grupie ocenianej interwencji spadek ten był znacznie mniejszy, a różnica między grupami osiągnęła poziom istotności statystycznej. W zakresie poziomu białka w moczu różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki parametrów określających funkcjonowanie nerek na podstawie badania Garneata 2016

Publikacja	Obserwacja [mies.]	VLPD+KA		LPD		Różnica median wartość p
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N	
eGFR [ml/min]						
Garneata 2016	Początek badania	18,0 (15,5; 20,1)	104	17,9 (14,3; 19,3)	103	0,10 p=0,68
	15	15,1 (13,2; 17,4)		10,8 (9,0; 12,2)		4,30 p<0,01
Proteinuria [g/dobę]						
Garneata 2016	Początek badania	0,88 (0,79; 0,96)	104	0,88 (0,82; 0,96)	103	0,00 p=0,73
	15	0,78 (0,67; 0,85)		0,67 (0,57; 0,81)		0,11 p=0,06

Skróty: CI – (confidence intervals) przedział ufności, KA – Ketosteril, LPD – (ang. low protein diet) dieta niskobiałkowa, VLPD – (ang. very low protein diet) dieta bardzo niskobiałkowa

Pozostałe punkty końcowe:

Ocena stanu odżywienia

W badaniu Mircescu 2007 i Garneata 2016 oceniono chorych pod względem ryzyka wystąpienia niedożywienia. Ocenianym punktem końcowym był odsetek chorych, u których odnotowano prawidłowy stan odżywienia (wynik A wg subiektywnej globalnej skali do oceny stanu odżywienia, SGA).

Skala ta składa się z 3 części: wywiadu, badania fizykalnego, i subiektywnej opinii lekarza odnośnie ryzyka niedożywienia pacjenta w ostatnim czasie. Wynik przedstawia się w postaci odpowiedniego oznaczenia A, B, C lub D, których definicje przedstawiono poniżej.

Wynik	Definicja
A	Prawidłowy poziom odżywienia
B	Podejrzenie niedożywienia lub niedożywienie średniego stopnia
C	Wyniszczenie
D	Duże ryzyko niedożywienia

Poprawa stanu odżywienia chorego świadczy o korzyściach z zastosowanej terapii.

Żaden z wymienionych w tabeli poniżej wyników nie osiągnął poziom istotności statystycznej. Największą różnicę między grupami odnotowano w przypadku chorych, którzy rozpoczęli RRT, a odsetek pacjentów którzy osiągnęli wynik A wg skali SGA był większy w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą badaną (Garneata 2016).

Tabela 22. Częstość występowania prawidłowego poziomu odżywienia (A – wg skali SGA)

Publikacja	Obserwacja [mies.]	Populacja	VLPD+KA		LPD		OR (95% CI) wartość p [^]	RD (95%CI) wartość p [^]
			n (%)	N	n (%)	N		
Garneata 2016	Początek badania	ITT	89 (85,6)	104	93 (90,3)	103	0,64 (0,27; 1,49) p=0,30	-0,05 (-0,14; 0,04) p=0,29*
	15		86 (82,7)		84 (81,6)		1,08 (0,53; 2,20) p=0,831	0,01 (-0,09; 0,12) p=0,83*

Publikacja	Obserwacja [mies.]	Populacja	VLPD+KA		LPD		OR (95% CI) wartość p [^]	RD (95%CI) wartość p [^]
			n (%)	N	n (%)	N		
	15***	Chorzy którzy rozpoczęli RRT	7 (63,6)	11	22 (73,3)	30	0,64 (0,15; 2,77) p=0,55	-0,10 (-0,42; 0,23) p=0,56
Mircescu 2007	Początek badania	PP	23 (88,5)**	26	17 (89,5)	19	0,90 (0,14; 6,01) p=0,92	-0,01 (-0,19; 0,17) p=0,91
	11		23 (88,5)**		17 (89,5)		0,90 (0,14; 6,01) p=0,92	-0,01 (-0,19; 0,17) p=0,91

*wartość podana przez autorów publikacji;

**wnioskodawca wskazuje, że autorzy publikacji podali wartość 87%, a przyczyna rozbieżności jest nieznaną;

***założono, że okres obserwacji wynosi 15 miesięcy, ponieważ był to najdłuższy czas dla jakiego prezentowano w tej publikacji punkty końcowe, jednak autorzy publikacji nie doprecyzowali jakiego okresu obserwacji dotyczą przedstawione dane;

^oszacowanie własne analityków Agencji;

Skróty: CI – (confidence intervals) przedział ufności, KA – Ketosteril, LPD – (ang. low protein diet) dieta niskobiałkowa, OR – (ang. odds ratio) iloraz szans, RD – (ang. risk difference) ryzyko względne, VLPD – (ang. very low protein diet) dieta bardzo niskobiałkowa

Przestrzeżenie zaleceń dietetycznych

Poniżej zestawiono zalecenia dietetyczne wymagane w poszczególnych próbach klinicznych:

Tabela 23. Zalecenia dietetyczne wymagane w poszczególnych badaniach dla grupy interwencji oraz kontrolnej

Badanie	Zalecenia dietetyczne		Uwaga
	Grupa badana	Grupa kontrolna	
Garneata 2016	Wegetariańska dieta bardzo niskobiałkowej (0,3 g białka/kg idealnej m.c. i 30 kcal/kg m.c./dobę)	Konwencjonalna dieta niskobiałkowej (0,6 g/kg/m.c. i 30 kcal/kg m.c./dobę)	Dopuszczano 10% odstępstwa od zaleceń
Mircescu 2007	Wegetariańska dieta bardzo niskobiałkowej (0,3 g białka/kg idealnej m.c. i 30 kcal/kg m.c./dobę)	Konwencjonalna dieta niskobiałkowej (0,6 g/kg/m.c. i 30 kcal/kg m.c./dobę)	W momencie rozpoczęcia badania spożycie białka było 10% większe od zalecanego
Feiten 2005	Wegetariańskiej dieta bardzo niskobiałkowej (0,3 g białka/kg idealnej m.c. i 30-35 kcal/kg m.c./dobę)	Konwencjonalna dieta niskobiałkowej (0,6 g/kg/m.c. i 30-35 kcal/kg m.c./dobę)	Dopuszczano odstępstwa od zaleceń w wysokości 10%
Milovanova 2018	Dieta niskobiałkowa: 0,6 g białka/kg m.c., w tym 0,3 g białka roślinnego oraz 0,3 g białka zwierzęcego oraz 34-35 kcal/kg m.c./dobę		-

Skróty: m.c. – masa ciała

W badaniu Garneata 2016 poziom spożycia białka oraz podaż energii w obydwu grupach utrzymywał się na pożądanym poziomie przez 15 miesięcy.

W badaniu Feiten 2005 w grupie interwencji spożywano średnio o 30% więcej białka niż zalecano, a w grupie kontrolnej o 13%. Podaż energii w obu grupach była niższa od rekomendowanej.

W badaniu Mircescu 2007 wskazano, że zastosowanie się do zaleceń dietetycznych w obydwu grupach utrzymywało się na dobrym poziomie do momentu ukończenia badania.

Wnioskodawca po uzupełnieniu analiz nie odniósł się do adherence w badaniu Milovanova 2018. Informacje zostały uzupełnione przez analityków Agencji w oparciu o tekst źródłowy. Autorzy badania wskazują, że do momentu ukończenia badania, pacjenci stosowali się do zaleceń dietetycznych i osiągnięto wysoki adherence w tym zakresie.

Szczegółowe wyniki z włączonych badań w zakresie podaży energii oraz spożycia białka zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 24. Mediana spożycia białka oraz podaży energii w badaniach Garneata 2016 i Milovanova 2018

Publikacja	Obserwacja [mies.]	VLPD+KA LPD+KA**		LPD		Różnica median wartość p
		Mediana (95%CI)	N	Mediana (95%CI)	N	
Spożycie białka [g/kg/dobę]						
Garneata 2016	15	0,29 (0,29; 0,31)	104	0,58 (0,57; 0,59)	103	-0,29 p<0,01
Milovanova 2018*	14	0,60 (0,58; 0,62)	42	0,61 (0,59; 0,62)	37	-0,01
Podaż energii [kcal/kg/dobę]						
Garneata 2016	15	30,5 (29,5; 31,5)	104	30,2 (29,8; 30,8)	103	0,30 p=0,99
Milovanova 2018*	14	34-35	42	34-35	37	-

*informacje z badania Milovanova 2018 uzupełniono w oparciu o tekst źródłowy;

**zalecenia dietetyczne w badaniu Milovanova 2018;

Skróty: CI – (confidence intervals) przedział ufności, KA – Ketosteril, LPD – (ang. low protein diet) dieta niskobiałkowa, SD – odchylenie standardowe, VLPD – (ang. very low protein diet) dieta bardzo niskobiałkowa

Tabela 25. Średnie wartości spożycia białka oraz podaży energii w badaniach Feiten 2005 i Mircescu 2007

Publikacja	Obserwacja [mies.]	VLPD+KA		LPD		MD (95%CI) wartość p
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Spożycie białka [g/kg/dobę]						
Feiten 2005	4	0,43 (0,12)	10	0,69 (0,18)	12	-0,26 (-0,39; -0,13) p<0,05
Mircescu 2007	11	0,32 (0,07)	26	0,59 (0,08)	19	-0,27 (-0,31; -0,23) p<0,05
Podaż energii [kcal/kg/dobę]						
Feiten 2005	4	22,9 (7,0)	12	24,0 (6,7)	12	-1,10 (-6,58; 4,38) p>0,05
Mircescu 2007	11	31,8 (2,1)	26	31,0 (1,9)	19	0,80 (-0,38; 1,98) p>0,05

Skróty: CI – (confidence intervals) przedział ufności, KA – Ketosteril, LPD – (ang. low protein diet) dieta niskobiałkowa, MD – różnica średnich (ang. mean difference), SD – odchylenie standardowe, VLPD – (ang. very low protein diet) dieta bardzo niskobiałkowa

Suplementacja

Wśród włączonych badań oceniono częstość stosowania suplementacji wodorowęglanem sodu (Garneata 2016), wapniem (Garneata 2016, Feiten 2005), witaminą D (Garneata 2016, Milovanova 2018), żelazem (Feiten 2005) oraz związkami wiążącymi fosfor (Milovanova 2018).

Wyniki badania Garneata 2016 wskazują, iż w 15. miesiącu istotnie statystycznie częściej konieczna była suplementacja wodorowęglanem sodu w grupie kontrolnej niż w grupie VLPD+KA (OR=0,38; 95% CI: 0,22; 0,68; NNT=5).

Badania obejmujące populację w 4. i 5. stadium PChN (Garneata 2016 oraz Feiten 2005) wskazują, że po zaplanowanym okresie leczenia, konieczność suplementacji wapnia była większa w grupie LPD w porównaniu z grupą VLPD + KA. Wynik otrzymany w badaniu Garneata 2016 dla ww. punktu końcowego: OR= 0,91 (95% CI: 0,53; 1,57) a w badaniu Feiten 2005: OR= 0,27; 95% CI: 0,02; 3,09. Podane wyniki są nieistotne statystycznie.

Wyniki badania Garneata 2016 wskazują, że istotnie statystycznie częściej konieczna była suplementacja witaminą D w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą badaną (OR=0,24; 95% CI: 0,13; 0,44) NNT=4). Wynik ten potwierdzają również wyniki badania Milovanova 2018 po 14 miesiącach obserwacji, jednak nie osiągnęły one progu istotności statystycznej (OR= 0,59; 95% CI: 0,23; 1,48).

W badaniu Feiten 2005 wykazano, że konieczność suplementacji żelazem była częstsza w grupie VLPD+KA w porównaniu z grupą kontrolną, ale wynik nie jest istotny statystycznie (OR=2,80; 95% CI: 0,53; 14,74).

Ponadto badanie obejmujące pacjentów w 3b. i 4. stadium PChN (Milovanova 2018) wskazuje, że w 14 miesiącu istotnie statystycznie częściej konieczna była suplementacja związków wiążących fosfor w grupie LPD+KA w porównaniu do grupy kontrolnej (OR= 0,36, 95% CI: 0,13; 0,96, NNT=5).

W przypadku median dawek podawanych pacjentom z badania Garneata 2016, wykazano, iż po 15 miesiącach leczenia istotnie statystycznie większe dawki wodorowęglanu sodu oraz wapnia otrzymywali pacjenci z grupy kontrolnej w porównaniu z grupą badaną. Różnica median dawek suplementowanego wodorowęglanu wapnia wyniosła -1 g/dobę, $p=0,03$, natomiast różnica media dawek wapnia wynosi -60 g/dobę, $p<0,01$.

Ciśnienie krwi

Niższe ciśnienie krwi świadczy o korzystnym wpływie leczenia. Wnioskodawca wskazuje, że nie odnalazł danych jaka zmiana może być uznana za istotną klinicznie

Wnioskodawca w AKL przedłożył wyniki średnich oraz różnicę średnich następujących parametrów krwi:

- ciśnienie tętnicze krwi (na podstawie badania Garneata 2016),
- skurczowe ciśnienie krwi (na podstawie badania Mircescu 2007),
- rozkurczowe ciśnienie krwi (na podstawie badania Mircescu 2007),
- oraz częstość występowania optymalnego ciśnienia tętniczego (na podstawie badań Garneata 2016 i Mircescu 2007).

W żadnym z wymienionych powyżej punktów końcowych nie odnotowano istotnie statystycznej różnicy pomiędzy ramionami badań, a otrzymane wyniki ciśnienia krwi są bliskie optymalnym.

Wnioskodawca wskazuje, iż brak nieprawidłowości związanych z ciśnieniem krwi u chorych uczestniczących w badaniach Garneata 2016 i Mircescu 2007 wynikają najprawdopodobniej z właściwej kontroli i stosowania leków hipotensyjnych.

Szczegółowe dane w AKL wnioskodawcy (str. 103-104),

Stosowanie leków hipotensyjnych

Mniejsza liczba chorych przyjmujących leki hipotensyjne świadczy o korzystnym wpływie leczenia.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki następujących punktów końcowych związanych z zastosowaniem leków hipotensyjnych:

- częstość stosowania leków hipotensyjnych (Garneata 2016, Mircescu 2007, Milovanova 2018),
- częstość stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) i/lub blokerów receptora dla angiotensyny II (ARB) (Ganeata 2016, Mircescu 2007, Feiten 2005),
- liczba leków hipotensyjnych przypadających na jednego chorego (Mircescu 2016).

Wyniki wyżej opisanych punktów końcowych związanych z zastosowaniem leków hipotensyjnych nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Jedynie w przypadku częstości stosowania leków hipotensyjnych po 14 miesiącach w badaniu Milovanova 2018 odnotowano wynik różnicy ryzyka na pograniczu istotności statystycznej (RD=-0,12; 95% CI: -0,23; -0,01; $p=0,051$), wynik ilorazu szans nie był istotny statystycznie. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w AKL wnioskodawcy (str. 104-105, 124).

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego

Pod wpływem podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego dochodzi do licznych zmian strukturalnych w układzie sercowo-naczyniowym. Zmiany te przyczyniają się do zwiększenia częstości pęknięcia blaszek miażdżycowych prowadząc do ostrych zespołów wieńcowych, jak również powodują zwiększenie sztywności ścian tętnic i wtórnie zwiększenie ciśnienia tętniczego. Zwiększenie centralnego ciśnienia tętniczego krwi o 10 mmHg zwiększa ryzyko wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych o około 14%.

W badaniu Milovanova 2018 oceniono parametry związane z oceną ryzyka sercowo-naczyniowego 14 miesięcy po randomizacji (w nawiasach podano wartości różnicy median oraz wartość p):

- centralne ciśnienie tętnicze krwi (-13,0 mmHg, $p=0,039$);
- wskaźnik wzmocnienia (-8,7%, $p=0,034$);
- wskaźnik masy lewej komory serca (-5 g/m², $p=0,023$).

Na koniec badania (w 14. miesiącu) odnotowano istotne statystycznie różnice w wartościach ww. parametrów na korzyść ocenianej interwencji.

W badaniu Milovanova 2018 oceniono również wskaźnik zwapnienia zastawki serca: wynik 0 pkt, wynik 0,5 – 1 pkt i wynik >1,5 pkt oraz oceniono przerost lewej komory serca. Jedynie w zakresie częstości występowania

wyniku 0 pkt odnotowaną istotną statystycznie różnicę na korzyść LPD+KA w porównaniu z grupą kontrolną (OR=7,26; 95% CI: 1,20; 44,08; NNT=9)

Dane z badania wskazują na zbliżone wyniki w zakresie oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w porównywanych grupach, z wyjątkiem częstości uzyskania wskaźnika równego 0 pkt, gdzie różnica była istotna statystycznie na korzyść grupy LPD+KA (11,9% vs 0,0%). Szczegółowe wyniki zestawiono w AKL wnioskodawcy (str. 122-123).

Parametry antropometryczne

Wartości parametrów antropometrycznych, były przedmiotem oceny we wszystkich 4 badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy. Oceniano następujące parametry:

- BMI (Garneata 2016, Milovanova 2018, Feiten 2005);
- grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia (TSF) (Garneata 2016, Mirescu 2007, Feiten 2005);
- obwód środkowej części ramienia (MAMC) (Garneata 2016, Mirescu 2007, Feiten 2005);
- zawartość masy mięśniowej u kobiet/ u mężczyzn (Milovanova 2018);
- masa tkanki tłuszczowej (Feiten 2005);
- beztłuszczowa masa ciała (Feiten 2005).

Wyniki z badań Garneata 2016, Mirescu 2007 oraz Feiten 2005 nie osiągnęły poziom istotności statystycznej w żadnym z ww. punktów końcowych.

W badaniu Milovanova 2018 w grupie LPD+KA parametry antropometryczne utrzymywały się na podobnym poziomie w czasie 14 miesięcy trwania badania. W grupie kontrolnej (LPD) wskaźniki BMI oraz zawartość masy mięśniowej uległy znacznej redukcji. Różnice między grupami po 14 miesiącach badania były istotne statystycznie na korzyść badanej interwencji:

- BMI (różnica median **4,6 kg/m²**; **p=0,046**);
- zawartość masy mięśniowej u kobiet (mediana **6,8%**; **p=0,044**);
- zawartość masy mięśniowej u mężczyzn (mediana **7,07%**; **p= 0,027**).

Szczegółowe wyniki w AKL wnioskodawcy (str. 109-110, 125).

Parametry biochemiczne

Parametry biochemiczne były przedmiotem oceny we wszystkich 4 badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy. Ocenianymi parametrami były m.in.:

- stężenie mocznika w surowicy krwi (Garneata 2016, Mirescu 2007, Milovanova 2018),
- stężenie wodorowęglanów w surowicy krwi (Garneata 2016, Mirescu 2007, Feiten 2005, Milovanova 2018),
- stężenie wapnia we krwi (Garneata 2016, Mirescu 2007, Feiten 2005, Milovanova 2018),
- stężenie fosforanów w surowicy krwi (Garneata 2016, Feiten 2005, Milovanova 2018),
- stężenie białka CRP (Garneata 2016, Milovanova 2018).

Jednym z ocenianych parametrów we wszystkich 4 badaniach było stężenie mocznika w surowicy krwi. Spadek stężenia mocznika we krwi świadczy o korzystnym wpływie leczenia. W badaniu Garneata 2016, Mirescu 2007 i Feiten 2005 odnotowano spadek stężenia mocznika w surowicy krwi w grupie VLPD+KA oraz jego wzrost w ramieniu kontrolnym. Różnice między grupami po zakończeniu badań osiągnęły poziom istotności statystycznej i wyniosły odpowiednio: różnica median -104,0 mg/dl w 15 mies., różnica średnich -23,0 mg/dl w 11 mies. oraz różnica średnich -13,20 mg/dl w 4 mies, wskazując na przewagę interwencji. W badaniu Milovanova 2018 odnotowano wzrost stężenia mocznika w surowicy krwi w obydwu ramionach po zaplanowanym okresie leczenia, a różnica median między grupami była istotna statystycznie i wyniosła -4,3 mmol/l w 14 miesiącu terapii, wskazując na przewagę interwencji.

Wraz ze spadkiem eGFR u chorych z PChN rośnie ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej. Zachowanie równowagi kwasowo-zasadowej w czasie badania, świadczy o korzystnym wpływie leczenia. W badaniach Garneata 2016, Milovanova 2018 oraz Mirescu 2007 stężenie wodorowęglanów przekroczyło normę w grupie interwencji, podczas gdy w grupie kontrolnej pozostawało w granicach normy. Różnice między grupami osiągnęły

poziom istotności statystycznej wskazując na niekorzyść badanej interwencji i wyniosły odpowiednio: różnica median 6,7R mEq/l w 15 mies., różnica median 4,9 mmol w 14 mies. oraz różnica średnich 5,80 mEq/l w 11 mies. W badaniu Feiten 2005 odnotowano spadek stężenia wodorowęglanów we krwi, jednak wartości w obydwu ramionach już na początku badania przekraczały normę. Wynik z badania Feiten 2005 osiągnęły poziom istotności statystycznej (różnica średnich -20 mEq/l po 4 mies.) i wskazał na korzyść badanej interwencji.

Wzrost stężenia wapnia we krwi do granicy normy (2,25-2,75 mmol/l) świadczy o korzystnym wpływie leczenia. W badaniach Garneata 2016, Mircescu 2007 oraz Milovanova 2018 odnotowano wzrost stężenia wapnia u pacjentów w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej odnotowano spadek stężenia wapnia. Otrzymane różnice pomiędzy ramionami badań były istotne statystycznie na korzyść interwencji, z uwagi na fakt, że uzyskane stężenia w grupach badanej interwencji były bliższe normy i wyniosły odpowiednio: różnica median 0,50 mg/dl w 15 mies., różnica średnich -0,50 mg/dl w 11 mies. oraz różnica median 0,30 mmol/l w 14 mies. W przypadku badania Feiten 2005 nie odnotowano większych zmian stężenia wapnia w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej nastąpił spadek stężenia wapnia, różnice te nie były istotne statystycznie (różnica średnich -0,04 mmol/l w 4 mies. badania).

Innym parametrem biochemicznym ocenianym w badaniach było stężenie fosforanów w surowicy krwi. Spadek stężenia fosforanów we krwi świadczy o korzystnym wpływie leczenia. W badaniach Garneata 2016, Mircescu 2007 oraz Milovanova 2018 odnotowano spadek stężenia fosforanów w grupie interwencji a w grupach kontrolnych odnotowano wzrost stężenia fosforanów we krwi. Różnice pomiędzy ramionami w wymienionych badaniach były istotne statystycznie i wyniosły odpowiedni: różnica median 1,80 mg/dl w 15 mies., różnica średnich -1,50 mg/dl w 11 mies., różnica median -0,31 mmol/l w 14 mies. W badaniu Feiten 2005 w grupie interwencji również odnotowano spadek stężenia fosforanów, a w grupie kontrolnej nie odnotowano zmian. Różnica pomiędzy ramionami badań nie była istotna statystycznie (różnica średnich -0,60 mg/dl w 4 mies.). Wyniki ww. badań są spójne.

U pacjentów w zaawansowanych stadiach PChN stężenie białka CRP jest zwykle podwyższone, a im stężenie bardziej odbiega od normy, tym większe ryzyko powikłań. Stężenie białka CRP było przedmiotem oceny w badaniu Garneata 2016 oraz Milovanova 2018. W obydwu badaniach stężenie CRP u wszystkich pacjentów przekraczało normę już na początku badania. W trakcie trwania badania w grupie kontrolnej (w obydwu badaniach) stężenie CRP znacznie wzrosło względem wartości początkowych. Podczas oceny po zaplanowanym okresie obserwacji różnice pomiędzy grupami zarówno w badaniu Garneata 2016 jak i Milovanova 2018 były istotne statystycznie i wyniosły odpowiednio: różnica median -1,60 mg/l w 14 mies., różnica median -1,9 mg/l w 14 mies.

W przypadku pozostałych parametrów ocenianych we włączonych badaniach brak jest możliwości porównania otrzymanych wyników z uwagi na ocenę różnych parametrów w badaniach. Szczegóły zawiera AKL wnioskodawcy (str. 113-119, 127-128).

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wnioskodawca wskazuje, że ocenę bezpieczeństwa stosowania VLPD+KA w porównaniu do LPD dokonano na podstawie badań Garneata 2016, Mircescu 2007 oraz Feiten 2005. Ocenie poddano stan odżywiania, parametry antropometryczne, biochemiczne oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych a także zgonów. Parametry antropometryczne oraz biochemiczne przedstawiono w podrozdziale 4.2.1.1 AWA, w niniejszym podrozdziale zestawiono informacje dotyczące zgonów oraz działań niepożądanych.

Zgony

W badaniach Garneata 2016 i Mircescu 2007 nie odnotowano zgonów, natomiast w badaniach Feiten 2005 i Milovanova 2018 nie podano informacji o zgonach pacjentów.

Inne zdarzenia niepożądane

Wnioskodawca na podstawie badania Garneata 2016 wskazuje, że suplementacja ketoanalogami aminokwasów była dobrze tolerowana i nie odnotowano żadnych działań niepożądanych.

Podobne wnioski wysnuto na podstawie badania Mircescu 2007, w którym wskazano, że suplementacja KA była dobrze tolerowana. Nie odnotowano żadnych znaczących różnic w zakresie parametrów laboratoryjnych (liczba krwinek, stężenie potasu, poziom enzymów wątrobowych i bilirubiny). Ponadto nie zidentyfikowano żadnych działań niepożądanych po zastosowaniu produktu Ketosteril.

Profil bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń nieporządných nie był przedmiotem oceny w badaniu Feiten 2005 oraz badaniu Milovanova 2018.

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W analizie weryfikacyjnej Agencji z 2015 roku dotyczącej preparatu Ketosteril ocenianego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów” (AOTMiT-OT-4351-28/2015) przedstawiono dane z PSUR (ang. periodic safety update report) o numerze 006 (okres od 01.03.2009 do 29.02.2012), gdzie zarejestrowano 1 przypadek działania niepożądanego (sklasyfikowane wg. SOC): zaburzenia skóry i tkanki podskórnej - wysypka (70 letnia kobieta po zażyciu tabletek doświadczyła wysypki na całym ciele, dalsze leczenie Ketosterilem było dobrze tolerowane). Na tej podstawie oszacowano występowanie działań niepożądanych na 0,0006%.

Wnioskodawca w ramach rozszerzonej analizy bezpieczeństwa włączył do analizy weryfikacyjnej

Niestety wnioskodawca nie przedłożył wraz z publikacjami, dlatego weryfikacja powyższych informacji była niemożliwa.

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii produktem Ketosteril, które spełniałyby kryteria włączenia obrane przez wnioskodawcę.

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

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego przedstawiono poniżej.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku na podstawie ChPL Ketosteril:

- należy systematycznie kontrolować stężenie wapnia we krwi,
- należy zapewnić wystarczającą ilość spożywanych kalorii,
- w przypadku dziedzicznej fenyloketonurii należy uwzględnić zawartość fenyloalaniny w produkcie Ketosteril,
- należy kontrolować stężenie fosforanów w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Ketosteril z wodorotlenkiem glinu.

Działania niepożądane

W ChPL Ketosteril wskazano jedynie, iż bardzo rzadko (<1/10 000) występującym działaniem niepożądanym jest hiperkalcemia, a w przypadku jej wystąpienia zaleca się zmniejszenie dawki witaminy D. Jeśli hiperkalcemia utrzymuje się, należy zmniejszyć dawkę produktu Ketosteril oraz wszystkich innych źródeł wapnia.

Komunikaty bezpieczeństwa

Nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Ketosteril na stronie EMA, URPL i FDA.

4.3. Komentarz Agencji

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 3 badania, w których wzięli udział pacjenci w IV-V stadium PChN (Feiten 2005, N=24; Mircescu 2007, N=53; Garneata 2016, N=207) oraz jedno badanie, w którym wzięli udział pacjenci w stadium IIIB-IV PChN (Milovanova 2018, N=79). Ketosteril w badaniu Milovanova 2018 stosowano w skojarzeniu z dietą niskobiałkową (LPD), natomiast w pozostałych badaniach z dietą bardzo niskobiałkową (VLPD). Komparatorem we wszystkich badaniach była dieta niskobiałkowa (LPD).

W żadnym z badań nie oceniono wpływu leczenia na przeżycia całkowite pacjentów oraz na jakość życia. Natomiast wyłącznie w dwóch badaniach przeprowadzonych w populacji pacjentów w stopniu zaawansowania IV-V PChN oceniono wpływ terapii na odsunięcie w czasie konieczności rozpoczęcia terapii nerkozastępczej. W badaniach Garneata 2016 i Mircescu 2007 wykazano przewagę VLPD+KA nad grupą kontrolną (LPD) w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia konieczności rozpoczęcia RRT, odpowiednio OR=0,44; 95%CI: 0,20; 0,95, po 15 mies. terapii, NNT=10; OR=0,10; 95%CI: 0,01; 0,92 po 11 mies. terapii, NNT=5.

Ponadto w zakresie oceny funkcji nerek w badaniu Mircescu 2007 wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia pogorszenia funkcji nerek w grupie VLPD+KA w porównaniu z grupą kontrolną LPD po 11 mies. terapii (OR=0,22; 95%CI: 0,05; 0,93, NNT=4). A w badaniu Garneata 2016 wykazano przewagę VLPD+KA nad LPD pod względem zmniejszania częstości występowania >50% redukcji początkowego wyniku eGFR po 15 mies. terapii (OR=0,13; 95%CI: 0,04; 0,46, NNT=7).

W zakresie hamowania spadku poziomu eGFR wyniki badań pierwotnych włączonych do AKL wnioskodawcy nie są spójne. Wyniki badania Garneata 2016 (VLPD+KA) oraz badania Milovanova 2018 (LPD+KA), wskazują na istotnie statystycznie wyższy wynik eGFR w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontrolną na koniec badania, a co za tym idzie, przewagę interwencji. Natomiast wyniki badania Mircescu 2007 (VLPD+KA vs LPD) nie wykazały istotnie statystycznej różnicy pomiędzy grupami w zakresie wyniku eGFR po zaplanowanym okresie obserwacji. W zakresie poziomu proteinurii w badaniach pierwotnych włączonych do AKL wnioskodawcy (Mircescu 2007, Garneata 2016) również nie wykazano istotnie statystycznych różnic pomiędzy ramionami badania (VLPD+KA vs LPD) po zaplanowanym okresie obserwacji w zakresie nasilenia proteinurii.

W badaniach Garneata 2016 i Mircescu 2007 nie wykazano różnic między grupami w badaniach pod względem zdarzeń/działań niepożądanych leku. Natomiast profil bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń/działań nieporządnych nie był przedmiotem oceny w badaniu Feiten 2005 oraz badaniu Milovanova 2018.

Powyżej przedstawione wyniki skuteczności z badań pierwotnych dotyczą punktów końcowych istotnych klinicznie w ocenie analityków Agencji (odsunięcie w czasie konieczności leczenia nerkozastępczego) oraz o udowodnionym wpływie na klinicznie istotne punkty końcowe (ocena funkcji nerek, spadek/poziom eGFR, poziom białka w moczu). Tym samym w przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania III PChN brak jest danych dotyczących wpływu suplementacji KA na klinicznie istotne punkty końcowe, a wyniki badania Milovanova 2018 dotyczą wyłącznie pacjentów w stopniu zaawansowania IIIb-IV PChN.

Wyniki odnalezionych przez wnioskodawcę najnowszych przeglądów systematycznych Hahn 2018, Jiang 2016 oraz przeglądów odnalezionych przez analityków Agencji (Rhee 2018 i Li 2019), dotyczących zastosowania różnych ketoanalogów aminokwasów (KA) w połączeniu z dietą bardzo niskobiałkową lub niskobiałkową nie są jednoznaczne pod względem wpływu suplementacji ketoanalogów aminokwasów na opóźnienie progresji choroby nerek.

W zakresie hamowania spadku poziomu eGFR wyniki były na korzyść grupy badanej, w której suplementowano ketoanalogi aminokwasów (VLPD+KA/LPD+KA) w porównaniu z grupą kontrolną w dwóch przeglądach: Jiang 2016 oraz Li 2019. Natomiast w przeglądach Rhee 2018 oraz Hahn 2018 nie wykazano statystycznie istotnej przewagi diety VLPD+KA w porównaniu z grupą kontrolną (LPD) w zakresie spowolnienia spadku wyniku eGFR. Ponadto w przeglądzie Li 2019 wskazano, że różnica średnich wartości eGFR po zakończeniu okresu obserwacji między grupami była wyższa w przypadku porównania LPD + KA z LPD niż w przypadku porównania VLPD + KA z LPD (oba wyniki IS na korzyść interwencji), ale porównanie tych wyników między sobą nie wskazało na IS różnicę pomiędzy porównaniami.

W zakresie punktu końcowego „progresja do ostatniego stadium PChN”, otrzymane wyniki z dwóch badań: Rhee 2018 oraz Hahn 2018 są spójne i wykazują istotną statystycznie przewagę grupy badanej VLPD+KA nad grupą kontrolną LPD w zakresie zmniejszania ryzyka progresji PChN do ostatniego stadium. Ponadto w przeglądzie Jiang 2016 metaanaliza 4 badań nie wykazała istotnie statystycznej różnicy pomiędzy ramionami badań (VLPD+KA/LPD+KA vs LPD) w zakresie stężenia białka w moczu po zakończeniu obserwacji.

Szerszy opis wyżej wymienionych przeglądów systematycznych wraz z wykresami forest-plot można odnaleźć w komentarzu poniżej. Ponadto warto nadmienić, że Ketosteril był przedmiotem oceny w Agencji w 2015 roku w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów”, który dotyczył pacjentów w 4. i 5. stadium PChN. Wówczas wnioskodawca do analizy klinicznej włączył 3 badania pierwotne: NCT02031224 (publikacja Mircescu 2007 oraz manuskrypt nieopublikowanej publikacji Garneata 2016), Feiten 2005 oraz Malvy 1999, w których wzięli udział pacjenci w 4. i 5. stadium PChN. Do aktualnie przedłożonej analizy klinicznej wnioskodawca włączył opublikowaną już pełnotekstową publikację Garneata 2016. A ponadto włączył 2 badania dotyczące populacji pacjentów w 4. lub 5. stopniu PChN (Mircescu 2007, Feiten 2005) oraz jedno badanie dotyczące populacji w stadium 3b. i 4. PChN (Milovanova 2018). Tym samym względem poprzedniej analizy klinicznej aktualnie przedłożona zawiera publikację Milovanova 2018, ze względu na rozszerzenie wnioskowanego wskazania refundacyjnego o pacjentów w 3. stadium choroby. Ponadto nie uwzględnia badania Malvy 1999, które nie spełnia kryteriów włączenia (brak fazy run-in-period; stosowano preparat Ketosteril o masie ketoanalogów aminokwasów 600 mg/1 tabletkę, podczas gdy w ChPL Ketosteril masa ta jest równa 630 mg/1 tabletkę).

Wprowadzone zmiany w AKL nie zmieniają w sposób istotny wyników dla populacji w stadium 4. i 5. PChN.

Wyniki badań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ketoanalogów aminokwasów

Jiang 2016

Badanie Jiang 2016 to przegląd systematyczny obejmujący 5 badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania diety VLPD + ketoanalogi aminokwasów (KAm) vs dieta LPD oraz 4 badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania KAm w połączeniu z dietą LPD vs LPD.

Jednym z parametrów ocenionych w przeglądzie był wynik średnich wartości eGFR na koniec badania. Wynik metaanalizy 5 badań wskazuje na przewagę stosowanej interwencji VLPD+KAm/LPD+KAm w stosunku do grupy kontrolnej (LPD) w zakresie średniego wyniku eGFR uzyskanego na koniec badania, a różnica między grupami była istotna statystycznie (MD=-3,53; 95% CI: -5,24; -1,82; p<0,001). Ponadto metaanaliza 4 badań nie wykazała różnicy między grupami w zakresie poziomu białka w moczu w momencie ukończenia badania.

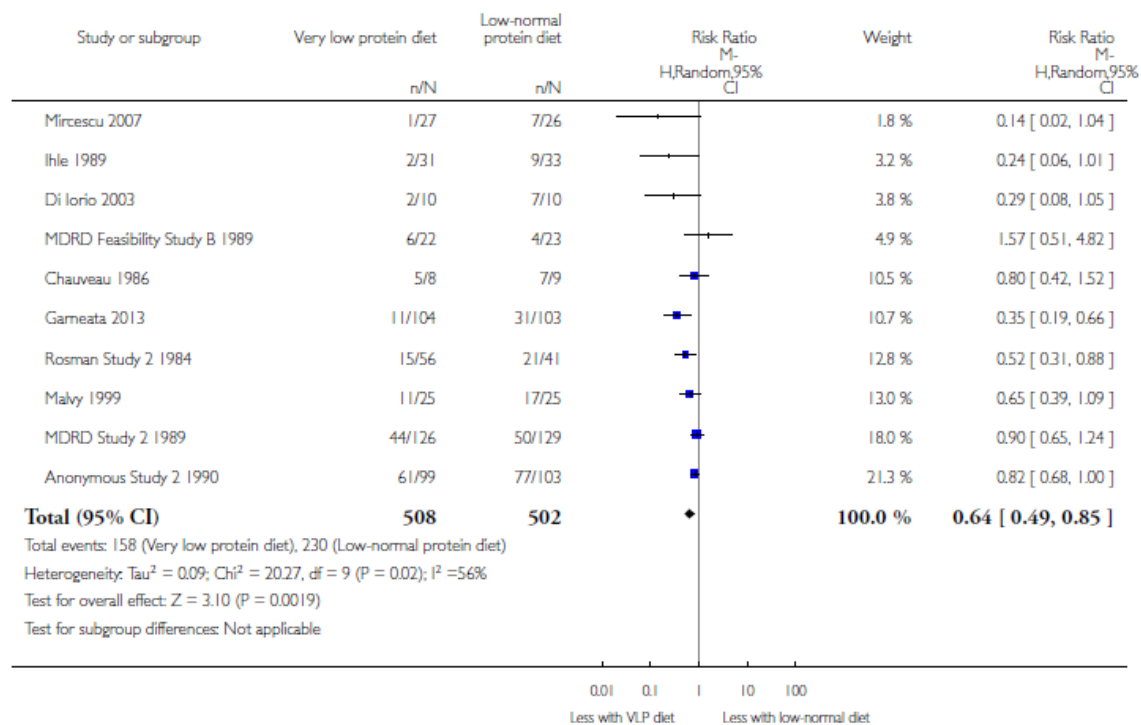
Autorzy badania wskazują, że wyniki przeprowadzonej metaanalizy potwierdzają, iż restrykcyjna niskobiałkowa dieta suplementowana KA opóźnia progresję przewlekłej choroby nerek, obniża hiperefosfotemię, zapobiega nadczynności przytarczyc i odnosi korzyści w zakresie kontroli ciśnienia krwi, nie powodując niedożywienia. Zdaniem autorów przeglądu schemat takiego leczenia powinien być rekomendowany u pacjentów od 3. do 5. stadium PChN.

Hahn 2018

Przegląd systematyczny Hahn 2018 obejmuje łącznie 20 badań pierwotnych dotyczących bezpieczeństwa stosowania diety z obniżoną podażą białka u pacjentów z PChN, wśród których 10 badań dotyczy oceny skuteczności i bezpieczeństwa diety VLPD w porównaniu z ramieniem kontrolnym - dieta LPD (a w przypadku dwóch badań vs regularna dieta, w której spożycie białka wynosi $\geq 0,8$ g/kg/dobę). Wszyscy pacjenci ww. badań byli w 4. lub 5. stadium przewlekłej choroby nerek. Autorzy przeglądu włączali również badania, w których pacjenci suplementowali dietę VLPD ketoanalogami aminokwasów.

Jednym z ocenianych punktów końcowych był wynik po zaplanowanym okresie obserwacji (lub zmiana względem początku badania) wartości eGFR na zakończenie badania, ale przeprowadzona metaanaliza danych z 10 badań nie wykazała istotnych zarówno klinicznie jak i statystycznie różnic w tym zakresie między grupami. Ponadto autorzy przeglądu przeprowadzili metaanalizę danych dotyczących częstości występowania progresji przewlekłej choroby nerek do ostatniego stadium (ang. end stage renal disease, ESRD). Poniżej przedstawiono wykres forest plot dla ocenianego punktu końcowego. Wśród 10 badań włączonych do metaanalizy, w dwóch oceniano stosowanie diety VLPD vs regularna dieta (Ihle 1989, Rosman Study 2 1984), a w pozostałych ośmiu oceniono dietę VLPD + KAm vs LPD. Wyniki metaanalizy wskazują, że u pacjentów stosujących dietę VLPD istotnie statystycznie rzadziej dochodziło do progresji przewlekłej choroby nerek do ostatniego stadium w porównaniu z dietą LPD (RR=0,64; 95% CI: 0,49; 0,85; p=0,002).

Rysunek 1. Wyniki metaanalizy danych w zakresie progresji choroby do ostatniego stadium ESRD (źródło: Hahn 2018)



W ramach analizy bezpieczeństwa autorzy przeprowadzili metaanalizę danych w zakresie zgonów (z dowolnej przyczyny) na podstawie 6 badań. Uzyskane wyniki badań nie wskazują na istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny w grupie pacjentów stosujących dietę VLPD w porównaniu do pacjentów stosujących dietę LPD lub regularną ($RR=1,26$; 95% CI: 0,62; 2,54; $p=0,52$), a odsetek pacjentów, którzy umarli z dowolnej przyczyny był większy w grupie VLPD.

Rhee 2018

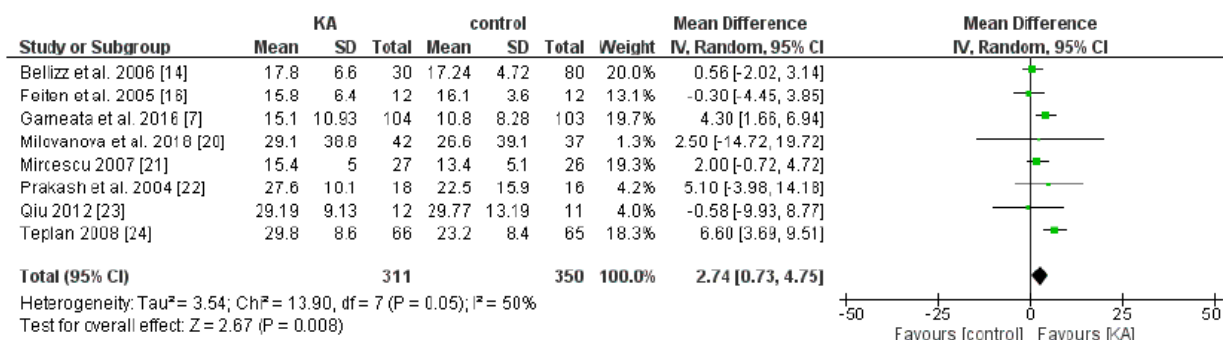
Głównym celem przeglądu systematycznego Rhee 2018 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania diety LPD suplementowanej KAm vs dieta o wyższej zawartości białka. Autorzy do przeglądu włączyli również badania, w których porównano stosowanie KAm + VLPD vs LPD (7 badań) i wykonali dla ich wyników oddzielną metaanalizę.

Metaanaliza danych z 3 badań w zakresie progresji choroby do ostatniego stadium PChN wskazuje na istotnie statystycznie mniejsze o 13% ryzyko progresji w grupie VLPD + KAm w porównaniu do LPD: $RD=-0,13$; 95%CI: -0,20; -0,05. Ponadto metaanaliza wyników eGFR po roku obserwacji wskazuje na wyższy poziom eGFR w grupie VLPD + KAm vs LPD, ale różnica między grupami nie uzyskała poziomu istotności statystycznej.

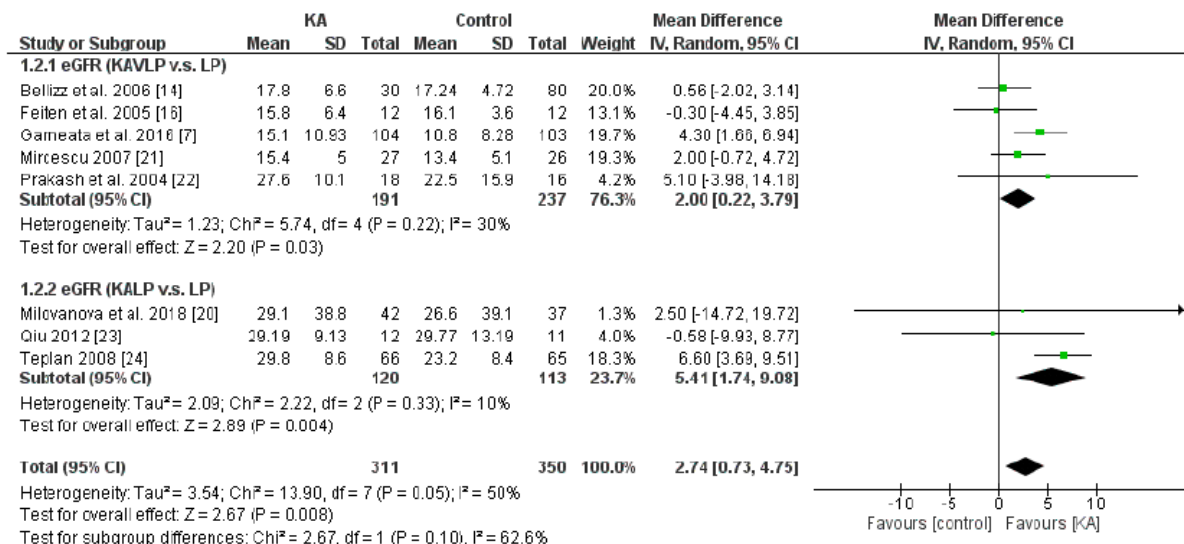
Li 2019

Badanie wtórne Li 2019 obejmuje 12 badań pierwotnych z zastosowaniem diety VLPD + KAm vs LPD lub LPD + KAm vs LPD. Autorzy przeglądu przeprowadzili metaanalizę danych w zakresie wyniku eGFR po zaplanowanym okresie obserwacji w kilku wariantach.

W pierwszym wariantcie autorzy przeprowadzili metaanalizę danych z badań, niezależnie od zastosowanej w nich diety w ramieniu interwencji, aby sprawdzić ogólny wpływ KAm w połączeniu z dietą na uzyskany poziom eGFR. Wyniki takiej metaanalizy wykazały, że suplementacja KAm niezależnie od towarzyszącej diety powoduje zahamowanie spadku eGFR u pacjentów z PChN ($MD = 2,74$ ml/min; 95% CI: 0,73, 4,75, $p=0,008$), a wynik jest istotny statystycznie.

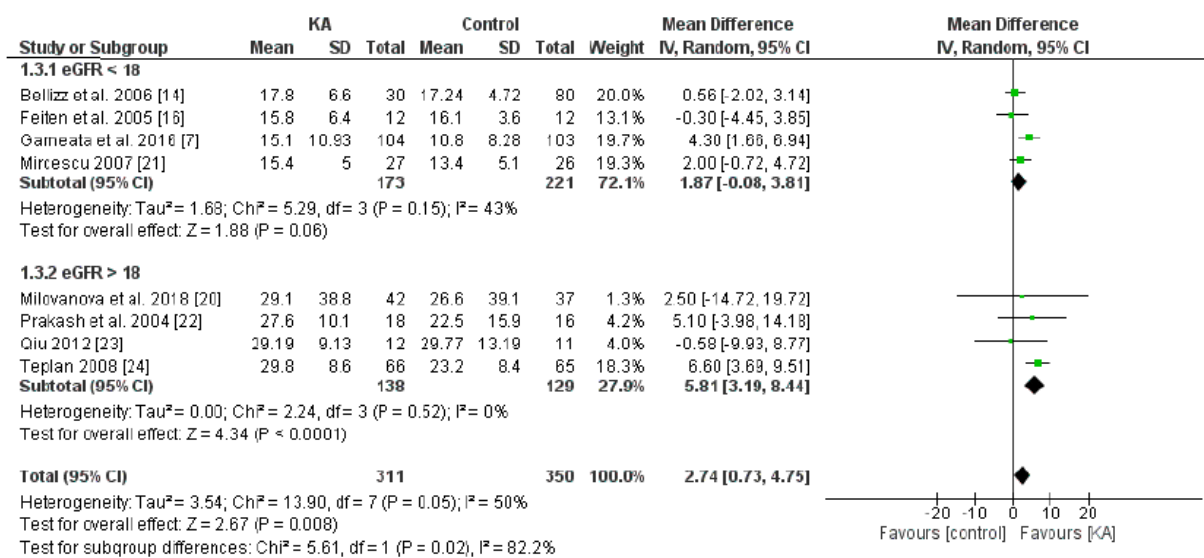
Rysunek 2. Wynik metaanalizy danych w zakresie wyniku eGFR [ml/min] po zaplanowanym okresie obserwacji dla grupy badanej VLPD+KAm/LPD+KAm vs LPD (źródło: Li 2019)

W wariancie drugim badacze chcieli sprawdzić czy suplementacja KAm jest bardziej skuteczna w hamowaniu spadku eGFR w przypadku gdy pacjenci stosują dietę VLPD czy też dietę LPD. Wyniki wskazują, że różnica średnich między grupami jest wyższa w przypadku porównania LPD + KAm z LPD niż w przypadku porównania VLPD + KAm z LPD, ale porównanie tych terapii nie wskazało na wyniki istotne statystycznie w zakresie różnicy pomiędzy grupami (p=0,10).

Rysunek 3. Wynik metaanalizy danych w zakresie wyniku eGFR [ml/min] po zaplanowanym okresie obserwacji dla badań VLPD+KAm vs LPD oraz dla badań LPD+KAm vs LPD (źródło: Li 2019)

W ostatnim wariancie autorzy przeglądu chcieli ocenić czy moment rozpoczęcia suplementacji KAm w zależności od stopnia zaawansowania PChN ma wpływ na wyniki eGFR. W tym celu przeprowadzono analizę wyników 4 badań, w których eGFR pacjentów przyjmujących KAm wynosił <18 ml/min/1,73 m² oraz analizę wyników 4 badań, w których wprowadzono suplementację KAm u pacjentów z eGFR na poziomie >18 ml/min/1,73 m². Wyniki wskazują, że w grupie pacjentów z eGFR >18 mL/min/1,73 m² suplementacja KAm przynosi wyraźne korzyści terapeutyczne pacjentom w zakresie spowolnienia spadku eGFR (MD=5,81, 95%CI: 3,19; 8,44; p<0,001), natomiast w grupie pacjentów z eGFR <18 ml/min/1,73 m² wpływ suplementacji KAm jest niepewny (MD=1,87; 95%CI: -0,08; 3,81; p=0,06). Różnica pomiędzy ww. grupami była istotna statystycznie: p=0,02.

Rysunek 4. Wynik metaanalizy danych w zakresie wyniku eGFR [ml/min] po zaplanowanym okresie obserwacji dla badań z pacjentami z eGFR > 18 mL/min/1,73 m² oraz dla badań z eGFR <18 mL/min/1,73 m² (źródło: Li 2019)



5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania leku Ketosteril u dorosłych chorych na przewlekłą chorobą nerek (PChN), u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA). Wnioskodawca dokonał również zestawienia kosztów i konsekwencji związanych ze stosowaniem ocenianej interwencji i komparatora (rozdział 9.2 AE wnioskodawcy).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję w postaci diety bardzo niskobiałkowej (VLPD, ang. very low protein diet) wzbogaconej preparatem Ketosteril zawierającym ketoanalogi aminokwasów (KA) porównano z przestrzeganiem diety niskobiałkowej (LPD, ang. low protein diet).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

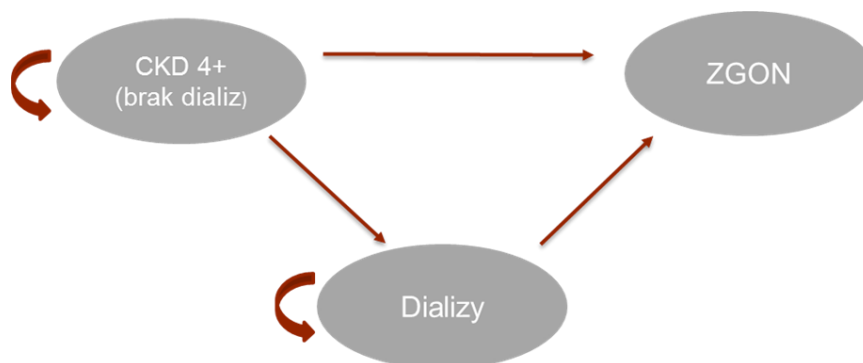
W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Z uwagi na fakt, że modelowane krzywe przeżycia wygasają po ok. 213 cyklach (17,75 lat), wnioskodawca uznał, że horyzont czasowy odpowiadający horyzontowi dożywotniemu wynosi 18 lat. Poniżej przedstawiono krzywe przeżycia wygenerowane przez analityków Agencji na podstawie danych znajdujących się w arkuszu MS Excel stanowiącym element AE wnioskodawcy.

Rysunek 5. Przeżycie chorych stosujących interwencję ocenianą i komparator na podstawie modelu dostarczonego przez wnioskodawcę



Model

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem dostosowanego do warunków polskich modelu Markowa zaimplementowanego w skoroszybie MS Excel. Schemat wykorzystanego modelu przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 6. Schemat modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy [Źródło: AE wnioskodawcy]

Powyższy schemat uwzględnia jedynie chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium \geq IV (CKD 4+). Jednak zgodnie z deklaracją wnioskodawcy, opracowany model odpowiada również populacji poszerzonej o chorych w III stadium PChN, tym samym obejmując całość populacji docelowej.

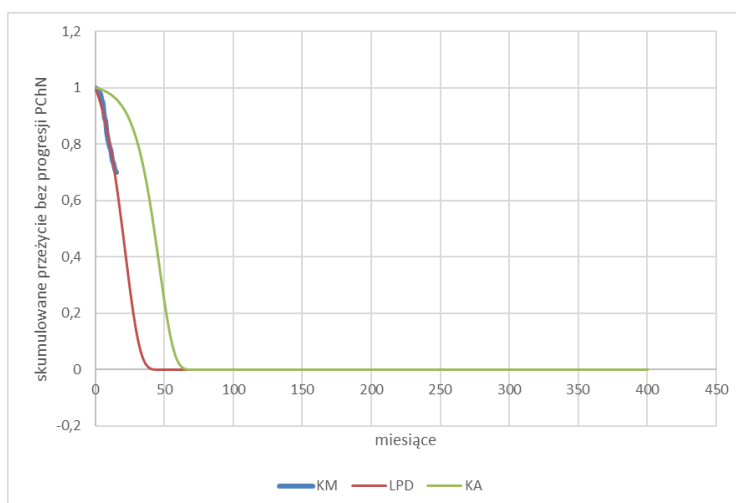
Początkowym stanem w modelu jest PChN bez dializ, w którym chory może stosować KA + VLPD lub LPD. Wraz z kolejnymi cyklami chory może pozostać w tym stanie, przejść do stanu Dializy lub stanu ZGON. W przypadku stanu Dializy chory jest poddawany hemodializie lub dializie otrzewnowej, a kolejne cykle niosą ze sobą możliwość pozostania w tym stanie lub przejścia do stanu ZGON. Stan ZGON jest zaś stanem absorbującym. Długość cyklu wynosi jeden miesiąc.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwo pozostania w stanie CKD4+ zostało wyznaczone w oparciu o wyniki badania Garneata 2016 przeprowadzonego w populacji pacjentów w stadium zaawansowania PChN 4. lub 5. w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – czas do wystąpienia redukcji wartości współczynnika eGFR o $>$ 50% lub konieczność rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT, ang. renal replacement therapy). Zdaniem wnioskodawcy wyniki z powyższego badania można zastosować dla całej wnioskowanej populacji (pacjenci w stadium PChN 3.-5. – patrz komentarz analityków Agencji rozdział 5.3). Wnioskodawca przeprowadził modelowanie wyników w tym zakresie poza horyzont czasowy badania. Modelowano wyniki uzyskane w ramieniu LPD, wybierając w tym celu funkcję parametryczną Gomperta ze względu na najlepsze dopasowanie wg oceny przeprowadzonej pod względem wartości następujących parametrów: błędu względnego, różnicy AUC (ang. Area Under the Curve, obszar pod krzywą) w ciągu 15 mies. oraz różnicy w prognozowanym czasie życia i oceny graficznej (wybór szczegółowo uzasadniony w AE wnioskodawcy, rozdział 6.2). Dane dot. prawdopodobieństwa wystąpienia ww. zdarzeń w ramieniu ocenianej interwencji wygenerowano poprzez wykorzystanie wartości HR uzyskanej w badaniu (HR=0,1). Testowano również odwrotną możliwość – modelowania krzywej na podstawie wyników dla ramienia KA + VLPD i generowania krzywej dla LPD poprzez zastosowanie odwróconego HR. Wybór ramienia, na podstawie którego modelowano wyniki w dłuższym horyzoncie czasowym przeprowadzono również w oparciu o wskazane wyżej kryteria. Na poniższym wykresie przedstawiono krzywą uzyskaną w wyniku modelowania (niebieska krzywa stanowi krzywą Kaplana-Meiera dla pierwszorzędnego punktu końcowego w ramieniu LPD z badania Garneta 2016). Alternatywne krzywe powstałe w wyniku modelowania danych z wykorzystaniem innych funkcji parametrycznych znajdują się w rozdziale 12.1 AE wnioskodawcy.

Rysunek 7. Progresa PChN oszacowana na podstawie danych Kaplana-Meiera dla ramienia LPD z dopasowanym rozkładem parametrycznym Gomperta



W modelu nie uwzględniono jednej ze składowych złożonego punktu końcowego, tj. redukcji początkowej wartości eGFR o > 50%. W celu wyznaczenia prawdopodobieństwa przejścia ze stanu CKD4+ do stanu Dializy zastosowano współczynnik korygujący dla proporcji zdarzeń redukcji eGFR w stosunku do wszystkich zdarzeń uwzględnionych w złożonym punkcie końcowym, oszacowany na podstawie wyników badania Garneta 2016.

Prawdopodobieństwo zgonu chorych w stanie Dializy przyjęto na podstawie danych z opracowania Agencji nr AOTMiT-WT-553-20/2015 (19,1% w ujęciu rocznym). Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu CKD4+ do stanu ZGON wyznaczono jako odwrotność współczynnika ryzyka zgonu chorych poddawanych dializie względem pacjentów z przewlekłą chorobą nerek na podstawie publikacji Neovius 2013.

Poniżej zestawiono najważniejsze pozostałe dane wejściowe wykorzystane w modelu wnioskodawcy.

Tabela 26. Dane wejściowe do modelu AE wnioskodawcy

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
Horyzont czasowy		dożywotni (ok. 18 lat)	Założenie wnioskodawcy	
Długość cyklu w modelowaniu		1 miesiąc	Założenie wnioskodawcy	
Dawka dobową		18 tabl./dobę	ChPL Ketosteril, Garneata 2016	
CZN opakowania Ketosteril			Dane wnioskodawcy	
RSS			Dane wnioskodawcy	
Częstość występowania dializy otrzewnowej/ hemodializy		10% / 90%	Czyżewski 2014	
Koszt leczenia nerkozastępczego (w przeliczeniu na 1 cykl)		5 347,30 PLN	Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ	
Koszt monitorowania (w przeliczeniu na 1 cykl)	KA	98 PLN	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ	
	LPD	65 PLN		
Koszt kwalifikacji do programu		108,16 PLN	Zarządzenie Nr 98/2018/DGL	
Koszt suplementacji (w przeliczeniu na 1 cykl)	KA	64,72 PLN	wybrane apteki internetowe, Garneata 2016	
	LPD	86,02 PLN		
Jakość życia	CKD 4+		0,79 (95%CI: 0,70; 0,89)	Wyld 2012
	Dializy	Hemodializa	0,69 (95%CI: 0,59; 0,80)	
		CAPD	0,72 (95%CI: 0,60; 0,85)	
		APD	0,80 (95%CI: 0,69; 0,91)	
Zgon		0,00	Założenie wnioskodawcy	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	Wytyczne HTA
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne HTA

APD – (ang. automatic peritoneal dialysis) automatyczna dializa otrzewnowa; CAPD – (ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis) ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa; CZN – cena zbytu netto; RSS – (ang. risk-sharing scheme) mechanizm podziału ryzyka

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy przedstawione przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej AE dla porównania: KA + VLPD vs LPD, perspektywa NFZ

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	KA + VLPD	LPD	KA + VLPD	LPD
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Wyniki analizy wnioskodawcy z perspektywy wspólnej

wnioskowanie jest spójne z wynikami przedstawionymi powyżej.

W AE wnioskodawcy wskazano, że wyniki analizy są takie same niezależnie od rozpatrywanej populacji, tj. chorych w stadium zaawansowania PChN IV-V, jak i pacjentów w stadium III-V (patrz komentarz analityków Agencji rozdział 5.3).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto wynosi

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi . Oszacowana wartość progowa jest od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Z uwagi na fakt, że w rozpatrywanym problemie decyzyjnym nie można wskazać komparatora podlegającego finansowaniu ze środków publicznych, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

¹ 139 953 zł/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości:

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości poprzez przyjęcie skrajnych wartości kluczowych parametrów uznanych za obciążone największą niepewnością. W analizie wzięto pod uwagę alternatywne wartości dla następujących parametrów:

- stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych,
- częstotliwość hemodializy,
- odsetek chorych kierowanych na hemodializę,
- koszt jednostkowy hemodializy,
- dawkowanie Ketosterilu,
- źródło przyjętych wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia,
- wartość HR dla porównania KA + VLPD vs LPD w zakresie progresji PChN,
- długość horyzontu czasowego,
- wybór krzywej Kaplana-Meiera wykorzystanej do modelowania skuteczności leczenia w horyzoncie czasowym analizy,
- wybór rozkładu dla krzywej przeżycia bez dializy,
- wybór źródła parametrów dopasowania (program R vs Solver) dla rozkładu Gomperta,
- wartość HR dla porównania chorych poddanych hemodializie względem chorych niedializowanych w zakresie ryzyka zgonu,
- wartość HR dla porównania chorych poddanych dializie otrzewnowej względem chorych niedializowanych w zakresie ryzyka zgonu,
- koszt preparatów stosowanych w suplementacji,
- danych dot. częstości występowania poszczególnych składowych złożonego punktu końcowego ocenianego w badaniu Garneata 2016,
- prawdopodobieństwo zgonu chorych dializowanych.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w AE wnioskodawcy w rozdziale 10.1.

Należy zauważyć, że wbrew deklaracjom wnioskodawcy przeprowadzona analiza wrażliwości nie stanowi analizy wartości skrajnych dla części testowanych parametrów. Na przykład zmianę horyzontu czasowego analizy testowano jedynie jednostronnie, tzn. nie oceniano wpływu wydłużenia horyzontu czasowego. Prawdopodobnie wynika to z uznania założonego horyzontu czasowego za dożywotni.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości:

Wnioskodawca przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości jedynie dla perspektywy płatnika publicznego w wariancie uwzględniającym RSS. Wśród testowanych parametrów uwzględniono:

- częstotliwość hemodializy i ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej,
- prawdopodobieństwo przejścia ze stanu Dializy do stanu ZGON,
- wartości HR dla ryzyka zgonu chorych poddanych hemodializie oraz dializie otrzewnowej względem chorych z PChN,
- koszt Ketosterilu w cyklu,
- koszt monitorowania w ramieniu KA + VLPD i w ramieniu LPD,
- koszt suplementacji w ramieniu KA + VLPD i w ramieniu LPD,
- koszt dializ,
- wartość parametrów rozkładu Gomperta w ramach modelowania krzywej Kaplana-Meiera dot. wyników pierwszorzędnego punktu końcowego z badania Garneata 2016,
- wartość HR dla ryzyka progresji w ramieniu KA + VLPD vs LPD,
- odsetek chorych wymagających terapii nerkozastępczej w ramieniu KA + VLPD i w ramieniu LPD (współczynnik korygujący dla proporcji zdarzeń redukcji eGFR w stosunku do wszystkich zdarzeń uwzględnionych w złożonym punkcie końcowym dla każdego z ramion),
- wartość użyteczności stanu zdrowia CKD 4+ oraz poszczególnych składowych stanu zdrowia Dializy.

Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy użyciu rozkładu normalnego. Szczegóły dotyczące wybranych rozkładów dla poszczególnych parametrów zostały przedstawione w rozdziale 11 AE wnioskodawcy. Analizę przeprowadzono poprzez 1000 symulacji metodą Monte Carlo.

Średni wyniki analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę sugeruje możliwość uzyskania lepszych efektów niż w analizie podstawowej przy jednoczesnym wzroście kosztów inkrementalnych (w AE wnioskodawcy błędnie wskazano, że uzyskane średnie koszty inkrementalne są niższe niż w analizie podstawowej).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zostały zobrazowane na poniższym wykresie.

[Redacted]



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W ramach schematu PICO wnioskodawca wskazuje jedynie populację w IV i V stadium PChN, jednak w komentarzu podano informację o poszerzeniu populacji docelowej o chorych w III stopniu. Jednakże uwzględnienie populacji w III stadium zaawansowania PChN nie znajduje odzwierciedlenia w danych wykorzystanych do budowy modelu.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	W ramach schematu PICO wnioskodawca nie wskazał, że podawaniu ketoanalogów aminokwasów w ramach wnioskowanego programu lekowego towarzyszy stosowanie diety bardzo niskobiałkowej (VLPD).
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Komentarz Agencji dot. wyboru technologii alternatywnej znajduje się w rozdziale 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego i wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Wnioskodawca jako właściwy wskazał dożywny horyzont czasowy. W rzeczywistości horyzont w przedłożonym modelu wynosi ok. 18 lat, co zostało uargumentowane wygasaniem krzywych przeżycia po tym okresie. Analitycy Agencji zweryfikowali wpływ wydłużenia horyzontu czasowego analizy o 5 lat, [redacted]. Wydaje się więc, że przyjęty horyzont czasowy może być niewystarczający by uchwycić wszystkie różnice między porównywanymi technologiami. Należy przy tym mieć na uwadze, że badanie Garneta 2016, z którego zaczerpnięto dane nt. skuteczności KA + VLPD vs LPD obejmowało jedynie okres 15 mies., dlatego skuteczność i powiązane z nią koszty w późniejszym okresie są efektem modelowania.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Wnioskodawca nie podaje argumentów przemawiających za wyborem publikacji Wyld 2012 jako źródła użyteczności stanów zdrowia w przedłożonym modelu. Niemniej jednak, po weryfikacji pozostałych publikacji odnalezionych przez wnioskodawcę w ramach przeprowadzonego przeglądu, analitycy Agencji zgadzają się z wyborem wnioskodawcy.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia i założenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdział 13 AE wnioskodawcy):

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

niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości;

- *Większość powikłań występujących przy dializach można uniknąć za pomocą odpowiednich środków zapobiegawczych, bądź też część z nich oraz leczenie pomocnicze może być rozliczane w ramach dializ. W związku z powyższym w analizie nie szacowano dodatkowo tych kosztów;*
- *Pierwszorzędowy punkt końcowy (progresja PChN) z badania Garneata 2016 wykorzystany w niniejszej analizie był złożony (definiowany jako konieczność rozpoczęcia RRT lub >50% redukcja początkowego wyniku eGFR). Powyżej 50% redukcja początkowego wyniku eGFR nie została uwzględniona w modelowaniu ekonomicznym, ponieważ nie wiąże się z natychmiastowymi implikacjami praktycznymi. Aby to uwzględnić zastosowano współczynnik korygujący dla proporcji zdarzeń eGFR w odniesieniu do wszystkich zdarzeń uwzględnionych na krzywej KM (proporcja RRT: 91,7% w ramieniu VLPD+KA i 76,9% w LPD);*
- *Przyjęto, że ewentualne nieznaczne różnice charakterystyki chorych w stadium III-V względem chorych w stadium IV-V zostały uchwycone w wynikach analizy wrażliwości.*

Komentarz analityków Agencji:

W obliczu wyników analizy klinicznej wskazujących na IS różnice w zakresie skuteczności dla porównania interwencji w postaci KA + VLPD vs LPD, wybór analizy kosztów użyteczności jako techniki analitycznej należy uznać za zasadny.

Wnioskodawca założył, że wyniki AE są takie same niezależnie od rozpatrywanej populacji docelowej, tzn. dla chorych z PChN w stadium IV-V i chorych w stadium III-V. Tymczasem część danych wykorzystanych w modelu dotyczyła jedynie chorych w bardziej zaawansowanym stadium choroby, tzn. IV i V. Dotyczy to przede wszystkim danych dot. skuteczności porównywanych interwencji, zaczerpniętych z badania Garneata 2016. W badaniu Milovanova 2018, które dotyczyło zastosowania ketoaminokwasów wraz z dietą LPD u chorych w stadium IIIb-IV PChN, nie oceniano ryzyka rozpoczęcia terapii nerkozastępczej. Z tego względu trudno w sposób jednoznaczny określić, czy zaobserwowane w tym badaniu spowolnienie redukcji wartości eGFR będzie mieć przełożenie na wydłużenie czasu do rozpoczęcia RRT w tej grupie. Ponadto, niemożliwe jest określenie dynamiki zmian w tej populacji chorych – możliwe, że zastosowany horyzont jest zbyt krótki by uchwycić ewentualne różnice między interwencjami – z uwagi na stosowanie stóp dyskontowych szybsze pojawienie się różnic w skuteczności między porównywanymi interwencjami prowadzi do wyższych wartości inkrementalnych. Również w zakresie prawdopodobieństwa zgonu w stanie CKD 4+ zaimplementowane dane przyjęto na podstawie badania Neovius 2013, w którym brano pod uwagę pacjentów z IV i V stadium PChN. W związku z tym zdaniem analityków Agencji, wnioskowanie o efektywności kosztowej ocenianej terapii w przypadku chorych w III stadium PChN na podstawie przedłożonej AE jest obarczone znaczną niepewnością.

Pominięcie kosztów monitorowania w przypadku pacjentów dializowanych zdaniem analityków Agencji nie jest zasadne. Wnioskodawca uznał te koszty za nieróżniące, co nie jest zgodne z prawdą, gdyż w rozpatrywanym horyzoncie czasowym zgodnie z przekazanym modelem chorzy stosujący jedynie LPD spędzają więcej czasu w stanie zdrowia Dializy niż pacjenci przujmujący ocenianą interwencję. Można jednak uznać, że podejście wnioskodawcy ma charakter konserwatywny, gdyż uwzględnienie ww. kosztów spowodowałoby spadek kosztów inkrementalnych. Podobne wnioski dotyczą pominięcia kosztów i skuteczności przeszczepienia nerki, co zostało skomentowane przez wnioskodawcę w AE.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdział 13 AE wnioskodawcy):

- *W przeglądzie systematycznym do jakości życia nie odnaleziono pełnego zestawu wartości EQ-5D pasujących bezpośrednio do stanów modelu;*
- *Prawdopodobieństwo przejścia od dializy do śmierci zostało zamodelowane, aby odzwierciedlić 19,1% rocznej śmiertelności polskich pacjentów dializowanych. W przypadku braku lokalnych danych dotyczących śmiertelności chorych w stanie CKD 4+ (brak dializ), odsetek chorych umierających w tym stanie został oszacowany poprzez odwrócenie opublikowanego współczynnika ryzyka zgonu pacjentów poddawanych hemodializie w porównaniu z pacjentami z przewlekłą chorobą nerek (HR zgon HD vs CKD: 2,6; HR zgon PD vs CKD: 1,7).*

Komentarz analityków Agencji

Głównym ograniczeniem przedłożonej analizy jest wykorzystanie danych dot. skuteczności porównywanych interwencji pochodzących z badania Garneata 2016 charakteryzującego się wysokim ryzykiem błędu systematycznego wg skali Cochrane. Analiza wyników ww. badania wykazała wiele niespójności, w związku z czym wyniki analizy ekonomicznej obarczone są dużą niepewnością. Jak pokazały wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę, przyjęcie alternatywnych wyników dla punktów końcowych, których źródłem jest publikacja Garneata 2016 (opublikowano niespójne wyniki), może powodować [REDAKTOWANE] (wariant z RSS, perspektywa NFZ, [REDAKTOWANE]).

Należy zauważyć, że opis badań wykonywanych w ramach kwalifikacji do programu i monitorowania leczenia w AE wnioskodawcy odpowiada zapisom programu lekowego zaproponowanego wraz z wnioskiem o refundację złożonym w 2012 r. Zapisy obecnie proponowanego programu różnią się nieznacznie, np. w kryteriach kwalifikacji obecnie oceniany program zakłada przeprowadzenie ogólnego badania moczu, czego nie uwzględniała poprzednia propozycja. Podobnie, obecne zapisy poszerzają zakres parametrów biochemicznych ocenianych w badaniu krwi, zarówno w momencie kwalifikacji, jak i monitorowania. Niemniej, w opinii analityków Agencji różnice te nie powinny mieć znaczącego wpływu na generowane koszty.

Zdaniem analityków Agencji, właściwym byłoby uwzględnienie kosztów konsultacji nefrologicznej i dietetycznej jako świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu nie zaś, jak to założono w AE wnioskodawcy: świadczenia specjalistycznego I typu. Koszt tego świadczenia mógłby wówczas wzrosnąć trzykrotnie (108,16 zł vs 33 zł za 1 punkt rozliczeniowy). [REDAKTOWANE]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną przedstawionego modelu, z której raport został przedstawiony w rozdziale 12.1 AE wnioskodawcy. Wyniki walidacji wskazują na poprawne działanie modelu.

W ramach AE przeprowadzona została również walidacja konwergencji, w ramach której przedstawiono wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych dot. rozpatrywanego problemu zdrowotnego, a właściwie jednej analizy, której wyniki opublikowano w postaci abstraktu i następnie pełnego tekstu. Należy jednak zauważyć, że przytoczona analiza skupiała się na odmiennym problemie niż oceniany w ramach obecnego wniosku refundacyjnego, tzn. jej celem była ocena opłacalności rozpoczęcia suplementacji ketoanalogami aminokwasów w zależności od momentu włączenia ich do diety. Ponieważ horyzont czasowy wspomnianej analizy wynosił 10 lat, w opinii wnioskodawcy potwierdza to zasadność modelowania efektów i kosztów w długim horyzoncie czasowym.

Wnioskodawca nie odnalazł badań dla porównywanych interwencji z dłuższym horyzontem obserwacji niż badanie Garneata 2016, w związku z czym walidacja zewnętrzna nie była możliwa.

W AE wnioskodawcy nie odniesiono się do danych wykorzystanych w analizie przedłożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym dla leku Ketosteril z 2012 r. (ocena w 2015 r.) oraz jej wyników. Populację docelową stanowili wówczas chorzy z PChN w stadium IV-V. Analiza ta została przeprowadzona techniką kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym, który wyniósł ok. 40 lat. Model zakładał początkowy wiek pacjentów na 60 lat. Tymczasem rozpatrywany obecnie model, w którym założono, że horyzont 18-letni odpowiada horyzontowi dożywniemu obejmował chorych o charakterystyce, jak w badaniu Garneata 2016, tzn. wiek ok. 53-55 lat. Oznacza to, że mimo uwzględnienia pacjentów nawet nieco młodszych, horyzont czasowy odpowiadający horyzontowi dożywniemu jest o ponad połowę krótszy niż w poprzednio analizowanym modelu. Modele te różnią się wykorzystanymi źródłami danych wejściowych, co wynika przede wszystkim z różnicy czasu, w jakim zostały opracowane – w obecnym modelu wykorzystano dane pochodzące ze źródeł opublikowanych po przedłożeniu pierwotnego modelu (dot. m.in. danych w zakresie skuteczności i przeżycia). Ponadto obecnie przyjęto wyższe dawkowanie preparatu Ketosteril – 18 tabletek vs 15 tabletek/dobę. Rozbieżności te generują niespójność wyników porównywanych analiz: wg wyników analizy poddanej weryfikacji w 2015 r. KA + VLDP okazała się technologią dominującą (tańszą i skuteczniejszą) względem LPD, ICUR wyniósł -15 134 zł, przy czym inkrementalne QALY osiągnęło wartość zbliżoną do obserwowanej obecnie, tj. 0,609. Przeprowadzona wówczas jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że przyjęcie dawkowania leku Ketosteril na poziomie 18 tabletek/dobę powoduje wzrost wskaźnika ICUR do 3 381,51 zł (o 122% względem wartości początkowej). Zmianę wnioskowania powodowało również przyjęcie alternatywnych założeń odnośnie skuteczności technologii alternatywnej. W żadnym przypadku nie osiągnięto jednak wartości ICUR przekraczającej próg opłacalności.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała potrzeby przeprowadzenia obliczeń własnych. Ocenę wpływu zmiany wątpliwych parametrów omówiono w rozdziale 5.3.2.

5.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z wynikami analizy wnioskodawcy stosowanie leku Ketosteril w skojarzeniu z dietą VLPD jest technologią [redacted] względem diety LPD w populacji chorych z PChN w stadium III-V [redacted]

[redacted] Poważnym ograniczeniem AE jest fakt, że przedłożony model został wykonany w oparciu o dane dla populacji w stadium IV-V PChN, a niniejszy wniosek dotyczy chorych w stadium III-V PChN. Zdaniem wnioskodawcy wyniki AE są takie same dla obu ww. populacji. Jednak w opinii analityków Agencji założenie takie nie jest w pełni uzasadnione, brak jest bowiem odpowiednich danych w tym zakresie na jego potwierdzenie.

Znaczne ograniczenie przedłożonej aktualnie analizy stanowi wykorzystanie danych dotyczących skuteczności porównywanych interwencji pochodzących z charakteryzującego się wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego badania Garneata 2016. Ponadto, wątpliwości analityków Agencji dotyczą również przyjętej długości horyzontu czasowego analizy oraz sposobu rozliczania kosztów konsultacji wynikających z zapisów programu lekowego. Wydłużenie horyzontu czasowego z 18 do 23 lat jak i przyjęcie innego kosztu rozliczania wizyt u nefrologia i dietetyka (z 33 zł na 108 zł) powoduje [redacted]

Wszystkie wskazane wyżej aspekty powodują, że wnioskowanie na podstawie przedłożonej AE obarczone jest dużą niepewnością.

Warto nadmienić, że w analizie ekonomicznej dla zastosowania leku Ketosteril w populacji pacjentów w IV-V stadium PChN ocenianej w Agencji w 2015 r. w ramach scenariusza podstawowego wykazano, że KA + VLPD jest technologią dominującą (tańszą i skuteczniejszą). Ponadto w żadnym wariancie jednokierunkowej analizy wrażliwości wartość ICUR nie przekroczyła progu opłacalności. Jednakże oba modele ekonomiczne różnią się m.in.: danymi wejściowymi dotyczącymi charakterystyki pacjentów, danymi o skuteczności terapii, długością horyzontu czasowego, a także dawkowaniem i ceną leku Ketosteril.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy jest oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i pacjenta, wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów, KA) stosowanego w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek, w ramach nowo utworzonego programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD10: N18)”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego (lipiec 2019-czerwiec 2021), który zdaniem wnioskodawcy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi na rynku i osiągnięcia stabilnej wielkości sprzedaży oraz odpowiada długości obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.

Populacja

Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w III, IV i V stopniu zaawansowania choroby, których nie kieruje się jeszcze na terapię nerkozastępczą, spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Dodatkowo, wnioskodawca, wyodrębnił populację chorych wyłącznie w IV i V stadium PChN.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący

Brak refundacji preparatu Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów) w przewlekłej chorobie nerek w III, IV i V stopniu zaawansowania choroby. Pacjenci stosują dietę niskobiałkową (0,6-0,8 g białka/ kg masy ciała/ dobę).

Scenariusz nowy

Terapia produktem leczniczym Ketosteril jest finansowana ze środków publicznych w ramach nowo utworzonego programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD10: N18)” u pacjentów w III, IV i V stopniu zaawansowania choroby, których nie kieruje się na terapię nerkozastępczą. Pacjenci przyjmujący Ketosteril stosują dietę bardzo niskobiałkową (<0,6 mg białka/ kg masy ciała/ dobę).

Struktura i zmiana w rynku

Compliance i adherence

W ramach AWB przyjęto 100% compliance, nie poruszono kwestii mających wpływ na stosowanie się pacjentów do prawidłowego zażywania leków oraz przestrzegania zaleceń żywieniowych.

Budowa modelu AWB

Model AWB jest sprzężony z modelem ekonomicznym. Koszty przedstawione w ramach AWB są obliczane przez model ekonomiczny, uwzględniający skuteczność ketoanalogów stosowanych w połączeniu z dietą bardzo

niskobiałkową w zakresie zmniejszania prawdopodobieństwa przeprowadzania dializ oraz uwzględniający śmiertelność pacjentów. Parametry skuteczności uwzględnione w modelu ekonomicznym zostały przedstawione w rozdziale 5.1.2 AWA.

Warianty analizy

Wnioskodawca oprócz analizy podstawowej (wariant prawdopodobny) przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego, zależnych od liczebności populacji docelowej. Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ parametrów niepewnych na wyniki AWB.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Analizę wykonano w swóich wariantach. Oprócz wnioskowanej populacji (chorzy w stadium III-V PChN, których nie kieruje się jeszcze na terapię nerkozastępczą, spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego) dodatkowo wyodrębniono populację chorych w stadium IV-V PChN.

Wnioskodawca w celu oszacowania liczby pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej choroby nerek w latach objętych horyzontem analizy (tj 07.2019-06.2021) posłużył się danymi demograficznymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczącymi wielkości populacji dorosłych osób w Polsce, prognozowanymi na lata 2018-2021 oraz współczynnikiem chorobowości dla PChN w USA (14,8%, Myśliwiec 2011). Otrzymaną prognozę populacji z rozpoznaniem przewlekłej choroby nerek w okresie 07.2019-06.2021 przemnożono przez odsetek chorych w stadiach IIIb, IV, V (7,7%, 1,3%, 0,9%; Rutkowski 2010, Rutkowski 2010, Myśliwiec 2011).

Następnie ograniczono populację:

- w V stadium choroby do chorych nie leczonych nerkozastępczo (wykluczona liczba chorych leczonych nerkozastępczo: 31 214 w 2019 r., 32 224 w 2020 r., 32 169 w 2021 r.; prognoza na podstawie Rutkowski 2009 i rocznych raportów ERA-EDTA z lat 2008-2015),
- w IIIb, IV i V stadium do chorych świadomych PChN (29%, 49%, 66%, Shah 2011),
- w IIIb, IV i V stadium do chorych przestrzegających diety niskobiałkowej (26,47%, Garneata 2016).

Wnioskodawca przyjął założenie, że zaburzenia metaboliczne w PChN, wymagające restrykcji żywieniowych, pojawiają się u chorych w stadium IIIb, dlatego też chorzy w stadium III kwalifikowani do terapii ketoanalogami, to pacjenci wyłącznie w stadium IIIb.

Wyodrębnioną populację pacjentów w IV i V stadium zaawansowania PChN obliczono w analogiczny sposób.

Koszty

W AWB uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków;
- koszty podania i przepisania leku;
- koszty kwalifikacji do programu lekowego;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia nerkozastępczego;
- koszty suplementacji.

Koszt leków

Do oszacowania kosztu leków niezbędne było oszacowanie dawkowania leku Ketostiril. W analizie podstawowej dawkowanie leku przyjęto jako średnią ilość tabletek na dobę wedle zapisów ChPL (18 tabletek dziennie). W analizie wrażliwości (wariant alternatywny) przyjęto 15 tabletek/ dobę na podstawie dawkowania leku Ketosteril w badaniach klinicznych oraz raportu „Waga i nadwaga Polaków”. Wykonano również analizy wrażliwości przyjmując odpowiednio najniższą i najwyższą dawkę opisaną w ChPL (4 tabletki 3 razy dziennie, 8 tabletek 3 razy dziennie).

Cenę hurtową brutto produktu leczniczego Ketosteril z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Koszty produktu Ketosteril uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Nazwa, postać leku, zawartość opakowania	Wariant analizy	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	Koszt dla NFZ
Ketosteril, tabletki powlekane, 100 szt.	bez RSS	■	■	■	■	■
Ketosteril, tabletki powlekane, 100 szt.	z RSS*	■	■	■	■	■

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania, CHB – cena hurtowa brutto

*w ramach instrumentu podziału ryzyka wnioskodawca

Koszt przepisania leku

Wnioskodawca przyjął, że koszt ten będzie zerowy (świadczenie realizowane podczas monitorowania leczenia chorego).

Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Wnioskodawca przyjął ten koszt na poziomie kosztu świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” na podstawie Zarządzenia Nr 98/2018/DGL w wysokości 108,16 PLN (koszt jednorazowy).

Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym

Ryczałt roczny na diagnostykę w programie oszacowano zakładając, że pacjent w ciągu roku odbędzie 12 wizyt specjalistycznych 2-go typu (konieczność wykonania badań mitorujacych; wykazanie co najmniej 3 badań z listy W1) oraz 12 wizyt specjalistycznych 1-go typu (w związku z tym, iż w ramach monitorowania w programie lekowym wymagane będą comiesięczne konsultacje nefrologiczne oraz dietetyczne). W przypadku pacjenta nieleczzonego w programie założono odbywanie 12 wizyt specjalistycznych 2-go typu w roku. Koszt wizyt przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ. Roczny koszt diagnostyki i monitorowania w programie oszacowano na 1 176 PLN, a roczny koszt monitorowania pacjenta poza programem oszacowano na 780 PLN.

Koszt leczenia nerkozastępczego

Wnioskodawca pominął koszt przeszczepu nerki z uwagi na brak wpływu wnioskowanej technologii na konieczność wykonania przeszczepienia (koszt nieróżniący). Jako koszt leczenia nerkozastępczego przyjęto koszt hemodializy (397,99 PLN) oraz koszt dializy otrzewnowej (221,71 PLN). W analizie podstawowej przyjęto, że 90% chorych stosuje hemodializę, 6,8% ciągłą dializę otrzewnową, 3,2% pacjentów zaś automatyczną dializę otrzewnową. W analizach wrażliwości przyjęto 94,6% dla hemodializy 5,6% dla dializy otrzewnowej oraz 92,73% dla hemodializy i 7,27% dla dializy otrzewnowej. Częstość przeprowadzania hemodializy przyjęto 3 razy w tygodniu, a dializy otrzewnowej codziennie. W analizie wrażliwości przetestowano częstość przeprowadzania hemodializy 4 razy w tygodniu oraz przetestowano koszt jednostkowy hemodializy jako świadczenia wykonywanego w trybie ambulatoryjnym z zapewnieniem 24-godzinnej dyżuru oraz z dostępem do oddziału nefrologii lub o profilu nefrologicznym (koszt 440,97 PLN).

Koszty suplementacji

Koszty suplementacji przyjęto jedynie w perspektywie wspólnej (NFZ i pacjenta), ponieważ w Polsce suplementacja nie jest refundowana. Wnioskodawca uwzględnił jedynie koszty tych suplementów, dla których wykazana została istotna statystycznie różnica w odsetku chorych stosujących te suplementy bądź dawkowaniu między wnioskowaną technologią a komparatorem w badaniu Garneata 2016. Nie jest jasne, na jakiej podstawie wnioskodawca wybrał konkretne preparaty suplementujące, których koszty uwzględnił. W analizie przedstawiono koszty suplementacji witaminy D, węglanu wapnia oraz wodorowęglanu sodu. Koszt miesięcznej suplementacji przyjęto w wysokości 86,02 PLN dla komparatora – diety niskobiałkowej oraz 64,72 PLN dla ocenianej interwencji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność populacji pacjentów w stadium III–V PChN oszacowaną przez wnioskodawcę.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (pacjenci w stadium III-V PChN)

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku – wariant prawdopodobny (minimalny; maksymalny)	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Wyniki analizy podstawowej

W niniejszym rozdziale ograniczono się do przedstawienia wyników analizy wpływu na budżet jedynie z perspektywy NFZ, z uwagi na fakt, iż koszty z perspektywy wspólnej niewiele się różnią od kosztów z perspektywy NFZ w każdym ze scenariuszy. Różnica w kosztach wynika głównie z kosztu suplementów diety, które nie są refundowane z budżetu NFZ.

Wyniki analizy wskazują na

Przy założeniu, że zostanie wdrożony zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka, po objęciu refundacją leku Ketosteril w populacji chorych w III, IV i V stadium PChN w 1. roku

W wariantcie bez RSS w 1. roku refundacji leku Ketosteril wykazano

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki wariantu podstawowego z perspektywy wspólnej można odnaleźć w rozdziale 8.5.2.2. AWB wnioskodawcy.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (pacjenci w III-V stadium PChN)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący (mln PLN)				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy (mln PLN)				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne (mln PLN)				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Dodatkowo, wnioskodawca przedstawił wyodrębnione wyniki analizy wpływu na budżet dla populacji pacjentów w IV i V stadium zaawansowania PChN. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowaną liczebność wyodrębnionej populacji.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (pacjenci w stadium IV-V PChN)

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku – wariant prawdopodobny (minimalny; maksymalny)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Wyniki analizy podstawowej w populacji pacjentów z IV i V stadium PChN

Wyniki analizy dla podgrupy pacjentów w stadium IV i V PChN są analogiczne do wyników analizy wpływu na budżet przeprowadzonej dla całej wnioskowanej populacji – W sytuacji przyjęcia mechanizmu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet po objęciu refundacją leku Ketosteril dla pacjentów w stadium IV i V PChN. Wyniki wariantu podstawowego z perspektywy wspólnej można odnaleźć w rozdziale 2.8.2. AWB Wnioskodawcy.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (pacjenci w IV-V stadium PChN)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący (mln PLN)				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy (mln PLN)				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne (mln PLN)				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	<p>Bardzo zastanawiający w oszacowaniach wnioskodawcy jest fakt, że populacja pacjentów z PChN [] w kolejnych latach objętych horyzontem analizy. Biorąc pod uwagę ogólnoswiatowy trend w tym zakresie należałoby spodziewać się odmiennej prognozy. Tym samym wiarygodność oszacowania liczebności populacji budzi wątpliwość.</p> <p>Przedstawiona liczebność populacji zakłada brak pacjentów obecnie stosujących Ketosteril, finansujących terapię z własnej kieszeni, co może wpływać na oszacowania z perspektywy wspólnej. Ponadto wskazanie przez wnioskodawcę, iż ze względu na brak refundacji leku Ketosteril populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana jest zerowa nie jest właściwe.</p> <p>W analizie przyjęto, że w 1. roku trwania programu liczba pacjentów z populacji docelowej leczonych wnioskowaną technologią [] Założenie to nie zostało poparte danymi empirycznymi i jest założeniem czysto teoretycznym, jednak [] pacjentów korzystających z terapii jest podejściem konserwatywnym i można się spodziewać, że przyjęte liczby nie zostaną przekroczone.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	?	<p>Przedstawiono właściwe uzasadnienie wyboru 2-letniego horyzontu czasowego analizy. Horyzont czasowy uwzględniał okres rozpoczynający się w lipcu 2019 r., co jest niemożliwe do spełnienia. Biorąc pod uwagę długość trwania procesów refundacyjnych objęcie refundacją leku Ketosteril nastąpi nie wcześniej niż w pierwszej połowie 2020 r.</p>
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	<p>We wnioskowanym wskazaniu brak jest alternatywnych opcji terapeutycznych dla wnioskowanej interwencji.</p> <p>Wycena świadczeń jest zgodna z aktualną wyceną świadczeń NFZ. Jednakże zdaniem analityków Agencji, właściwym byłoby uwzględnienie kosztów konsultacji nefrologicznej i dietetycznej jako świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu nie zaś, jako: świadczenia specjalistycznego I typu.</p> <p>Wątpliwość budzi również cena suplementów diety – nie jest jasne, na jakiej podstawie wybrano poszczególne preparaty ujęte w analizie. Pominięto również fakt, że w leczeniu pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w ramach wskazania off-label refundowany jest preparat Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml zawierający cholekalcyferol.</p>
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Komparator w ramach AWB stanowi dieta niskobiałkowa (kompator zgodny z AKL i AE).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE DOTYCZY	Lek Ketosteril nie jest aktualnie finansowany z budżetu NFZ. Nie otrzymano danych z NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zadeklarowana we wniosku wie kość dostaw leku stanowi niewystarczającą liczbę opakowań niezbędnych do terapii wnioskowanej populacji (chorzy w stopniu IIIb-V). Wielkość dostaw wskazana we wniosku wystarczy na zapewnienie odpowiedniej liczby opakowań dla subpopulacji w stadium IV-V (wariant podstawowy i minimalny).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB wnioskodawcy przedstawiono wariant minimalny i maksymalny analizy. Wpływ parametrów niepewnych testowano w ramach analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (strona 53 AWB wnioskodawcy):

W niniejszej analizie przyjęto, iż technologia wnioskowana [redacted] udziałów w drugim roku refundacji.

W oszacowaniu populacji docelowej nie uwzględniono chorych z cechami niedożywienia, którzy nie kwalifikują się do wnioskowanego programu lekowego. Oszacowanie liczby chorych niedożywionych w populacji docelowej może być bardzo trudne (w przypadku chorych dializowanych niedożywienie może występować u 18-76%). Parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości.

W szacowaniu populacji docelowej niezwykle istotnym parametrem jest odsetek chorych przestrzegających diety niskobiałkowej. W analizie podstawowej przyjęto wartość dla tego parametru na podstawie badania Garneata 2016. Testowano go również w ramach analizy wrażliwości.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie Ketosteril® w związku z tym, że będzie to jedyny lek w tej grupie limitowej. Podejście takie jest zgodne z zapisami Ustawy o refundacji.

W Analizie problemu decyzyjnego wskazano, że główne zaburzenia metaboliczne w PChN pojawiają się w stadium 3b choroby. W tej fazie choroby dieta, w której stosuje się standardową podaż białka nie jest już w stanie zneutralizować zwiększonej retencji produktów przemiany materii i związanych z tym powikłań klinicznych. Dlatego w stadium 3b PChN należy rozpocząć bardziej restrykcyjne leczenie żywieniowe. Ponadto wytyczne kliniczne w zakresie rekomendowanej podaży białka nie są zgodne odnośnie stadiów choroby, w których należy stosować restrykcyjną podaż białka. Część wytycznych ogranicza się w zaleceniach do stadium IV-V, część wskazuje na stadia III-V. Dodatkowo niektóre z wytycznych definiują populację chorych poprzez poziom $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. W związku z tym z dużym prawdopodobieństwem populacja chorych w 3. stadium zaawansowania będzie obejmowała głównie chorych w stadium zaawansowania 3b (założenie to uwzględniono w metodyce kalkulacji liczebności populacji w stadium III-V).

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskowana populacja obejmuje pacjentów w III –V stadium zaansowania przewlekłej choroby nerek, przy czym wnioskodawca przyjął założenie, że zaburzenia metaboliczne wymagające restrykcyjnego leczenia żywieniowego pojawiają się w stadium IIIb. Oszacowania przedstawione przez wnioskodawcę uwzględniają zatem populację w stadium zaawansowania IIIb-V PChN, czyli zawężoną względem populacji docelowej. Zdaniem analityków Agencji nie jest pewne, że pacjenci w stadium 3a nie będą włączani do programu lekowego. Oznacza to, że wydatki NFZ związane z refundacją leku Ketosteril mogą być wyższe niż przedstawione w AWB.

Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

Wnioskodawca w ramach oszacowania populacji nie uwzględnił odsetka chorych wykluczonych z programu lekowego z powodu nieprzestrzegania zaleceń dotyczących diety bardzo niskobiałkowej oraz zaleceń dotyczących prawidłowego stosowania leku (adherence) Ketosteril, co jest konserwatywne.

Podkreślić należy, że ustalenie prawidłowej diety, zaspokajającej właściwą podaż białka i innych substancji odżywczych, a także comiesięczne monitorowanie stanu chorego jest skomplikowanym procesem wymagającym

współpracy chorego, lekarza prowadzącego oraz dietetyka. Wprowadzenie takiej opieki nad pacjentem wymagałoby zmiany w obecnie funkcjonującym systemie opieki zdrowotnej polegającej na objęciu refundacją z budżetu państwa porady dietetyka w trybie ambulatoryjnym. Zgodnie z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję w Polsce w poradniach nefrologicznych brak jest dietetyków oraz osób zajmujących się edukacją pacjentów. Brak refundacji porad dietetyka w obecnie funkcjonującym systemie opieki zdrowotnej sprawia, że możliwość realizowania proponowanego programu lekowego przez świadczeniodawców staje pod znakiem zapytania. Wdrożenie programu lekowego z pominięciem stałej współpracy chorego z dietetykiem naraża chorych na zagrożenia związane z brakiem odpowiednio zbilansowanej diety: niedożywienia oraz niewłaściwej podaży białka.

Wątpliwość analityków Agencji budzi również założenie, że wszyscy pacjenci włączeni do programu lekowego będą przestrzegać zaleceń dotyczących prawidłowego przyjmowania ketoanalogów aminokwasów. Produkt leczniczy Ketosteril wymaga przyjmowania 12-24 tabletek na dobę, co w połączeniu z innymi lekami przyjmowanymi przez pacjentów w PChN jest uciążliwe i wymaga olbrzymiej świadomości i samodyscypliny pacjentów.

Ponadto należy zaznaczyć, iż model analizy wpływu na budżet jest sprzężony z modelem ekonomicznym, tym samym uwzględnia parametry skuteczności oraz dane kosztowe zawarte w ramach AE. Ze względu na powyższe ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczące efektów terapii i szacowania kosztów mają zastosowanie również w ramach AWB.

Warto jednak wspomnieć, że niepewne są założenia dotyczące kosztów finansowania programu lekowego. Zdaniem analityków Agencji, właściwym byłoby uwzględnienie kosztów konsultacji nefrologicznej i dietetycznej jako świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu nie zaś, jak to założono: świadczenia specjalistycznego I typu. Koszt tego świadczenia mógłby wówczas wzrosnąć trzykrotnie (108,16 zł vs 33 zł za 1 punkt rozliczeniowy). Spowodowałoby to w 1. roku analizy oraz [redacted] w 2. roku analizy [redacted] dla oszacowań dotyczących populacji w stadium IIIb-V PChN oraz [redacted] w 1. roku analizy oraz [redacted] w 2. roku analizy [redacted] dla oszacowań dotyczących populacji w stadium IV-V PChN.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych: minimalnego oraz maksymalnego wyznaczonych na podstawie prognozowanej liczebności populacji docelowej. Szczegółowe wyniki dla ww. scenariuszy w wariancie bez i z RSS przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 34. Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego bez i z RSS dla wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) w porównaniu z wariantem podstawowym – populacja obejmująca chorych w III-V stopniu PChN

Wariant analizy	Liczba pacjentów		Koszty inkrementalne [mln zł]		Procentowa zmiana względem scenariusza podstawowego	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant bez RSS						
Prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-
Minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant z RSS						
Prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-
Minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wnioskodawca przeprowadził również analizę scenariuszy skrajnych: minimalnego oraz maksymalnego dla populacji zawężonej do chorych w stadium IV i V PChN. Szczegółowe wyniki dla ww. scenariuszy w wariancie bez i z RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego bez i z RSS dla wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) w porównaniu z wariantem podstawowym – populacja obejmująca chorych w IV-V stopniu PChN

Wariant analizy	Liczba pacjentów		Koszty inkrementalne [mln zł]		Procentowa zmiana względem scenariusza podstawowego	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant bez RSS						
Prawdopodobny					-	-
Minimalny						
Maksymalny						
Wariant z RSS						
Prawdopodobny					-	-
Minimalny						
Maksymalny						

Ponadto wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której testowano wpływ wielu parametrów na wynik analizy wpływu na budżet. Niezależnie od testowanego parametru, pierwszy rok refundacji leku Ketosteril zawsze [redacted]. W drugim roku po objęciu refundacją leku Ketosteril prawie we wszystkich testowanych wariantach analizy [redacted] dla płatnika w 2 roku refundacji obserwowano w wariancie 2. analizy alternatywnej do analizy podstawowej przy zmianie danych do złożonego punktu końcowego. (Przetestowano warianty, w których stosunek zdarzeń dotyczących konieczności dializoterapii i wszystkich zdarzeń w obrębie złożonego punktu końcowego wyznaczony został na podstawie nieskorygowanych odsetków pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia. W wariancie 1. przetestowano, że 22 (21,4%) chorych w ramieniu komparatora ma konieczność rozpoczęcia RR, a w wariancie 2. przetestowano wartość 30 (29,1%)). [redacted] w 2. roku refundacji odnotowano również w przypadku alternatywnego dopasowania krzywej rozkładu do danych KM oraz przyjęcia mniejszego dawkowania Ketosterilu.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS dla skrajnych wyników analizy wrażliwości ([redacted]). Wyniki analizy wrażliwości dla pozostałych wariantów oraz dla scenariusza bez uwzględnienia RSS można odnaleźć w AWB wnioskodawcy aneks 8.5.3.

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości dla populacji docelowej w stadium III-V PChN w zależności od wariantu, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Wynik inkrementalny (mln PLN) w wariancie prawdopodobnym		Zmiana w stosunku do wyniku analizy podstawowej	
				1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Wartość z analizy podstawowej							
Odsetek chorych bez cech niedożywienia							
Odsetek chorych świadomych PChN (V stopień)							
Odsetek chorych kierowanych na hemodializę							
Dawkowanie Ketosterilu							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Wynik inkrementalny (mln PLN) w wariancie prawdopodobnym		Zmiana w stosunku do wyniku analizy podstawowej	
				1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Dawkowanie Ketosterilu							
Dopasowanie krzywej rozkładu do danych KM							
Dane do złożonego punktu końcowego*							

*Dane do złożonego punktu końcowego zostały wyjaśnione przez wnioskodawcę w tabeli 27 na stronie 43 AWB

Ponadto wnioskowca przeprowadził analizę wrażliwości również dla wyszczególnionej subpopulacji w stadium choroby IV-V PChN. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS dla skrajnych wyników analizy wrażliwości

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości dla populacji docelowej w stadium IV-V PChN w zależności od wariantu, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Wynik inkrementalny (mln PLN) w wariancie prawdopodobnym		Zmiana w stosunku do wyniku analizy podstawowej	
				1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Wartość z analizy podstawowej							
Odsetek chorych bez cech niedożywienia							
Częstotliwość hemodializy							
Dawkowanie Ketosterilu							
Dawkowanie Ketosterilu							
Dane do złożonego punktu końcowego*							

*Dane do złożonego punktu końcowego zostały wyjaśnione przez wnioskodawcę w tabeli 27 na stronie 43 AWB

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała w pierwszym roku oraz w drugim roku objęcia refundacją produktu leczniczego Ketosteril w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD10: N18)”, zarówno z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

Oszacowana przez wnioskodawcę liczebność populacji nie jest pewna, jak to zostało opisane w ograniczeniach. Wyniki AWB zostały przedstawione dla populacji wnioskowanej (chorzy w III-V stadium PChN) oraz dla populacji zawężonej do pacjentów w IV i V stadium PChN. Wnioskodawca pierwotnie złożył wniosek o refundację produktu leczniczego Ketosteril w ramach programu lekowego dla pacjentów w IV i V stadium PChN. Na prośbę ekspertów klinicznych konsultujących założenia programu lekowego w Ministerstwie Zdrowia rozszerzono wnioskowaną populację o pacjentów w stadium III PChN. Jednakże, w ramach uzupełnienia analiz HTA zgodnie z minimalnymi wymaganiami, wnioskodawca wystąpił z prośbą o wyodrębnienie populacji pacjentów w IV i V stadium choroby.

W przypadku refundacji leku Ketosteril w całej wnioskowanej populacji można spodziewać się

Zawężenie populacji docelowej do chorych w IV i V stadium zaawansowania PChN spowoduje

Prognozowane [redacted] wynikają z uwzględnienia w ramach oszacowań AWB wyników skuteczności leku Ketosteril wykazanej w badaniu Garneata 2016 (wyniki dla populacji w IV-V stadium PCHN). Model analizy wpływu na budżet był sprzężony z modelem ekonomicznym, w którym główny efekt kliniczny analizowanej interwencji wiązał się z odsunięciem w czasie konieczności przeprowadzania terapii nerkozastępczej. Uwzględnienie niepewnego efektu klinicznego w ramach analizy wpływa na ograniczenia wiarygodności uzyskanych wyników.

Ponadto warto nadmienić, że w ramach wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet ocenionej w Agencji w 2015 roku, [redacted] w grupie pacjentów w stadium choroby IV-V PChN wykazano dopiero od 3. roku objęcia leku Ketosteril refundacją.

Wdrożenie zaproponowanego programu lekowego budzi wątpliwości w kwestii organizacyjnej – skuteczność leczenia z wykorzystaniem ketoanalogów w dużym stopniu zależy od przestrzegania zaleceń dietetycznych. Świadczeniodawcy w Polsce nie są w stanie zapewnić porady dietetycznej oraz edukacyjnej pacjentom uczestniczącym w programie, z uwagi na brak specjalistów w tej dziedzinie w poradniach nefrologicznych na co wskazują eksperci kliniczni. Ze względu na powyższe istnieje dodatkowa niepewność co do wielkości oszacowanych [redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości [REDACTED]. Wygenerowane oszczędności byłyby niewystarczające, aby pokryć koszty związane z refundacją [REDACTED] preparatu Ketosteril dla całej wnioskowanej populacji, niezależnie od wariantu (prawdopodobny, minimalny, maksymalny) oraz RSS (z RSS, bez RSS).

Zaproponowane rozwiązanie uwolniłoby jednak środki przewyższające wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Ketosteril [REDACTED] obowiązywania decyzji dla populacji zawężonej do chorych w IV i V stadium zaawansowania choroby PChN.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi do wnioskowanego programu lekowego przekazane przez ekspertów klinicznych w podziale na poszczególne części tego programu.

Tabela 38. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów programu lekowego

Część programu	Prof. dr hab. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska Kierownik Kliniki Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych UCKWUM w Warszawie
Kryteria kwalifikacji	Należy włączyć chorych w stadium 4 i 5 PChN. W ChPL produktu Ketosteril leczenie jest przewidziane przy eGFR<25 ml/min. Wówczas wskazanie niezgodne z ChPL.	<p>Punkt 2 – Ketosteril powinien być stosowany w stadium 4 i 5 PChN (w ChPL produktu Ketosteril leczenie jest przewidziane przy eGFR<25 ml/min czyli leczenie ketoanalogami powinno być stosowane w stadium 4 i 5),</p> <p>Punkt 4 – SGA ocena B wskazuje na umiarkowane niedożywienie dlatego powinna być w kryteriach włączenia tylko ocena A; limfocyty >1500 – słaby wskaźnik niedożywienia, nie jest konieczny przy kwalifikacji pacjenta,</p> <p>Punkt 5 – nadwaga (BMI do 29,9) nie powinna być przeciwwskazaniem do stosowania ketoanalogów, tylko w przypadku BMI poniżej normy czyli <18,5 nie powinno stosować się ketoanalogów oraz w przypadku otyłości czyli BMI \geq30.</p> <p><u>Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu:</u> napisano złą tolerancja leczenia – to raczej powinno być w kryterium wyłączenia z programu. Nie wiadomo jaka będzie tolerancja przy włączaniu czyli kryterium nie do oceny zanim chory nie zostanie włączony.</p>	
Badania przy kwalifikacji do leczenia	Nie mam uwag.	<p>Punkt 4 – nie ma konieczności oznaczania fosfatazy alkalicznej,</p> <p>Punkt 5 – wydalanie fosforu z moczem dobowym nie powinno być konieczne przy kwalifikacji.</p>	Projekt nie powinien zostać wdrożony.
Monitorowanie leczenia	Nie mam uwag.	<p>Punkt 1 (po 30 dniach):</p> <p>a) eGFR powinien być wyliczony czyli stężenie kreatyniny,</p> <p>d) wydalanie fosforu nie jest konieczne.</p> <p>Punkt 2 (po 90 dniach):</p> <p>b) nie ma konieczności oznaczania fosfatazy alkalicznej.</p>	
Określenie czasu leczenia w programie	Nie mam uwag.	Bez uwag.	
Kryteria wyłączenia z programu	W kryterium kwalifikacji umieszczono stadium 3, 4, 5, w kryterium wyłączenia umieszczono poprawę do stadium innego niż 4 lub 5. Niespójność pomiędzy punktem kryteria kwalifikacji a kryteria wyłączenia.	<p>W kryterium kwalifikacji umieszczono stadium 3, 4, 5, w kryterium wyłączenia umieszczono poprawę do stadium innego niż 4 lub 5. Niespójność pomiędzy punktem kryteria kwalifikacji a kryteria wyłączenia.</p> <p>Punkt 4 – wpisano „brak współpracy pacjenta w zakresie przestrzegania bardzo ubogobiałkowej diety, w której spożycie białka wynosi 0,4 g/kg m.c./dobę, przy czym dopuszczalne są odchylenia od tej wartości, jednak nie większe niż do poziomu powyżej 0,6 g/kg m.c./dobę” według mnie powinno być poniżej 0,6.</p>	

Profesor Alicja Dębska-Ślizień w ramach uzasadnienie uwag do programu lekowego wskazała, że:

- 1) SGA ocena B – wskazuje na umiarkowane niedożywienie co powinno być przeciwwskazaniem do stosowania diety bardzo niskobiałkowej,
- 2) wg wskazania rejestracyjnego leku leczenie ketoanalogami powinno być stosowane w stadium 4 i 5 (zgodnie z ChPL) w stadium 3 pacjenci nie wymagają tak restrykcyjnych ograniczeń diety,
- 3) limfocyty >1500 – słaby wskaźnik niedożywienia, nie jest konieczny przy kwalifikacji pacjenta,
- 4) BMI - nadwaga nie powinna być przeciwwskazaniem do stosowania ketoanalogów, znaczna część pacjentów prezentuje nadwagę czyli BMI 25-30. Są to pacjenci dobrze rokujący w porównaniu z chorymi z niedowagą.

Profesor Joanna Matuszkiewicz-Rowińska w uzasadnieniu swojej opinii dotyczącej opiniowanego programu lekowego wskazuje, że „u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) niedożywienie występuje w 20-45% przypadków i stanowi uznany czynnik ryzyka zgonu. Poprawa stanu odżywienia była więc i jest przedmiotem wielu badań na świecie, jednakże nadal brakuje dowodów przemawiających za tą czy inną strategią postępowania. Najczęściej u chorych z PChN 3b-5 są zaleca się umiarkowane ograniczenie spożycia białka i fosforu (...). Jednakże dobranie właściwej diety wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta i systematycznej kontroli wskaźników stanu odżywienia, ze względu na ryzyko pogłębienia istniejącego już niedożywienia lub jego rozwoju. Należy tu podkreślić, że w populacji chorych z PChN, często obecne są inne czynniki sprzyjające niedożywieniu, takie jak przewlekłe choroby towarzyszące (np. cukrzyca czy niewydolność serca), różnego typu zakażenia jawne lub tłące się w sposób niemy klinicznie (często spotykany u nich zespół MIA – Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis), problemy z zębami, depresja, czy polipragmazja (niektórzy z nich mają zalecane przyjmowanie aż kilkunastu tabletek dziennie!).

Brak jest natomiast jakichkolwiek dowodów na stosowanie wysoce restrykcyjnych diet, takich jak zaproponowana w przedstawionym programie, z dodatkiem czy bez aminokwasów egzogennych lub ich ketoanalogów. (...) w dwóch obszernych Cochrane analysis z 2017 oraz 2018 roku, autorzy w podsumowaniu piszą, że słaba jakość dowodów nie pozwala na wdrożenie takich strategii do praktyki klinicznej i, że istnieje konieczność szerokich badań na ten temat. Dotychczas opublikowane prace mają jednak niewielką wartość naukową i nie mają żadnego wpływu na standardy leczenia przyjęte przez międzynarodowe towarzystwa nefrologiczne. Więcej, istnieją doniesienia o istotnym ryzyku związanym z długotrwałym stosowaniem diety niskobiałkowej, w tym badanie MDRD, w którym wykazano zwiększenie śmiertelności w ten sposób leczonych pacjentów (HR, 1.92; 95% CI, 1.15-3.20). Należy też podkreślić, że samo odwołanie konieczności leczenia dializami, nawet, gdyby było udowodnione, nie jest tu dobrym wskaźnikiem, gdyż populacja pacjentów z PChN to przeważnie osoby starsze, i większość z nich nie doczeka dializ, lecz umiera wcześniej z powod, postępującej szybciej niż w populacji ogólnej, miażdżycy i zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Aktualne wytyczne międzynarodowe są jednoznaczne w tym zakresie: nie ma wystarczających danych aby stosować aby stosować diety ze znacznym ograniczeniem białka w diecie ani KA. Jednocześnie podkreślają, że podstawowym celem starannej opieki powinna być kontrola odżywienia i zapobieganie niedożywieniu. Żadne z nich nawet nie odnoszą się do stosowania suplementacji aminokwasów egzogennych ani ich ketoanalogów.

Podsumowanie: Przedstawiony mi do recenzji program nie powinien być wdrożony do praktyki klinicznej ze względu na brak dowodów jego skuteczności w zakresie twardych punktów (wydłużenie życia, istotne opóźnienie rozpoczęcia dializ) oraz jego bezpieczeństwa w praktyce klinicznej. (...) Uważam, że w tej sytuacji, wdrożenie tego programu będzie oznaczało wydanie gigantycznych pieniędzy, a jednocześnie może spowodować istotne negatywne skutki dla zdrowia chorych, z ryzykiem rozwoju lub pogłębienia niedożywienia pacjentów i jego konsekwencji, łącznie ze zwiększeniem umieralności.”

Ponadto prof. Magdalenę Durlik oraz prof. Alicję Dębską-Ślizień odniosły się do zapisów programu lekowego w zakresie dawkowania leku Ketosteril. Wskazały, że dawkowanie preparatu Ketosteril jest bardzo nieprecyzyjne: 4-8 tabletek 3 razy na dobę, łącznie 12-24 tabletek na dobę. Ekspertki zaznaczyły, że w badaniach ketoanalogi podawano w dawkach:

- 125 mg/kg należnej masy ciała na dobę,
- 100 mg/kg m.c./dobę,
- 1 tabletki/5 kg m.c./dobę.

Podkreśliły, że w programie terapeutycznym dawkowanie powinno być sprecyzowane i ujednolicone co umożliwi ocenę skuteczności wystandaryzowanej dawki terapii. Ponadto prof. Dębska-Ślizień zaproponowała, że

dawkowanie Ketosterilu powinno być ustalone na aktualną masę ciała pacjenta w przypadku nadwagi na beztłuszczową masę ciała (LBM Lean Body Mass) lub należną masę ciała. Najprościej 1 tabletką/5 kg mc/dobę.

8.1. Ocena zasadności wprowadzenia do programu lekowego zmian zaproponowanych przez Konsultanta Krajowego ds. nefrologii

Ekspertów zapytano również o dodatkowe elementy zapisów programu lekowego, na które uwagę zwrócono w zleceniu MZ. Odpowiedzi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na dodatkowe zagadnienia wskazane w zleceniu MZ dotyczące zapisów proponowanego programu lekowego

Zagadnienie	Prof. dr hab. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Joanna Matuszkiewicz- Rowińska Kierownik Kliniki Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych UCKWUM w Warszawie
Zasadność usunięcia kryterium wyłączenia pkt. 4 ppkt. 3) „poprawa w zakresie stadium zaawansowania choroby – stadium inne niż 4. lub 5. (według klasyfikacji KIDGO bazującej na wartościach GFR i nasileniu albuminurii)**	<i>Przy poprawie czynności nerek można pacjenta wyłączyć czasowo np. na okres 6 miesięcy z możliwością powrotu do programu w przypadku przyspieszenia progresji PChN.</i>	<i>Przy poprawie czynności nerek można pacjenta wyłączyć czasowo np. na okres 3-6 miesięcy z możliwością powrotu do programu w przypadku obniżenia eGFR <30ml/min. Punkt w mojej ocenie powinien pozostać ponieważ skutki przedłużającego się ograniczania białka w diecie w stadiach PChN mniej zaawansowanych mogą być niekorzystne. Na tym etapie ograniczenie do 0,6g białka w diecie jest zalecane. Przy stosowaniu ketoanalogów do 0.4. Do poprawy punk 4 kryteriów wyłączenia.</i>	Nie dotyczy
Zasadność włączenia do programu lekowego pacjentów w 3. stadium choroby, bądź wyłącznie pacjentów w stadium 3b choroby wg klasyfikacji KDIGO bazującej na wartościach GFR i nasileniu albuminurii	<i>Zgodnie z ChPL nie należy włączać ketoanalogów w 3 stadium PChN. Utrzymywanie bardzo długo restrykcyjnej diety przy dość dobrej czynności nerek może prowadzić do wyniszczenia białkowo-energetycznego i braku adherencji pacjentów do zaleceń dietetycznych i przyjmowania 12-24 tabletek Ketosterilu.</i>	<i>Biorąc pod uwagę nie do końca precyzyjny zapis w ChPL dotyczący wskazania rejestracyjnego, zastosowanie tego typu leczenia zalecane jest od GFR <25 ml/min, zasadne jest zatem włączenie do programu osób najwcześniej od stadium 4. Utrzymywanie bardzo długo restrykcyjnej diety przy dość dobrej czynności nerek może prowadzić do wyniszczenia białkowo-energetycznego, braku adherencji pacjentów do zaleceń dietetycznych, nieprzyjmowania zalecanej liczby tabletek.</i>	Nie dotyczy
Zasadność dodania do badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia oceny stężenia białka C reaktywnego wykonywanej co 30 dni	<i>CRP jest dobrym markerem stanu zapalnego, jego wzrost powinien być wskazaniem do czasowego przerwania diety VLPD, poszukiwania przyczyny wzrostu CRP i celowanego leczenia.</i>	<i>Oznaczenie może być korzystne, ponieważ umożliwia rozpoznanie stanu zapalnego co powinno być wskazaniem do czasowego przerwania diety VLPD i poszukiwania przyczyny wzrostu CRP.</i>	Nie dotyczy

*ponado w zakresie stadiów choroby jest niespójność pomiędzy kryteriami włączenia i wyłączenia co opisano szerzej w Tabela 38

Skróty: KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcome, GFR – (ang. glomerular filtration rate) współczynnik filtracji kłębuszkowej, ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, CRP – białko C-reaktywne, VLPD – (ang. very low protein diet) dieta bardzo niskobiałkowa, PChN – przewlekła choroba nerek

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Ketosteril bądź innych ketoanalogów aminokwasów w leczeniu przewlekłej choroby nerek, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.09.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Ketosteril, ketoanalogues. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną dotyczącą leczenia przewlekłej choroby nerek z wykorzystaniem preparatu Ketosteril.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów)

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2015 (Francja)	Leczenie przewlekłej niewydolności nerek	<p>Rekomendacja pozytywna dotycząca włączenia leku Ketosteril na listę produktów refundowanych dostępnych w aptece oraz do użytku szpitalnego (zapropozowany poziom refundacji – 15%).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rzeczywista korzyść* z zastosowania leku Ketosteril jest niska. Ketosteril nie zapewnia klinicznej wartości dodanej (poziom V)** w leczeniu pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w połączeniu z dietą o bardzo niskiej zawartości białka.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ketosteril został zarejestrowany w połączeniu z dietą bardzo niskobiałkową (0,4 g białka/kg/dzień) w przewlekłej niewydolności nerek, w celu redukcji zespołu mocznicowego i lepszej kontroli metabolizmu fosforu i wapnia. • Dane z badań klinicznych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leku Ketosteril są fragmentaryczne. • Aktualna korzyść ze stosowania leku Ketosteril jest niska; lek Ketosteril w połączeniu z dietą o bardzo niskiej zawartości białka nie wprowadza poprawy w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

Skórty: HAS – Haute Autorité de santé

*Rzeczywista korzyść dla produktu leczniczego do ograniczonego stosowania opisuje korzyść przede wszystkim pod względem skuteczności klinicznej i ciężkości leczonego stanu. Rzeczywista korzyść może być określona jako: znaczna, umiarkowana, niska lub niewystarczająca do refundacji leku w warunkach szpitalnych.

** Kliniczna wartość dodana opisuje poprawę leczenia zapewnianą przez produkt leczniczy w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Kliniczna wartość dodana jest oceniana w skali od I (duża) do IV (niewielka). Poziomu V oznacza „brak klinicznej wartości dodanej”.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę lek Ketosteril

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Pogrubiением czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2018 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 18.09.2019 r.). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

*"nie" oznacza, że lek jest dostępny w obrocie, ale nie jest refundowany

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 03.04.2019 r., znak PLR.4600.4520.2018.12.MN (data wpływu do AOTMiT 03.04.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ketosteril (preparat złożony Wapnia (R,S)-3-metylo-2-oksowalerianian (α -ketoanalog DL-izoleucyny), Wapnia 4-metylo-2-oksowalerianian (α -ketoanalog leucyny), Wapnia 2-okso-3-fenylpropionian (α -ketoanalog fenyloalaniny), Wapnia 3-metylo-2-oksomaślan (α -ketoanalog waliny), Wapnia (R,S)-2-hydroksy-4-metylotiomaślan (α -hydroksyanalog DL-metioniny), L-lizyny octan (L-lizyna), L-treonina, L-tryptofan, L-histydyna, L-tyrozyna), tabletki powlekane, 630 mg, 100 tabl., kod EAN: 5909990338511;

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”, obejmującego pacjentów w stadiach 3.-5. przewlekłej choroby nerek.

Warto nadmienić, że wskazanie rejestracyjne leku brzmi „Ketosteril 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). Stosowany jest zwykle u pacjentów z filtracją kłębuszkową (GFR) mniejszą niż 25 ml/min”.

Ponadto w ww. piśmie Minister Zdrowia zlecił Agencji przeprowadzenie oceny zasadności wprowadzenia do programu lekowego następujących zmian zaproponowanych przez Konsultanta Krajowego ds. nefrologii:

- usunięcie kryterium wyłączenia pkt. 4 ppkt. 3) „poprawa w zakresie stadium zaawansowania choroby – stadium inne niż 4. lub 5. (według klasyfikacji KDIGO bazującej na wartościach GFR i nasileniu albuminurii)”,
- możliwości włączania do programu lekowego pacjentów w 3. stadium choroby (według klasyfikacji KDIGO bazującej na wartościach GFR i nasileniu albuminurii) (zmiana wprowadzona w uzgodnionej treści programu lekowego),
- usunięcie z monitorowania leczenia badania wykonywanego co 30 dni: ocena stężenia białka C-reaktywnego (zmiana wprowadzona w uzgodnionej treści programu lekowego).

Problem zdrowotny

Przewlekła choroba nerek (PChN; ICD-10 N18 Przewlekła niewydolność nerek) to utrzymujące się powyżej 3 miesięcy nieprawidłowości budowy lub czynności nerek, mające znaczenie dla zdrowia. W celu określenia zaawansowania PChN stosuje się kryteria wielkości przesączania kłębuszkowego (GFR) oraz wielkości albuminurii. Proponowany program lekowy obejmuje pacjentów w stopniu zaawansowania PChN od III do V. Wielkość GFR (ml/min/1,73 m²) w stopniu III wynosi 30-59 ml/min/1,73 m² i wskazuje na umiarkowane zmniejszenie GFR, w stopniu IV wynosi 15-29 ml/min/1,73 m² i wskazuje na ciężkie zmniejszenie GFR, w stadium V wskazuje na schyłkową niewydolność nerek i wynosi <15 ml/min/1,73 m².

Według Interna Szczeklika 2018 roczna zachorowalność na PChN wynosi ~150/mln osób, a ekstrapolowana na podstawie danych z USA chorobowość w Polsce wynosi 4-5 mln osób (1,5-2 mln osób w stadium zaawansowania choroby G3). W Polsce regularnie zbierane są dane dotyczące chorych leczonych nerkozastępczo. Liczba pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wzrastała w ostatnich latach od 141 osób na 1 mln populacji w 1996 r. do 793 na 1 mln populacji w 2013 r.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opiniami polskich ekspertów obecnie nie stosuje się innych technologii podobnych do ketoanalogów u pacjentów z PChN. Natomiast oprócz leczenia przyczynowego PChN stosuje się tzw. kompleksowe postępowanie nefroprotektoryjne mające na celu spowolnienie progresji choroby: dieta z ograniczeniem ilości białka, kontrola ciśnienia tętniczego, blokada RAA, leczenie zaburzeń metabolicznych, zapobieganie ostremu uszkodzeniu nerek, leczenie niedokrwistości, aktywność fizyczna. Eksperti wskazują na zalecany ilość białka w diecie nie większą niż 0,8-1,0 g/kg/d, a wraz ze spadkiem eGFR < 25 ml/min rekomendowana jest dieta niskobiałkowa zawierająca 0,6 g białka /kg/d.

Odnalezione wytyczne oprócz stosowania diety bardzo niskobiałkowej w połączeniu z suplementacją ketoanalogów aminokwasów (Ketosteril) u pacjentów z PChN stopnia od 3. do 5. (zalecenia Zespołu Krajowego

Konsultanta Medycznego w dziedzinie nefrologii z 2011 r oraz zalecenia ekspertów międzynarodowych z 2012 r.) wskazują aby w terapii PChN wprowadzić:

- dietę, w której zawartość białka wyniesie 0,8-1,0 g / kg idealnej masy ciała / dobę dla pacjentów w stadium 4.-5. niedializowanych; ponadto podkreślono, że nie istnieją wystarczające dowody, aby rutynowo zalecać dietę niskobiałkową dla osób z postępującą chorobą nerek (wytyczne UKRA z 2019 r.);
- poradnictwo dietetyczne, przy zaznaczeniu, że nie należy proponować diety niskobiałkowej (podaż białka poniżej 0,6-0,8 g/kg mc/dzień) osobom chorych na PChN (NICE 2015 r.);
- obniżenie podaży białka do 0,8 g/kg mc/dzień u dorosłych z lub bez cukrzycy z GFR <30 ml/min/1,73 m² (GFR kategoria G4-G5), przy właściwej edukacji pacjenta; ponadto zaleca się unikanie wysokiej podaży białka (>1,3 g/kg m.c./dzień) u dorosłych z PChN, u których występuje ryzyko progresji choroby.

W opinii analityków Agencji komparatorem dla leku Ketosteril w skojarzeniu z dietą bardzo niskobiałkową (VLPD) powinna być dieta o obniżonej zawartości białka (LPD), dostosowana do stopnia zaawansowania choroby. Komparator ten został uwzględniony przez wnioskodawcę w przedłożonych analizach.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca do analizy klinicznej włączył trzy randomizowane badania (Feiten 2005 (N=24), Mircescu 2007 (N=53), Garneata 2016 (N=207)), w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania leku Ketosteril w skojarzeniu z dietą bardzo niskobiałkową, (VLPD, ang. very low protein diet) obejmującą spożycie białka na poziomie 0,3 g/kg m.c./dobę w porównaniu z dietą niskobiałkową (LPD, ang. low protein diet) obejmującą spożycie białka na poziomie 0,6 białka/kg m.c./dobę w populacji pacjentów w 4. oraz 5. stopniu zaawansowania PChN. Ponadto do analizy klinicznej włączono jedno badanie Milovanova 2018 (N=79), w którym porównano stosowanie leku Ketosteril w skojarzeniu z LPD względem LPD w populacji pacjentów w stadium 3b. lub 4. PChN.

Wszystkie badania były badaniami randomizowanymi przeprowadzonymi metodą otwartą. Ze względu na brak zaślepienia pacjentów i badaczy ryzyko popełnienia błędu systematycznego w ww badaniach uznano za wysokie. Ponadto przed randomizacją we wszystkich badaniach przeprowadzono fazę wstępną podczas, której oceniano przestrzeganie przez pacjentów diety niskobiałkowej z zawartością białka na poziomie 0,6 g/kg m.c./dobę.

W badaniach nie oceniono przeżycia całkowitego oraz jakości życia zależnej od zdrowia. Analitycy Agencji bazując na opiniach ekspertów oraz wytycznych EMA za istotne klinicznie punkty końcowe uznali ocenę progresji choroby (w badaniach określoną jako konieczność rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego (RRT) lub >50% redukcja początkowego wyniku eGFR) oraz funkcję nerek (zmianę poziomu eGFR oraz występowanie proteinurii).

W badaniach Garneata 2016 i Mircescu 2007 wykazano przewagę VLPD+KA nad grupą kontrolną (LPD) w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia konieczności rozpoczęcia RRT, odpowiednio OR=0,44; 95%CI: 0,20; 0,95, po 15 mies. terapii, NNT=10; OR=0,10; 95%CI: 0,01; 0,92 po 11 mies. terapii, NNT=5. W pozostałych dwóch badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy nie oceniono wpływu leczenia na opóźnienie rozpoczęcia RRT. Ponadto w badaniu Garneata 2016 wykazano przewagę VLPD+KA nad LPD pod względem zmniejszania częstości występowania >50% redukcji początkowego wyniku eGFR po 15 mies. terapii (OR=0,13; 95%CI: 0,04; 0,46, NNT=7).

W zakresie oceny funkcji nerek w badaniu Mircescu 2007 wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia pogorszenia funkcji nerek w grupie VLPD+KA w porównaniu z grupą kontrolną LPD po 11 mies. terapii (OR=0,22; 95%CI: 0,05; 0,93, NNT=4). W badaniu Mircescu 2007 stabilna funkcja nerek była stwierdzana m.in. przy zmianie eGFR mniejszej niż 4 ml/min/rok.

Jednakże pod względem średniego wyniku eGFR po zakończeniu badania nie wykazano IS różnic między grupami w badaniu Mircescu 2007, natomiast wykazano IS wyższy wynik eGFR w grupie VLPD+KA w porównaniu z LPD po 15 miesiącach terapii w badaniu Garneata 2016 (różnica median 4,30 ml/min; p<0,01). W badaniu Milovanova 2018, dotyczącym populacji w stadium 3b. i 4. PChN, również wykazano IS wyższy wynik eGFR w grupie interwencji (LPD+KA) w porównaniu z grupą kontrolną po 14 mies. terapii (MD=5,14 ml/min; 95%CI: 1,63; 8,64). W zakresie poziomu proteinurii ocenionej w badaniu Mircescu 2007 oraz Garneata 2016 nie wykazano IS różnic między grupami po zakończeniu badań.

Wyniki dwóch najnowszych przeglądów systematycznych włączonych do AKL wnioskodawcy (Jiang 2016, Hahn 2018) oraz dwóch innych przeglądów systematycznych odnalezionych przez analityków Agencji (Rhee 2018, Li 2019) nie dają jednoznacznych wyników jeśli chodzi o wpływ suplementacji ketoanalogów aminokwasów na spowolnienie progresji nerek.

W zakresie hamowania spadku poziomu eGFR wyniki były na korzyść grupy badanej, w której suplementowano ketoanalogi aminokwasów KAm (VLPD+KAm/LPD+KAm) w porównaniu z grupą kontrolną w dwóch przeglądach: Jiang 2016 oraz Li 2019. Natomiast w przeglądach Rhee 2018 oraz Hahn 2018 nie wykazano statystycznie istotnej przewagi diety VLPD+KAm w porównaniu z grupą kontrolną (LPD) w zakresie spowolnienia spadku wyniku eGFR. Ponadto w przeglądzie Li 2019 wskazano, że różnica średnich wartości eGFR po zakończeniu okresu obserwacji między grupami była wyższa w przypadku porównania LPD + KAm z LPD niż w przypadku porównania VLPD + KAm z LPD (oba wyniki IS na korzyść interwencji), ale porównanie tych wyników między sobą nie wskazało na IS różnicę pomiędzy porównaniami. W zakresie punktu końcowego „progresja do ostatniego stadium PChN”, otrzymane wyniki z dwóch badań: Rhee 2018 oraz Hahn 2018 są spójne i wykazują istotną statystycznie przewagę grupy badanej VLPD+KAm nad grupą kontrolną LPD w zakresie zmniejszania ryzyka progresji PChN do ostatniego stadium. Ponadto w przeglądzie Jiang 2016 metaanaliza 4 badań nie wykazała istotnie statystycznej różnicy pomiędzy ramionami badań (VLPD+KAm/LPD+KAm vs LPD) w zakresie stężenia białka w moczu po zakończeniu obserwacji.

Analiza bezpieczeństwa

Wnioskodawca na podstawie badania Garneata 2016 wskazuje, że suplementacja ketoanalogami aminokwasów była dobrze tolerowana i nie odnotowano żadnych działań niepożądanych. Podobne wnioski wysnuto na podstawie badania Mircescu 2007, w którym wskazano, że suplementacja KA była dobrze tolerowana. Nie odnotowano żadnych znaczących różnic w zakresie parametrów laboratoryjnych (liczba krwinek, stężenie potasu, poziom enzymów wątrobowych i bilirubiny). Ponadto nie zidentyfikowano żadnych działań niepożądanych po zastosowaniu produktu Ketosteril. Profil bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń nieporządných nie był przedmiotem oceny w badaniu Feiten 2005 oraz w badaniu Milovanova 2018.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z wynikami analizy wnioskodawcy stosowanie leku Ketosteril w skojarzeniu z dietą VLPD jest technologią [redacted] względem diety LPD w populacji chorych z PChN w stadium III-V [redacted]. Wartość współczynnika ICUR oszacowanego z perspektywy NFZ [redacted] w wariancie z RRS i jest taka sama zarówno w przypadku rozpatrywania chorych w stadium III-V, jak i jedynie chorych w stadium IV-V. Wnioskowanie z perspektywy wspólnej jest spójne. Oszacowana cena progowa zbytu netto wynosi [redacted] i są [redacted] względem wnioskowanej ceny zbytu netto.

Poważnym ograniczeniem przedłożonej AE jest wykorzystanie danych dot. charakterystyki i skuteczności ocenianych interwencji dla populacji w stadium IV-V PChN i przełożenie wniosków na szerszą populację, tj. chorych w stadium III-V. W opinii analityków Agencji podejście takie nie jest w pełni uzasadnione, brak jest bowiem odpowiednich danych, które mogłyby potwierdzić zasadność takiego postępowania. Ponadto należy wskazać na niską jakość badania Garneata 2016, którego wyniki stanowią podstawę modelu. Wątpliwości analityków Agencji dotyczą również przyjętej długości horyzontu czasowego analizy oraz sposobu rozliczania kosztów konsultacji wynikających z zapisów programu lekowego. Zmiana tych parametrów powoduje [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione dla populacji wnioskowanej (chorzy w III-V stadium PChN) oraz dla populacji zawężonej do pacjentów w IV i V stadium PChN.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy dla całej wnioskowanej populacji wykazały, że można spodziewać się [redacted]

W przypadku refundacji leku Ketosteril w populacji zawężonej do pacjentów w IV i V stadium PChN można spodziewać się [redacted]

Prognozowane [redacted] wynikają z uwzględnienia w ramach oszacowań AWB wyników skuteczności leku Ketosteril wykazanej w badaniu Garneata 2016 (wyniki dla populacji w IV-V stadium PChN). Model analizy wpływu na budżet był sprzężony z modelem ekonomicznym, w którym główny efekt kliniczny analizowanej interwencji wiązał się z odsunięciem w czasie konieczności przeprowadzania terapii nerkozastępczej.

Analiza wpływu na budżet wiąże się z pewnymi ograniczeniami wynikającymi ze sposobu szacowania populacji docelowej, uwzględnienia niepewnego wpływu terapii na odsunięcie w czasie leczenia nerkozastępczego oraz związane z tym koszty.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni, od których Agencja otrzymała opinie w sprawie zasadności objęcia refundacją leku Ketosteril wskazali liczne uwagi do proponowanej treści programu lekowego. Szczegóły zestawiono w rozdziale 8 AWA.

Jedna z głównych uwag odnosi się do populacji, która ma zostać objęta programem. Powołując się na zapisy ChPL eksperci wskazali, że lek Ketosteril jest zalecany do stosowania u pacjentów z $eGFR < 25$ ml/min, co oznacza, że leczenie ketoanalogami powinno być stosowane w stadium 4 i 5 PChN. Ponadto podkreślili, że w stadium 3. PChN pacjenci nie wymagają tak restrykcyjnych ograniczeń diety, a utrzymywanie bardzo długo restrykcyjnej diety przy dość dobrej czynności nerek może prowadzić do wyniszczenia białkowo-energetycznego pacjentów.

Eksperti podkreślili również, iż w poradniach nefrologicznych brak jest dietetyków, których obecność jest niezbędna do oceny chorego przed i w trakcie leczenia oraz wydawania i kontrolowania stosowanie się pacjentów do ograniczeń dietetycznych. Stosowanie się pacjentów do zaleceń dietetycznych jest niezbędne w trakcie stosowania leku Ketosteril.

Ponadto profesor Joanna Matuszkiewicz-Rowińska w podsumowaniu swoich uwag do zaproponowanego programu lekowego wskazała, że „*program nie powinien być wdrożony do praktyki klinicznej ze względu na brak dowodów jego (leku Ketosteril – przypis analityków) skuteczności (w zakresie twardych punktów (wydłużenie życia, istotne opóźnienie rozpoczęcia dializ) oraz jego bezpieczeństwa w praktyce klinicznej. (...) Uważam, że w tej sytuacji, wdrożenie tego programu będzie oznaczało wydanie gigantycznych pieniędzy, a jednocześnie może spowodować istotne negatywne skutki dla zdrowia chorych, z ryzykiem rozwoju lub pogłębienia niedożywienia pacjentów i jego konsekwencji, łącznie ze zwiększeniem umieralności.*”

Ocena zasadności wprowadzenia dodatkowych zmian w programie lekowym wskazanych w piśmie z Ministerstwa Zdrowia

W zakresie usunięcia kryterium wyłączenia pkt. 4 ppkt. 3) „poprawa w zakresie stadium zaawansowania choroby – stadium inne niż 4. lub 5. (...)”, eksperci wskazali, że przy poprawie czynności nerek można pacjenta wyłączyć czasowo z możliwością powrotu do programu w przypadku przyspieszenia progresji PChN. Ponadto eksperci wskazali, że tym zapisie jest ewidentna pomyłka edytorska, gdyż zapis powinien uwzględniać również stadium 3 PChN.

W zakresie możliwości włączania do programu lekowego pacjentów w 3. stadium PChN, eksperci powołując się na zapisy ChPL zaznaczyli, że leku Ketosteril nie należy włączać w stadium 3 PChN, gdyż jego stosowanie zalecane jest od $GFR < 25$ ml/min, tym samym zasadne jest włączenie do programu osób najwcześniej od stadium 4. Ponadto eksperci podkreślili, że *utrzymywanie bardzo długo restrykcyjnej diety przy dość dobrej czynności nerek może prowadzić do wyniszczenia białkowo-energetycznego i braku adherencji pacjentów do zaleceń dietetycznych i przyjmowania 12-24 tabletek Ketosterilu.*

W zakresie usunięcia z monitorowania leczenia badania wykonywanego co 30 dni: ocena stężenia białka C-reaktywnego eksperci wskazali, że CRP jest dobrym markerem stanu zapalnego, a wzrost CRP powinien być wskazaniem do czasowego przerwania diety VLPD i poszukiwania przyczyn wzrostu CRP, a następnie leczenia celowanego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację refundacyjną HAS z 2015 r. dla leku Ketosteril. Jednakże w rekomendacji wskazano, że dane z badań klinicznych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leku Ketosteril są fragmentaryczne, a aktualna korzyść ze stosowania leku Ketosteril jest niska, a lek w połączeniu z dietą o bardzo niskiej zawartości białka nie wprowadza poprawy w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA przedłożone wraz z wnioskiem refundacyjnym w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy klinicznej (AKL)		
<p>1. Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy o refundacji, nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w analizie problemu decyzyjnego przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości przewlekłej choroby nerek, natomiast nie odniesiono się do dostępności danych na temat zapadalności na przewlekłą chorobę nerek.</p>	TAK	Uzupełniono informację.
<p>2. Analiza kliniczna nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w ramach analizy klinicznej nie uwzględniono badania wtórnego Pancho 2013, wskazując na brak dostępu do pełnego tekstu publikacji, mimo iż w ramach analizy klinicznej dołączonej do wniosku refundacyjnego dla leku Ketosteril w 2015 roku (084/2015 w BIP Agencji) przedstawiono wyniki tego badania. Ponadto wnioskodawca do AKL włączył badanie wtórne Fouque 2009 oraz badanie Hahn 2018, które jest aktualizacją badania Fouque 2009, co biorąc pod uwagę publikację nowych dowodów naukowych dla leku Ketosteril (w szczególności badania Garneata 2016) ma małą zasadność merytoryczną.</p>	NIE	Wnioskodawca nie uwzględnił badania wtórnego Pancho 2013 argumentując to brakiem dostępu do pełnego tekstu publikacji.
<p>3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> definicja populacji docelowej przeglądu jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. Zgodnie z treścią uzgodnionego z Ministerstwem Zdrowia programu lekowego dla leku Ketosteril populację docelową stanowią pacjenci w 3., 4. i 5. stadium choroby nerek (wg klasyfikacji KDIGO), natomiast kryterium selekcji dla populacji w ramach przeglądu systematycznego uwzględnia wyłącznie pacjentów w stadium choroby nerek 4. i 5 wg powyższej klasyfikacji.</p>	TAK	Wnioskodawca zaktualizował kryterium selekcji w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z kryteriami programu lekowego tj. pacjenci w 3. 4. i 5. stopniu zaawansowania PChN. Ponadto w ramach aktualizacji wyszukiwania włączył dodatkowo jedno badanie obejmujące pacjentów w 3b. i 4. stopniu zaawansowania choroby.
<p>4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odrzucono publikację Garneata 2013, w której zaprezentowano po raz pierwszy wyniki włączonego do AKL badania Garneata 2016. Ponadto odrzucono badanie Malvy 1999 oraz badanie Jungers 1987, które stanowiły źródła dowodów o skuteczności klinicznej leku Ketosteril w ramach wniosku refundacyjnego złożonego w 2015 roku. Mimo, iż w opinii wnioskodawcy badania Malvy 1999 i Jungers 1987 nie spełniają kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego należałoby odnieść się do ich wyników w ramach analizy klinicznej. Ponadto należy przeanalizować ponownie zasadność metaanalizy danych z włączonych badań pierwotnych Garneata 2016 i Mircescu 2007 zważywszy na fakt, iż okres obserwacji w badaniu Garneata 2016 rozpoczyna się po zakończeniu okresu obserwacji w badaniu Mircescu 2007, co oznacza iż nawet w przypadku włączenia kilku pacjentów z badania Mircescu 2007 do badania Garneata 2016 wyniki dla tych pacjentów nie będą takie same.</p>	NIE	Wnioskodawca nie odniósł się do wyników Malvy 1999 oraz Jungers 1987. Co więcej nie przeprowadzono metaanalizy włączonych do analizy badań Garneata 2016 i Mircescu 2007 z uwagi na duże prawdopodobieństwo, że w badaniach uczestniczyli ci sami chorzy. Choć zdaniem analityków Agencji okres rekrutacji oraz obserwacji we wspomnianych badaniach wskazuje, że nawet jeżeli doszło do włączenia kilku pacjentów z badania Mircescu 2007 do badania Garneata 2016, to wyniki dla tych pacjentów nie będą takie same.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy ekonomicznej (AE)		
<p>1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy o refundacji, nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> przedłożona analiza ekonomiczna została przeprowadzona przy uwzględnieniu zaproponowanego projektu programu lekowego dla leku Ketosteril. W związku z powyższym założenia i dane wejściowe do modelu nie obejmują zmian naniesionych w trakcie procesu uzgadniania treści programu, w tym części populacji docelowej, tj. pacjentów w 3. stadium choroby nerek. Tym samym niespełnione są również kolejne punkty § 5. ust. 1 Rozporządzenia.</p> <p>Ponadto biorąc pod uwagę, iż w ramach analizy wpływu na budżet uwzględniane są koszty terapii szacowane w ramach analiz ekonomicznej powyższa uwaga dotyczy również analizy wpływu na budżet.</p>	?	<p>Model ekonomiczny nie został zmieniony względem nowych zapisów programu lekowego. Jednakże wnioskodawca założył, że wyniki AE są takie same niezależnie od rozpatrywanej populacji docelowej, tzn. dla chorych z PChN w stadium IV-V i chorych w stadium III-V.</p>
<p>2. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w ramach analizy ekonomicznej do modelu zaimplementowano wyniki badania Garneata 2016 w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia złożonego punktu końcowego – konieczność rozpoczęcia RRT (terapia nerkozastępcza) lub >50% redukcja początkowego wyniku eGFR. W celu wyznaczenia stosunku zdarzeń związanych z koniecznością dializoterapii do wszystkich zdarzeń w ramach złożonego punktu końcowego wykorzystano wyniki ww. badania w zakresie skumulowanego jednorocznego prawdopodobieństwa konieczności leczenia nerkozastępczego oraz skumulowanego jednorocznego prawdopodobieństwa osiągnięcia złożonego punktu końcowego. Należy zauważyć rozbieżność tych wyników z odsetkami pacjentów, u których wystąpiły powyższe punkty końcowe w okresie 15 miesięcy trwania badania. W szczególności dotyczy to odsetka pacjentów, u których zaszła konieczność leczenia nerkozastępczego, dla którego w publikacji źródłowej istnieją również nieścisłości w obrębie raportowanej liczby zdarzeń na koniec badania (na co zwrócono również uwagę w przedłożonej analizie klinicznej). Zasadnym wydaje się zatem uwzględnienie w analizie wrażliwości wariantu, w którym stosunek zdarzeń dotyczących konieczności dializoterapii i wszystkich zdarzeń w obrębie złożonego punktu końcowego wyznaczony zostanie na podstawie nieskorygowanych odsetków pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia w badaniu Garneata 2016, które zostały przedstawione w Tabeli 10 przedłożonej analizie klinicznej (tj. 10,6% w ramieniu ocenianej interwencji i 21,4% w grupie komparatora w przypadku konieczności leczenia nerkozastępczego oraz odpowiednio 13,5% i 42,0% w przypadku wystąpienia złożonego punktu końcowego).</p> <p>Zasadne jest również uwzględnienie alternatywnych wyników w ww. zakresie, otrzymanych w ramach analizy klinicznej i przeprowadzenie koniecznych obliczeń.</p> <p>Ponadto, należy zwrócić uwagę, że w ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnych wartości prawdopodobieństwa zgonu, mimo dostępności danych z rejestru ERA-EDTA. Proszę o ocenę zasadności takich oszacowań w ramach analizy wrażliwości.</p> <p>Należy również zaznaczyć, że wskazane wyżej warianty analizy wrażliwości powinny znaleźć odzwierciedlenie w analizie wpływu na budżet.</p>	TAK	<p>Przeprowadzono dodatkowe warianty analizy wrażliwości.</p>
W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA)		
<p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. (§ 2. Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w oszacowaniach kosztów związanych z suplementacją wodorowęglanu sodu, węglanu wapnia i witaminy D założono, że są one ponoszone jedynie przez pacjentów. Tym samym nie odniesiono się do faktu, że w leczeniu pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w ramach wskazania off-label refundowany jest preparat Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml zawierający cholekalcyferol.</p> <p>Ponadto w ww. oszacowaniach wykorzystano dane kosztowe pojedynczych preparatów, jednakże w przypadku takich obliczeń bardziej zasadne jest uwzględnienie średniego kosztu terapii wyznaczonego na podstawie kosztów stosowania większej liczby produktów dostępnych na rynku.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca nie odniósł się do uwag.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy wpływu na budżet (BIA)		
<p>1. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w ramach szacowania liczebności populacji docelowej uwzględniono wyłącznie pacjentów w 4. i 5. stopniu zaawansowania przewlekłej choroby nerek (wg klasyfikacji KDIGO). Zgodnie z treścią uzgodnionego z Ministerstwem Zdrowia programu lekowego dla leku Ketosteril populację docelową stanowią pacjenci w 3., 4. i 5. stadium choroby wg powyższej klasyfikacji. Proszę o przeprowadzenie oszacowań z uwzględnieniem liczby pacjentów w 3. stopniu zaawansowania choroby, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>Ponadto ze względu na powyższe niespełnione są również kolejne punkty § 6. Rozporządzenia.</p>	TAK	Dane zostały zaktualizowane
<p>2. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> ze względu na brak refundacji leku Ketosteril przyjęto, iż liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wynosi zero, nie biorąc pod uwagę pacjentów przyjmujących nier refundowany lek. Proszę o oszacowanie liczebności populacji obecnie stosujących wnioskowaną technologię na podstawie danych sprzedażowych leku oraz uwzględnienie powyższych obliczeń również w oszacowaniach wpływu refundacji leku Ketosteril na wydatki płatnika publicznego.</p>	NIE	Nie przedstawiono wielkości sprzedaży nier refundowanego leku Ketosteril oraz nie wskazano, że lek nie jest sprzedawany. Zdaniem wnioskodawcy ze względu na brak refundacji leku Ketosteril populacja, która obecnie stosuje lek wynosi 0 osób. Nie jest to zgodne z przedłożonym wraz z wnioskiem dowodem dostępności leku w obrocie, potwierdzającym sprzedaż tego leku.
<p>3. Analiza wpływu na budżet nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w § 6. Ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w analizie wpływu na budżet przyjęto, iż długość cyklu wynosi 1 miesiąc. Jednakże w załączonym kalkulatorze w zakładce „Koszty jednostkowe”, w komórkach: od E43 do E46 koszty 1 cyklu terapii preparatem Ketosteril oszacowano dla 3 miesięcy (komórka C3), co jest niespójne z przyjętym założeniem długości cyklu.</p>	TAK	Uwagi zaimplementowano.
W ramach wskazania źródeł danych		
<p>1. Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> ze względu na istotność dostarczenia wszystkich danych nieopublikowanych wykorzystanych w ramach przedłożonych analiz, proszę o udostępnienie wykorzystanego w ramach AKL okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa (PSUR).</p>	NIE	Wnioskodawca nie załączył raportu PSUR w ramach przedłożonych analiz.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza problemu decyzyjnego:

- w analizach APD i AKL podjęto próbę wykazania związku ocenianych zastępczych (surogatowych) punktów końcowych z klinicznie istotnymi punktami końcowymi, jednak przeprowadzono ją głównie bazując na opinii analityków bez poparcia wniosków wynikami badań klinicznych/obserwacyjnych.

Analiza kliniczna:

- nie wskazano (bazując na wiarygodnych źródłach danych) czy uzyskane różnice między interwencją a komparatorem w zakresie ciągłych punktów końcowych są istotne klinicznie;
- nie wskazano sposobu postępowania z danymi utraconymi;
- nie wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny.

Analiza ekonomiczna:

- wątpliwość budzi przyjęta długość horyzontu czasowego oraz rozkłady parametrów w analizie probabilistycznej.

Analiza wpływu na budżet:

- metody zastosowane do szacowania kosztów suplementów diety nie zostały jasno opisane, nie wiadomo dlaczego wybrano poszczególne preparaty odpowiadające rodzajom suplementów diety;
- nie oszacowano wpływu refundacji wnioskowanej technologii na poszczególne rodzaje kosztów osobno – przedstawiono wpływ pozytywnej decyzji refundacyjnej jedynie w podziale na koszty leków i koszty całkowite, nie przedstawiono wpływu decyzji na pozostałe składowe koszty;
- nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku;
- nie odniesiono się do koniecznych zmian, które pociągnie za sobą refundacja leku Ketosteril w ramach wnioskowanego programu, a mianowicie zapewnienie opieki dietetyka w poradniach nefrologicznych.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Feiten 2005	Feiten S.F., Draibe S.A. et al. Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients, <i>European Journal of Clinical Nutrition</i> 2005, 59: 129–136
Fouque 2009	Fouque D., Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2009, Issue 3. Art. No.: CD001892.
Garneata 2016	Garneata L., Stancu A. et al. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression, <i>J Am Soc Nephrol</i> 27: 2164–2176, 2016
Hahn 2018	Hahn D., Hodson E.M., Fouque D. et al. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2018, Issue 10. Art. No.: CD001892.
Jiang 2016	Jiang Z., Zhang X. et al. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. <i>Int Urol Nephrol</i> (2016) 48:409–418.
Li 2019	Li A, Lee HY, Lin YC. The Effect of Ketoanalogues on Chronic Kidney Disease Deterioration: A Meta-Analysis. <i>Nutrients</i> . 2019 Apr 26;11(5).
Milovanova 2018	Milovanova L., Fomin V., et al. Effect of essential amino acid ketoanalogues and protein restriction diet on morphogenetic proteins (FGF-23 and Klotho) in 3b–4 stages chronic kidney disease patients: a randomized pilot study, <i>Clinical and Experimental Nephrology</i> 2018
Mircescu 2007	Mircescu G., Garneata L. et al. Effects of a Supplemented Hypoproteic Diet in Chronic Kidney Disease, <i>Journal of Renal Nutrition</i> 2007, 17 (3): 179-188
Rhee 2018	Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. <i>J Cachexia Sarcopenia Muscle</i> . 2018 Apr;9(2):235-245.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
HAS 2015	Brief summary of the Transparency Committee Opinion, KETOSTERIL (ketoanalogues), combination of amino acids, Haute Autorité de Santé, NEPHROLOGY, New medicinal product, April 2015
KDIGO 2012	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. <i>Kidney inter., Suppl.</i> 2013; 3: 1–150.
KDOQI 2014	Inker L.A., Astor B.C. et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. <i>Am J Kidney Dis</i> . 2014 May;63(5):713-35.
Konsensus ekspertów 2012	Aparicio M., Bellizzi V. et al. Keto Acid Therapy in Predialysis Chronic Kidney Disease Patients: Final Consensus. <i>Journal of Renal Nutrition</i> , Vol 22, No 2S (March), 2012: pp S22-S24
NICE 2015	The National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. Clinical guideline, 23 July 2014, www.nice.org.uk/guidance/cg182
UKRA 2019	Wright M., Southcott E. et al. Clinical Practice Guideline. Undernutrition in Chronic Kidney Disease. The Renal Association, June 2019.
ZKKMDN 2011	Czekalski S., Rutkowski B. et al. Stanowisko Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii dotyczące stosowania ketoanalogów aminokwasów i roztworu aminokwasów w leczeniu niedożywienia i zapobieganiu mu u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek. <i>Forum Nefrologiczne</i> 2011, tom 4, nr 2, 183–188.
Pozostałe publikacje	
ChPL Ketosteril	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ketosteril, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=3331
Interna Szczeklika 2018	Interna Szczeklika 2018, <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2018
Król 2008	Król E., Rutkowski B., Przewlekła choroba nerek – klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka, <i>Forum Nefrologiczne</i> 2008, 1 (1): 1-6
Myśliwiec 2011	Myśliwiec M., Rutkowski B., et al. Ostre uszkodzenie nerek i przewlekła choroba nerek. W: <i>Choroby wewnętrzne</i> . Wyd. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2011, str. 1353-1378
OT.4351-28.2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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, Nr: AOTMiT-OT-4351-28/2015, data ukończenia: 20.08.2015.
AOTMiT-WT-553-20/2015	1Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Hemodializa, Opracowanie NR: AOTMiT-WT-553-20/2015
Renke 2018	Renke M. Parszuto J., Rybacki M. i in., Przewlekła choroba nerek – Istotne informacje dla lekarza medycyny pracy, <i>Medycyna Pracy</i> 2018, 69 (1): 67-75

Rutkowski 2010	Rutkowski B., PChN – epidemiologia, Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Konferencja prasowa, Warszawa 04.03.2010
Shah 2011	Shah A., Fried L., Associations Between Access to Care and Awareness of CKD. Am J Kidney Dis. 2012;59(3)(suppl 2):S16-S23.
Wyld 2012	Wyld M., Morton R., Hayen A., i in., A Systematic Review and Meta-Analysis of Utility-Based Quality of Life in Chronic Kidney Disease Treatments, PLOS Medicine 2012, Vol. 9

15. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 08.08.2019 r.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE]. Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Analiza kliniczna. Wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 08.08.2019 r.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 08.08.2019 r.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Analiza wpływu na budżet. Wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 08.08.2019 r.
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE] Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 08.08.2019 r.