

Rekomendacja nr 84/2019

z dnia 11 października 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Ketosteril (preparat złożony) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ketosteril (preparat złożony) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)” **pod warunkiem** pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wprowadzeniu dodatkowego mechanizmu uzależnionego od wielkości sprzedaży oraz włączeniu do programu pacjentów przestrzegających diety, w stadium 3b, 4 i 5 przewlekłej choroby nerek (PChN).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 4 badania, jednakże w żadnym z nich nie oceniono przeżycia całkowitego ani jakości życia (QoL). Oceniono natomiast progresję przewlekłej choroby nerek (definiowaną jako konieczność rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego lub >50% redukcja początkowego wyniku eGFR) oraz funkcję nerek (zmianę poziomu eGFR oraz występowanie proteinurii). Punkty te, ściśle związane z przebiegiem choroby, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych można uznać za istotne klinicznie.

W badaniach Garneata 2016 i Mircescu 2007 wykazano istotną statystycznie przewagę wnioskowanej technologii nad grupą kontrolną w zakresie niższej szansy wystąpienia konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, odpowiednio o 56% oraz 90%. W pozostałych dwóch badaniach nie oceniono wpływu leczenia na opóźnienie rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Ponadto w badaniu Garneata 2016 wykazano istotnie statystycznie niższą o 87% szansę występowania >50% redukcji początkowego wyniku eGFR.

W zakresie oceny funkcji nerek w badaniu Mircescu 2007 wykazano niższą o 78% szansę wystąpienia pogorszenia funkcji nerek w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontrolną. 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 istotnych statystycznie różnic między grupami w badaniu Mircescu 2007, natomiast wykazano istotny statystycznie wyższy wynik eGFR w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu Milovanova 2018, również wykazano istotny statystycznie wyższy wynik eGFR w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontrolną. W zakresie poziomu proteinurii ocenionej w badaniu Mircescu 2007 oraz Garneata 2016 nie wykazano różnic między grupami po zakończeniu badań.

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 ketoaminokwasami 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.

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, iż 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 niskobiałkową, a nie dietę o znacznym ograniczeniu podaży białka, którą zakłada wnioskowany program lekowy. Tym samym nie ma możliwości oceny skuteczności preparatu Ketosteril w tej populacji (tj. 3. stadium PChN) przy zastosowaniu diety o znacznym ograniczeniu podaży białka ze względu na brak właściwych badań. Jednocześnie należy wskazać, że 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.

[Redacted]

[Redacted]

W analizie 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.

[Redacted]

Należy mieć jednak na uwadze, że wyniki te zostały oparte w głównej mierze na niezaślepionym badaniu w którym to nie została mierzona jakość życia, a okres leczenia wynosił 15 miesięcy (w modelu przyjęto 18 letni horyzont). Dlatego też przedstawione wyniki mogą nie odnaleźć odzwierciedlenia w rzeczywistości płatnika publicznego.

[Redacted]

Zmiany te obserwuje się biorąc pod uwagę zarówno populacje pacjentów w stadium zaawansowania IV-V, jak i pacjentów w stadium III-V.

Prognozowane [Redacted] wynika z uwzględnienia w ramach oszacowań wyników skuteczności wnioskowanej interwencji. 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, co oznacza, że płatnik poniesie jej koszt w późniejszych latach, ale jest ona nieunikniona. Należy mieć jednak również na uwadze, że 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*). Mając na uwadze opinie ekspertów klinicznych wskazujących, że przestrzegania przez pacjentów tak restrykcyjnej diety budzi wątpliwość podejście to należy uznać za konserwatywne i możliwe, że rzeczywista populacja będzie niższa.

Zgodnie z zaproponowanym instrumentem dzielenia ryzyka wnioskodawca zobowiązuje się

Mając na względzie powyższe ograniczenia odnoszące się do wszystkich przedstawionych analiz oraz Opinię Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie wnioskowanej interwencji finansowaniem pod warunkiem istotnego pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wprowadzenie mechanizmu uzależnionego od wielkości sprzedaży, polegającego na określeniu rocznego pułapu wydatków płatnika publicznego odpowiadającego populacji ograniczonej do pacjentów przestrzegających diety i pokrycia kosztów refundacji preparatu powyżej wartości progowej przez wnioskodawcę.

W odniesieniu do proponowanych zmian w ramach programu lekowego. Prezes Agencji mając na względzie opinie Rady oraz stanowisko ekspertów klinicznych akceptuje usunięcie kryterium wyłączenia pkt 4. ppkt 3.

W kwestii włączania do programu lekowego pacjentów w 3. stadium przewlekłej choroby nerek, przychylając się do zdania Rady wskazuje, że kryteria włączenia do programu powinny odpowiadać zapisom w Charakterystyce Produktu Leczniczego dotyczącym poziomu eGFR (<25 ml/min) - leczenie ketoanalogami powinno być zatem stosowane u wybranych, przestrzegających diety chorych, w stadium 3b, 4 i 5 przewlekłej choroby nerek (PChN). Podobnego zdania są eksperci kliniczni wskazujący, 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 ramach monitorowania leczenia co 30 dni wykonywane są badania krwi z oceną stężenia: albumin, wapnia, potasu, fosforanów, limfocytów, mocznika, kwasu moczowego i glukozy. Dodatkowo badane jest wydalanie w moczu białka i fosforu. Mając na względzie pełen pakiet badań Prezes Agencji przychyliła się do zdania Konsultanta Krajowego i uważa za zasadne usunięcie z monitorowania leczenia badania wykonywanego co 30 dni: ocena stężenia białka C-reaktywnego.

Należy jednak wskazać, że aby przedstawione efekty leczenia mogły zostać uzyskane ważne jest przestrzegania zalecanej dawki leków, oraz zaleceń ograniczenia białka w diecie. Dlatego też pokreślić należy konieczność ścisłego monitorowania stosowania się do zalecanego postępowania terapeutycznego przez pacjentów uczestniczących w ocenianym programie lekowym.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych 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-fenylopropionian (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 dla którego proponowana cena zbytu neto wynosi [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Ponadto w ramach przedmiotowego zlecenia Minister Zdrowia wniósł o 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) to utrzymująca się powyżej 3 miesięcy nieprawidłowa funkcja filtracyjna i wydalnicza nerek, co wraz z postępowaniem choroby może prowadzić do skrajnej niewydolności nerek wymagającej dializoterapii.

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

- G1 – GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² - Objawy kliniczne zależą od choroby podstawowej. Bardzo często występuje albuminuria. Ciśnienie tętnicze może być podwyższone.
- G2 – GFR między 60-89 ml/min/1,73 m² - Zmniejszona rezerwa nerkowa (zdolność zwiększania GFR w odpowiedzi na obciążenie). Zaburzona zdolność cewek nerkowych do zagęszczania i zakwaszania moczu. Zwiększona podatność na odwodnienie i zakażenie układu moczowego

(stężenie kreatyniny i mocznika może ulec niewielkiemu zwiększeniu. Spowolnienie wchłanianie zwrotne fosforanów w cewkach nerkowych (fosfaturia). Współtowarzyszący niedobór witaminy D zwiększa wydzielanie parathormonu (PTH) przez przytarczycę. U niektórych chorych występuje niedokrwistość.

- G3 – GFR między 30-59 ml/min/1,73 m² - Pogłębiające się upośledzenie zdolności zagęszczania moczu powoduje wielomocz, nykturię i zwiększone pragnienie. U ponad połowy chorych występuje nadciśnienie tętnicze. Wzrasta stężenie produktów przemiany białek (moczniki, kreatynina kwas moczowy) we krwi, a u części chorych również stężenie fosforanów. Stężenie kreatyniny w surowicy wynosi 1,5-4 mg/dl. U wielu chorych występuje niedokrwistość, która może powodować osłabienie, zmniejszenie wydolności fizycznej i łatwe męczenie się. Mogą też występować objawy ze strony przewodu pokarmowego: niesmak w ustach, utrata łaknienia i nudności.
- G4 – GFR między 15-29 ml/min/1,73 m² - Wcześniejsze objawy ulegają nasileniu, a w szczególności upośledzenie łaknienia, nudności i wymioty. Stężenie kreatyniny w surowicy przekracza 5 mg/dl. Nadciśnienie tętnicze może występować u przeszło 80% pacjentów. U licznych chorych stwierdza się przerost lewej komory serca, a u niektórych niewydolność serca. Występująca u większości pacjentów znaczna niedokrwistość powoduje osłabienie i spadek wydolności fizycznej. Występuje kwasica nieoddechowa oraz zaburzenia mineralne i kostne.
- G5 – GFR < 15 ml/min/1,73 m² - Objawy dotyczą prawie wszystkich narządów i układów. Chorzy wymagają leczenia nerkozastępczego (dializoterapii lub przeszczepienia nerki), co powoduje cofanie się większości objawów mocznicy.

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

Dane epidemiologiczne wskazują, iż 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 Polsce dokładne dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości PChN są zbierane regularnie jedynie dla chorych 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.

Postęp PChN jest zazwyczaj stały u indywidualnego chorego. Przebieg naturalny zależy od wielu czynników, m.in. rodzaju choroby podstawowej, wyjściowego GFR, płci, wieku, wagi ciała, stylu życia, stopnia edukacji pacjenta, skuteczności leczenia i występowania powikłań.

Rokowanie zależy od postępu choroby będącej przyczyną uszkodzenia nerek, występowania czynników przyspieszających postęp PChN lub powodujących zaostrzenie niewydolności nerek oraz wdrożenia postępowania mającego na celu zwolnienie postępu PChN. 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.

Alternatywna technologia medyczna

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.

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. 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Produkt Ketosteril, zgodnie z jego rejestracją, jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w połączeniu z ograniczonym spożyciem białka w pożywieniu w ilości 40 g/dobę lub mniej (u dorosłych).

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 (Nieżnacne 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.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę kliniczną ketoanalogów aminokwasów oparto na wynikach 4 badań klinicznych:

- Garneata 2016 – 207 pacjentów z PChN z szacunkowym GFR <30 ml/min/1,73 m², okres leczenia 15 miesięcy;
- Mircescu 2007 – pilotażowa faza próby Garneata 2016. 53 pacjentów z PChN z szacunkowym GFR <30 ml/min/1,73 m², obserwacja 48 tygodni, okres leczenia 48 tygodni (ok. 11 miesięcy);
- Feiten 2005 – 24 pacjentów z klirensiem kreatyniny <25 ml/min/1,73 m², okres obserwacji 4 miesiące;
- Milovanova 2018 – 79 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium zaawansowania 3b, 4 (wg kryteriów KDIGO 2012). Okres obserwacji podzielono na:
 - 6 miesięcy okresu skringowego,
 - 2 miesiące fazy przedwstępnej (ang. *run-in-period*), w tym:
 - 1 miesiąc konwencjonalna dieta niskobiałkowa (LPD, ang. *low protein diet*);
 - 1 miesiąc konwencjonalna LPD + Ketosteril;
 - 14 miesięcy – faza po randomizacji.

Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration:

- jako niskie dla wszystkich włączonych badań w zakresie domen: selektywne raportowanie, inne czynniki;
- jako wysokie dla wszystkich włączonych badań w zakresie domen: zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, ogółem
- jako nieznanne dla wszystkich włączonych badań w zakresie domeny dotyczącej ukrycia kodu randomizacji.

W przypadku oceny metody randomizacji ryzyko zostało ocenione jako:

- niskie w badaniach: Feiten 2005, Mircescu 2007, Garneata 2016;
- nieznanne w badaniu Milovanova 2018.

W przypadku oceny niekompletnych danych ryzyko zostało ocenione jako:

- niskie w badaniu Milovanova 2018;
- nieznanne w badaniach: Mircescu 2007, Garneata 2016;
- wysokie w badaniu Feiten 2005.

Dodatkowo w ramach analizy klinicznej uwzględniono przeglądy systematyczne:

- Jiang 2016 – przegląd systematyczny obejmujący 5 badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania diety o bardzo niskiej podaży białka (VLPD, ang. *Very low protein diet*); + ketoanalogi aminokwasów (KAm) vs dieta LPD oraz 4 badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania KAm w połączeniu z dietą LPD vs LPD;
- Hahn 2018 – przegląd obejmujący 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.

- Rhee 2018 – przegląd, którego głównym celem 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.
- Li 2019 – badanie wtórne obejmujące 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 celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio*, iloraz hazardów;
- 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
- OR – ang. *Odds ratio*, iloraz szans;

Skuteczność

W żadnym z czterech włączonych do analizy badań nie oceniono przeżycia całkowitego ani jakości życia (QoL). Informację o zgonach we włączonych badaniach przedstawiono w ramach analizy bezpieczeństwa. Oceniono natomiast progresję przewlekłej choroby nerek (PChN) (definiowaną jako konieczność rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego (RRT – ang. *renal replacement therapy*) 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.

W badaniach Garneata 2016 i Mircescu 2007 wykazano istotną statystycznie przewagę VLPD+KA nad grupą kontrolną (LPD) w zakresie niższej szansy wystąpienia konieczności rozpoczęcia RRT, odpowiednio o 56% (OR=0,44; 95%CI: 0,20; 0,95, po 15 mies. terapii, NNT=10) oraz 90% (OR=0,10; 95%CI: 0,01; 0,92 po 11 mies. terapii, NNT=5). W pozostałych dwóch badaniach nie oceniono wpływu leczenia na opóźnienie rozpoczęcia RRT. Ponadto w badaniu Garneata 2016 wykazano istotne statystycznie niższą o 87% szansę 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 niższą o 78% szansę 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 istotnych statystycznie różnic między grupami w badaniu Mircescu 2007, natomiast wykazano istotny statystycznie 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). W badaniu Milovanova 2018, dotyczącym populacji w stadium 3b. i 4. PChN, również wykazano istotny statystycznie 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 różnic między grupami po zakończeniu badań.

Wyniki dwóch najnowszych przeglądów systematycznych włączonych do przeglądu (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 choroby 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 istotne statystycznie na korzyść interwencji), ale porównanie tych wyników między sobą nie wskazało na 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.

Bezpieczeństwo

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 KAm 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.

Wnioskodawca w ramach rozszerzonej analizy bezpieczeństwa włączył do analizy weryfikacyjnej



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

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.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, iż w badaniu, na podstawie którego wnioskuje się o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania preparatu Ketosteril w populacji w 3. stadium zaawansowania PChN – 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.

Dodatkowo na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w badaniu klinicznym Mircescu 2007 autorzy wskazują, że aby uzyskać istotną statystycznie 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 istotny statystycznie wpływ zastosowanej technologii na zmianę szybkości progresji choroby nerek;

- w żadnym z przedstawionych badań nie badano wpływu na jakości życia pacjentów co może być istotne w kontekście dużej liczby tabletek do przyjęcia i przestrzegania restrykcyjnej diety.

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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;
- Większość chorych przyjmowała leczenie dodatkowe, przyjmowane substancje różnią się nieznacznie pomiędzy badaniami;
- 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;
- 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 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 trudne, to jednak w zakresie stosowanej interwencji byłoby to możliwe.
- 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.
- Włączone do analizy 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.
- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na odniesienie uzyskanych wyników z badaniami eksperymentalnych do praktyki klinicznej;
- 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. Natomiast program lekowy odnosi się do pacjentów z PChN już w 3 stadium czyli GFR między 30-59 ml/min/1,73 m² ;
- 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 analizy 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 i niepewne w rzeczywistej praktyce klinicznej.
- 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 utrudnione, 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 w poradniach nefrologicznych brak jest dietetyków oraz osób prowadzących edukację pacjentów, co może dodatkowo przekładać się niski compliance we wnioskowanym programie lekowym;
- W kryteriach wykluczenia, jakie dotyczyły włączonych do przeglądu badań wymieniono choroby bardzo często współistniejące u chorych na PChN co może mieć wpływ na uzyskiwane wyniki.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) wnioskodawca, zobowiązuje się

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na

pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnik+pacjent) w dożywotnim (18 lat) horyzoncie czasowym.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wnioskodawcy z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE]

wnioskowanie jest spójne z wynikami przedstawionymi powyżej.

W analizie 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.

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 progu, wynosi [REDAKTOWANE]. Oszacowana wartość progowa jest [REDAKTOWANE] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

[REDAKTOWANE]

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.

Ograniczenia

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 (wariant z RSS, perspektywa NFZ,).

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości;
- 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). Składowa dot. redukcji 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);
- 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 modelowane, 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).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

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

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż przedstawiono randomizowane badanie dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad aktualną praktyką.

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

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

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

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

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

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

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 w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono zarówno z perspektywy płatnika jak i z perspektywy wspólnej, jednakże 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. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną interwencję wynosić będzie:

[Redacted content]

W analizie 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.

Zgodnie z powyższymi założeniami finansowanie wnioskowanej interwencji wiązać się będzie:

- populacja pacjentów w stadium III-V PChN:
 - bez uwzględnienia RSS:
[redacted]
[redacted];
 - z uwzględnieniem RSS:
[redacted]
[redacted];
- populacja pacjentów w stadium IV-V PChN:
 - bez uwzględnienia RSS:
[redacted]
[redacted]
 - z uwzględnieniem RSS:
[redacted]
[redacted]

Prognozowane [redacted] wynikają z uwzględnienia w ramach oszacowań 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.

Ograniczenia

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.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- wnioskodawca wskazał, że populacja pacjentów z PChN [redacted] w kolejnych latach objętych horyzontem analizy. Biorąc pod uwagę ogólnoswiatowy trend oraz krajowe dane dot. terapii nerkozastępczej na przestrzeni lat w tym zakresie należałoby spodziewać się odmiennej prognozy;
- w analizie przyjęto, że w 1. roku trwania programu liczba pacjentów z populacji docelowej leczonych wnioskowaną technologią [redacted]. Założenie to nie zostało poparte danymi empirycznymi i jest założeniem czysto teoretycznym, jednak wysoki odsetek pacjentów korzystających z terapii jest podejściem konserwatywnym i można się spodziewać, że przyjęte liczby nie zostaną przekroczone;
- Zadeklarowana we wniosku wielkość 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.

- 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.
- Zgodnie z przedstawionym modelem 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.
- Model analizy wpływu na budżet jest sprzężony z modelem ekonomicznym, tym samym uwzględnia parametry skuteczności oraz dane kosztowe zawarte w ramach analizy ekonomicznej. Ze względu na powyższe ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczące efektów terapii i szacowania kosztów mają zastosowanie również w ramach analizy wpływu na budżet.
- W przypadku uwzględnienia 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 [redacted] 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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zgodnie z zaproponowanym instrumentem dzielenia ryzyka, wnioskodawca zobowiązuje się [redacted]

Uwagi do programu lekowego

Istotnym elementem kryteriów włączenia jest deklaracja przestrzegania wymaganej diety pod indywidualnym nadzorem dietetyka. Zgodnie z opiniami ekspertów 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.

Jedną z głównych uwag ekspertów klinicznych 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.

Eksperci 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 jeden z ekspertów klinicznych wskazał w podsumowaniu swoich uwag do zaproponowanego programu lekowego, 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.”

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono:

- stanowisko polskiego Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii z 2011 roku
- United Kingdom Renal Association (UKRA) 2019,
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015;
- Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) 2012;
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of United States (KDOQI) 2014;
- 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 mc./ 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.

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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ketosteril jest finansowane ze środków publicznych w 4 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Czechy, Francja, Słowacja, Węgry. W tym w 2 państwach o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Słowacja, Węgry. W większości przypadków poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.04.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.4520.2018.12.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Ketosteril (preparat złożony) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2019 z dnia 7 października 2019 roku w sprawie oceny leku Ketosteril (preparat złożony) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2019 z dnia 7 października 2019 roku w sprawie oceny leku Ketosteril (preparat złożony) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”
2. Raport nr OT.4331.14.2019. 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