



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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-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, w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i uważa za właściwe dalsze, znaczące obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie mechanizmu capingowego, 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.

Rada zgłasza uwagi do projektu programu lekowego, uznając za warunek niezbędny zmianę warunków włączenia do programu tak, aby odpowiadały one zapisom w ChPL 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). Rada akceptuje usunięcie kryterium wyłączenia pkt 4. ppkt 3.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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. Wielkość GFR szacuje się (eGFR) na podstawie stężenia kreatyniny lub cystatyny C w surowicy. W publikacji Renke 2018 wskazano, że w Polsce na PChN może cierpieć ponad 4 mln osób (10% populacji). Celem postępowania terapeutycznego w przewlekłej chorobie nerek jest ograniczenie procesu uszkodzenia nerek oraz wydłużenie i poprawa jakości życia.

Ketosteril podaje się w terapii żywieniowej, w przewlekłej chorobie nerek. Ketosteril jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek, w połączeniu z ograniczonym spożyciem białka w pożywieniu w ilości 40 g/dobę lub mniej (u dorosłych). Stosowany jest zwykle u pacjentów z filtracją kłębuszkową (GFR) mniejszą niż 25 ml/min.

W stanowisku nr 116/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r. Rada uznała za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Ketosteril. Również rekomendacja Prezesa AOTMiT (69/2015) z 4 września 2015 roku miała charakter negatywny.

Dowody naukowe

Wnioskodawca do analizy klinicznej włączył m.in. randomizowane badania, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania leku Ketosteril w skojarzeniu z dietą bardzo niskobiałkową, (VLPD, ang. very low protein diet). W badaniach tych wykazano przewagę VLPD+KA nad grupą kontrolną (LPD) w zakresie ryzyka wystąpienia pogorszenia funkcji nerek i/lub zmniejszenia ryzyka wystąpienia konieczności rozpoczęcia RRT (ang. renal replacement therapy) terapia nerkozastępcza.

Wszystkie badania były badaniami randomizowanymi przeprowadzonymi metodą otwartą. Ze względu na brak zaślepienia pacjentów i badaczy ryzyko popełnienia błędu systematycznego w ww. badaniach było wysokie. Nie oceniono przeżycia całkowitego oraz jakości życia zależnej od zdrowia.

Z zapisów ChPL wynika, 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, tymczasem program lekowy przewiduje możliwość stosowania Ketosterilu u chorych w 3 stadium PChN. Według opinii ekspertów 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. Konsultant krajowy wskazał na zasadność stosowania Ketosterilu u maksymalnie ok. 1 500 chorych rocznie w Polsce.

Problem ekonomiczny

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 i [redacted]

[redacted]. Ograniczeniem przedłożonej AE (analiza ekonomiczna), 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, a także niska jakość badania, którego wyniki stanowią podstawę modelu. Wątpliwości dotyczą również przyjętej długości horyzontu czasowego analizy oraz sposobu rozliczania kosztów konsultacji wynikających z zapisów programu lekowego. Zmiana tych parametrów powoduje [redacted].

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy dla całej wnioskowanej populacji wykazały, że można spodziewać się [redacted]. Zgodnie z przyjętym modelem [redacted].

Modelowanie oszczędności obarczone jest jednak bardzo dużym marginesem niepewności, ze względu na niskiej jakości dowody naukowe, na których się opiera oraz inne elementy modelowania, np. przyjęty horyzont czasowy. Jednocześnie, w tym samym modelu, koszty refundacji wnioskowanego leku w drugim roku stosowania istotnie [redacted]. Ryzyko można ograniczyć poprzez wskazanie progu finansowania dla populacji określonej przez konsultanta krajowego (maksymalnie ok. 1 500 osób rocznie).

Główne argumenty decyzji

Pomimo, że dowody naukowe na skuteczność preparatu Ketosteril są bardzo ograniczone, Rada uważa, że lek może znaleźć zastosowanie u wybranych chorych z PChN. Kryteria włączenia do programu lekowego powinny jednak odpowiadać zapisom zawartym w ChPL. Ponieważ obciążenie budżetu związane ze stosowaniem produktu Ketosteril może być bardzo duże, a modelowanie farmako-ekonomiczne jest obarczone bardzo dużym marginesem niepewności, między innymi ze względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, Rada uważa, że mechanizm RSS powinien być silny i uwzględniać powyższe ryzyka oraz znaczne ograniczenie populacji włączonej do programu.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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)«”. Data ukończenia: 26 września 2019 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia.

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. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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