

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.14.2019
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ketosteril (preparat podstawowych aminokwasów i ich α -keto- i α -hydroksy-analogów) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Marcin Piekłak

Dotyczy wniosku/ów będącego/yh przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ketosteril (preparat podstawowych aminokwasów i ich α keto- i α hydroksy-analogów) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upubliczniętym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 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.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

- ~~nie zachodzą~~ okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.);
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.) tj.:
- ~~pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;~~
 - ~~pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~
 - ~~pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~
 - ~~posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.~~
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Pozostaję pełnomocnikiem spółki Fresenius Kabi Deutschland GmbH

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie 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).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 3.4.2, tabela 12, str.23; rozdział 8, tabela 38, str.73; rozdział 11, str. 81</p>	<p>W opinii prof. dr hab. Joanny Matuszkiewicz-Rowińskiej wprowadzenie programu lekowego dla produktu Ketosteril® może wiązać się z istotnym ryzykiem niedożywienia, a nawet zwiększenia śmiertelności chorych, a program lekowy byłby rodzajem „kosztownego eksperymentu medycznego”. Co więcej ekspert ten wskazuje, że „brak jest jakichkolwiek dowodów na stosowanie wysoce restrykcyjnych diet takich jak zaproponowana w przedstawionym programie, z dodatkiem czy bez aminokwasów egzogennych lub ich ketoanalogów” przytaczając analizę Cochrane oraz wynik badania MDRD wskazujące na możliwe zwiększenie śmiertelności u chorych długotrwale stosujących dietę niskobiałkową.</p> <p>W kontekście tej opinii należy zwrócić uwagę na dwie kluczowe kwestie. Po pierwsze przegląd Cochrane 2018 dotyczył diet niskobiałkowych i bardzo niskobiałkowych ogółem oraz nie różnicował badań, ze względu na rodzaj stosowanego preparatu ketoanalogów, czy też schematu przeprowadzenia badania. Tym samym włączano do analizy badania, których schemat przeprowadzania nie odzwierciedla zapisów wskazanych w programie lekowym dla produktu Ketosteril®.</p> <p>Badanie Carneata 2016 stanowiące podstawę naszej analizy (jak również dodatkowe badania uwzględnione w analizie) dotyczyło natomiast ocenianej interwencji oraz co istotniejsze schemat ich przeprowadzenia był zgodny z tym jak opisany jest program lekowy (np. obejmował wstępny okres oceny stosowania się do zaleceń, charakterystyka chorych była zbliżona do tej opisanej kryteriami włączenia i wykluczenia z programu). Co więcej w badaniu tym, wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji w zakresie punktów końcowych dotyczących progresji PChN.</p> <p>Po drugie wyniki wskazanego badania MDRD uwzględnionego w przeglądzie Cochrane 2018 jak również wynik metaanalizy w tym przeglądzie nie wykazały istotnych różnic w zakresie śmiertelności pomiędzy grupami zarówno dla diet niskobiałkowych jak również bardzo niskobiałkowych.</p> <p>Ekspert zwrócił również uwagę, że w populacji „z PChN często obecne są inne czynniki sprzyjające niedożywieniu, takie jak przewlekłe choroby towarzyszące (np. cukrzyca czy niewydolność serca)” wnioskując tym samym o zwiększonym ryzyku niedożywienia u chorych stosujących produkt Ketosteril®. Tymczasem musimy zauważyć, że występowanie cech niedożywienia, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego czy istotnych chorób towarzyszących takich jak cukrzyca, zespół złego wchłaniania czy choroby zapalne jelit stanowiły właśnie kryteria wykluczające możliwość udziału chorego w programie lekowym.</p> <p>W opinii tegoż samego eksperta wytyczne międzynarodowe wskazują że „nie ma wystraszających danych aby stosować diety ze znacznym ograniczeniem białka w diecie ani KA”.</p> <p>Dane z wytycznych międzynarodowych nie są jedynie spójne w zakresie rekomendowanej wielkości podaży białka w diecie, jednak zgodne w kwestii konieczności ograniczenia jego spożycia.</p> <p>Jak wskazano w APD zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie KDOQI, wytyczne w zakresie żywienia chorych z PChN są obecnie aktualizowane, zaś przewidywany termin publikacji wytycznych wskazany na stronie internetowej to początek 2020 roku. Wstępne dane z prezentacji konferencyjnej wskazują, że w planowanej wersji wytycznych najprawdopodobniej pojawi się zalecenie, że u dorosłych chorych z niewydolnością nerek w stadium od 3. do 5., w celu redukcji ryzyka wystąpienia krańcowej niewydolności nerek rekomenduje się stosowanie diety bardzo niskobiałkowej (0,28 – 0,43 g białka/kg mc/dzień) wzbogaconej ketoanalogami (w celu zapewnienia odpowiedniej podaży białka).</p> <p>Na podstawie powyższych informacji oraz uwzględniając pozostałe opinie ekspertów klinicznych przytoczone w AWA, twierdzenie odnośnie możliwej „szkodliwości” wprowadzenia tego programu lekowego wydaje się być całkowicie odosobnione i nieuzasadnione.</p>
<p>Rozdział 4.1.4, str.34.</p>	<p>W opinii AOTMiT „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.”</p>

	<p>Jak wskazano w AWA jest to wyłącznie założenie i nie można przyjmować, z góry, że chorzy nie będą się stosowali do zaleceń, w szczególności mając na uwadze opinie ekspertów klinicznych (prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień, prof. dr hab. Magdalena Durlik), którzy miejsce w programie lekowym upatrują w szczególności dla młodszych chorych pracujących zawodowo, zmotywowanych do odroczenia leczenia nerkozastępczego oraz zdyscyplinowanych w samoleczeniu i samokontroli. To właśnie ta grupa chorych, będzie odnosiła największe korzyści z ocenianej interwencji, co jednocześnie dzięki możliwości zachowania aktywności zawodowej będzie miało pozytywny wpływ na aspekty społeczne i ekonomiczne.</p>
<p>Rozdział 3.4.2 str.22, rozdział 4.1.1, str.35, rozdział 8 str.73</p>	<p>„Poradnictwo dietetyczne” wskazane jako technologia medyczna stosowana obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, jak wynika z przeprowadzonej pod patronatem Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego analizy: „Badanie pacjentów nefrologicznych, 2019”, jest w ogromnej mierze jedynie założeniem teoretycznym z powodów, na które wskazują dalej sami eksperci. Rozwiązaniem problemu byłaby współpraca lekarza z kierunkowo wykształconym dietetykiem, który przejąłby odpowiedzialność edukacji żywieniowej pacjenta na siebie. Przedstawienie tego typu rozwiązania jest możliwe w toku dalszej dyskusji nad programem lekowym „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami”, podobnie jak odniesienie się do uwag dotyczących doprecyzowania dawkowania leku (wg sugestii prof. dr hab. Dębskiej-Ślizień powinna to być 1 tabletką/5 kg należnej masy ciała/dobę).</p>
<p>Rozdział 4.2.1.1, str. 38 i 42; rozdział 4.3 str.45</p>	<p>W opisie uzyskanych wyników AOTMiT w kontekście parametrów antropometrycznych czy biochemicznych wskazuje wyłącznie na występowanie lub brak różnic istotnych statystycznie, natomiast we wnioskach nie odnosi się zupełnie do efektów zdrowotnych.</p> <p>W przypadku ich interpretacji, kluczowe jest zwrócenie uwagi na takie parametry jak: ocena stanu odżywienia w tym BMI, czy stężenie wapnia oraz fosforanów we krwi, które świadczą na korzyść grupy stosującej Ketosteril®, ze względu na fakt, iż efektywne obniżenie podaży białka w diecie nie wiązało się z negatywnymi skutkami, przede wszystkim nie obserwowano cech niedożywienia białkowo-kalorycznego, zaś poprawa metabolizmu wapniowo-fosforanowego została odnotowana wyłącznie w grupie interwencyjnej.</p> <p>Może to również stanowić odpowiedź na obawy jednego z ekspertów klinicznych, ponieważ pozwala twierdzić, że dzięki zastosowaniu ketoanalogów aminokwasów można bezpiecznie obniżyć podaż białka, do poziomu jaki nie jest możliwy bez ich suplementacji.</p>
<p>Rozdział 4.3, str. 46-49; rozdział 11 str. 79</p>	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT szeroko komentuje wyniki opracowań wtórnych, w których oceniano zastosowanie diet o obniżonej zawartości białka, wskazując w komentarzu do analizy klinicznej i podsumowaniu wyników, iż wyniki „<i>najnowszych przeglądów systematycznych [...] nie dają jednoznacznych wyników jeśli chodzi o wpływ suplementacji ketoanalogów aminokwasów na spowolnienie progresji nerek</i>”, jednocześnie w opisie tych przeglądów w AWA przedstawiono następujące informacje: w przeglądzie Hanh 2018 „<i>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).</i>”, w przeglądzie Rhee 2018 „<i>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</i>”, w przeglądzie Li 2019 „<i>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</i>”. Jedynie w przeglądzie Li 2019, w ramach analizy w podgrupach, dla podgrupy z eGFR <18 uzyskano wynik nieistotny statystycznie (p-wartość 0,06) – dla tak zdefiniowanej podgrupy ciężko jest oczekiwać istotnych różnic w zakresie progresji PChN mając za uwagę, że zapewne większość chorych była już w 5. stadium PChN.</p> <p>Co więcej, należy pamiętać, że kryteria włączenia do tych przeglądów były znacznie szersze niż do niniejszej analizy i badania do nich włączone nie w pełni odpowiadają populacji i interwencji opisanej w programie lekowym (szczegółowy komentarz powyżej w odpowiedzi na uwagi eksperta klinicznego).</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

2. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i 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..)