



**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**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: Warszawa, 20.08.2015 r.

## Wykaz skrótów

**ACE-I** – (z ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitor*) inhibitor konwertazy angiotensyny

**AE** – analiza ekonomiczna

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AR** – analiza racjonalizacyjna

**ARB** – blokery receptora angiotensyny

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**bd** – brak danych

**BIA** – analiza wpływu na budżet

**BMI** – (ang. – *Body Mass Index*) – wskaźnik masy ciała

**CADTH** – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

**CRD** – *Center for Reviews and Dissemination*

**d** – doba

**DARE** – *Database of Abstracts of Reviews of Effects*

**DDD** – (ang. *defined daily dose*) zdefiniowana dawka dzienna

**EAA** – (ang. – *Essential Amino Acids*) – aminokwasy egzogenne, podstawowe

**EBM** – (ang. – *Evidence Based Medicine*) – medycyna oparta na dowodach naukowych

**eGFR** – (ang. – *estimated Glomerular Filtration Rate*) – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej

**EMA** – *European Medicines Agency*

**g** – gram

**GFR** – (ang. – *Glomerular Filtration Rate*) – współczynnik filtracji kłębuszkowej

**GRADE** – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

**HTA** – (ang. – *Health Technology Assessment*) – ocena technologii medycznych

**ITT** – (ang. – *Intention To Treat*) – analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

**j** – jednostka międzynarodowa

**JADAD** – skala oceny wiarygodności badań klinicznych

**KA** – ketoanalogi

**kcal** – kilokaloria

**KDOQI** – *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

**KEEP** – *Kidney Early Evaluation Program*

**kg** – kilogram

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**LPD** – (ang. *low protein diet*) – dieta niskobiałkowa

**MAMC/AMC** – (ang. – *midarm-muscle circumference*) – obwód środkowej części/mięśni ramienia

**mc** – masa ciała

**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągle)

**mg** – miligram

**min** – minuta

**ml** – mililitr

**mmol** – milimol

**N** – liczba pacjentów w grupie

**n** – liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**NHANES** – *National Health and Nutrition Examination Survey*

**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

**OR** – iloraz szans (odds ratio)

**p** – poziom istotności statystycznej (p-value)

**p.c.** – powierzchnia ciała

**PChN** – przewlekła choroba nerek

**PICOS** – populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania

**PNA** – (ang. *Protein Nitrogen Appearance*) – wskaźnik katabolizmu białek

**PNN** – przewlekła niewydolność nerek

**PSUR** – (ang. – *Periodic Safety Update Report*) – Okresowy Raport o Bezpieczeństwie

**PTH** – parathormon

**pts** – pacjenci

**RBP** – (ang. – *Retinol Binding Protein*) – białko wiążące retinol

**RCT** – (ang. – *Randomized Clinical Trial*) – randomizowane badanie kliniczne

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RRT** (ang. – *renal replacement therapy*) – terapia nerkozastępcza

**Scr** – stężenie kreatyniny w surowicy

**SD** – (ang. – *Standard Deviation*) – odchylenie standardowe

**SGA** – (ang. *Subjective Global Assessment*) – Subiektywna Ocena Stanu Odżywienia

**SNN** – schyłkowa niewydolność nerek

**Sur** – stężenie mocznika w surowicy

**T0** – początek okresu obserwacji

**TBPA** – (ang. – *Thyroxine Binding Prealbumin*) – prealbumina wiążąca tyroksynę

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**Tk** – koniec okresu obserwacji

**TSF** – (ang. – *Triceps Skinfold Thickness*) – grubość fałdu skórskiego nad mięśnieniem trójgłowym ramienia

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**VLPD** – (ang. *very low-protein diet*) – dieta o znacznym ograniczeniu podaży białka

**VLPD+KA** – (ang. – *Very Low Protein diet Supplemented With Ketoanalogues*) ketoanalogi aminokwasów w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białek

**WMD** – (ang. – *Weight Mean Difference*) – średnia ważona różnic

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.) 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 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o..

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. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>8</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>10</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	12
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	15
2.5.2. Status rejestracyjny .....	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	16
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>18</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	28
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	31
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	31
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	41
3.3.2.1. Progresja PChN.....	42
3.3.2.1.1. Wystąpienie SNN lub 50% redukcja eGFR.....	43
3.3.2.1.2. Potrzeba rozpoczęcia RRT (zdaniem Agencji „rozpoczęcie RRT”) .....	43
3.3.2.1.3. Czas „przeżycia” nerki.....	44
3.3.2.1.4. Szacunkowy GFR (eGFR)/klirens kreatyniny (CCr) .....	44
3.3.2.1.5. Stężenie kreatyniny w surowicy (SCr).....	45
3.3.2.1.6. Stężenie mocznika w surowicy (SUr).....	45
3.3.2.2. Zgony .....	46
3.3.2.3. Zaburzenia metaboliczne .....	47
3.3.2.3.1. Stężenie wodorowęglanów w surowicy.....	47
3.3.2.3.2. Stężenie wapnia (Ca) w surowicy .....	48
3.3.2.3.3. Stężenie fosforu (P) w surowicy .....	48
3.3.2.3.4. Iloczyn stężeń wapnia i fosforu (Ca x P) .....	49
3.3.2.3.5. Fosfataza zasadowa .....	49
3.3.2.4. Wskaźniki antropometryczne.....	50
3.3.2.4.1. BMI .....	50

3.3.2.4.2.	Masa ciała .....	51
3.3.2.4.3.	TSF (grubość fałdu skórno nad mięśniem trójgłowym ramienia) .....	51
3.3.2.4.4.	MAMC (obwód środkowej części ramienia) .....	51
3.3.2.4.5.	Masa tkanki tłuszczowej .....	52
3.3.2.4.6.	Beztłuszczowa masa ciała .....	52
3.3.2.5.	Wskaźniki biochemiczne .....	52
3.3.2.5.1.	Stężenie albumin w surowicy .....	52
3.3.2.5.2.	Stężenie cholesterolu w surowicy .....	53
3.3.2.5.3.	Stężenie triglicerydów .....	54
3.3.2.5.4.	Stężenie RBP (białka wiążącego retinol) .....	54
3.3.2.6.	Prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA) .....	54
3.3.2.7.	Compliance – oceny stopnia dyscypliny terapeutycznej: pacjenci stosujący się do zalecanej diety, spożycie białka i podaż energii .....	55
3.3.2.7.1.	Pacjenci stosujący się do zalecanej diety .....	55
3.3.2.7.2.	Spożycie białka .....	55
3.3.2.7.3.	Podaż energii .....	56
3.3.2.8.	Utrata pacjentów z badania .....	56
3.3.2.9.	Działania niepożądane .....	57
3.3.3.	Wyniki analizy skuteczności i analizy bezpieczeństwa dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w V stadium .....	57
3.3.4.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	58
3.3.5.	Dodatkowe informacje dotyczące efektywności klinicznej ketoanalogów .....	59
3.3.6.	Ograniczenia .....	59
3.4.	Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	62
<b>4.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>64</b>
4.1.	Opublikowane analizy ekonomiczne .....	64
4.2.	Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	64
4.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	69
4.4.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	70
4.5.	Wyniki analizy ekonomicznej .....	71
4.5.1.	Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	71
4.5.2.	Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	71
4.5.3.	Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	72
4.5.4.	Obliczenia własne Agencji .....	74
4.6.	Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej .....	77
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>78</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	78
5.2.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	80
5.3.	Wyniki analizy wpływu na budżet .....	81
5.3.1.	Wyniki analizy wnioskodawcy .....	81
5.3.2.	Obliczenia własne Agencji .....	84

---

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	88
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>90</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>90</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>90</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>92</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	92
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	93
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	94
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>94</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>96</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>99</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>103</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>105</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

PLA.4600.175.2015.A/BRB idk 214442

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Ketosteril, tabletki powlekane, 100 sztuk

Wnioskowane wskazanie: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18)”

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK                       NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 inne: analiza problemu decyzyjnego, uzupełnienie do analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet płatnika publicznego, uzupełnienie do analizy klinicznej, uzupełnienie do analizy racjonalizacyjnej



*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Fresenius Kabi Polska Sp. Z o.o.

Hrubieszowska 2

01-209 Warszawa

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Fresenius Kabi Polska Sp. Z o.o.

Hrubieszowska 2

01-209 Warszawa

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

brak

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

brak

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Historia wniosku refundacyjnego dotyczącego produktu leczniczego Ketosteril:

- Pismo Fresenius Kabi z dnia 14.11.2012r. do MZ z prośbą o objęcie refundacją produktu leczniczego Ketosteril (wniosek z dnia 12.11.2012r.)
- Zawieszenie biegu postępowania przez Ministra Zdrowia (MZ) w dniu 21.01.2013r. w celu uzgodnienia treści programu lekowego pomiędzy wnioskodawcą a MZ.
- Podjęcie biegu postępowania w dniu 28.02.2013r.
- 18.03.2013r. prośba ze strony Fresenius Kabi o zawieszenie postępowania (MZ zawiesza bieg postępowania 21.03.2013r.)
- Pismo Fresenius Kabi z dnia 25.04.2013r. wnioskujące o podjęcie biegu postępowania (podjęcie postępowania w dniu 16.05.2013r.)
- Decyzja MZ nr RN12111528/12 z dnia 28.05.2013r. w sprawie odmowy objęcia refundacją produktu leczniczego Ketosteril
- Pismo Fresenius Kabi z dnia 17.06.2013r. wnioskujące o ponowne rozpatrzenie sprawy
- Decyzja MZ nr RNdN12111528/12/11/2013 z dnia 19.12.2013r. utrzymująca w mocy zaskarżoną decyzję
- Wyrok Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego z dnia 14.11.2014r. uchylający zaskarżoną decyzję nr RNdN12111528/12/11/2013 oraz poprzedzającą ją decyzję nr RN12111528/12
- Zawieszenie biegu postępowania przez Ministra Zdrowia (MZ) w dniu 16.04.2015r. w celu uzgodnienia treści programu lekowego pomiędzy wnioskodawcą a MZ
- Podjęcie biegu postępowania w dniu 17.06.2013r.

Pismem z dnia 19.06.2015 r., znak PLA.4600.175.A.2015/BRB MZ zlecił AOTMiT przygotowanie analizy weryfikacyjnej, 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. 122 poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

Ketosteril, 200 mg, tabletki powlekane, 100 tabletek (5 blistrów po 20 tabletek), kod EAN 5909990338511.

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniu: zapobieganie i leczenie u dorosłych następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, głównie u pacjentów z filtracją kłębuszkową (GFR), <25ml/min w połączeniu z ograniczeniem podaży białka do <40g na dobę.

Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych z 2012r.:

- [REDAKTOWANE], Ketosteril® stosowany w terapii przewlekłej choroby nerek – analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana, Kraków 2012
- [REDAKTOWANE], Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek, Instytut Arcana, Kraków 2012
- [REDAKTOWANE] Produkt Ketosteril® stosowany w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek - analiza ekonomiczna, Instytut Arcana, Kraków 2012
- [REDAKTOWANE] Produkt Ketosteril® stosowany w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek - analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana, Kraków 2012
- [REDAKTOWANE], Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Ketosteril®, Instytut Arcana, Kraków 2012

W związku z niespełnieniem przez przedstawione analizy wymagań minimalnych, dnia 18.05.2015 r. AOTMiT poinformowała MZ pismem z dnia 18.05.2015 r. znak AOTMiT-OT-4350-16/EZ/2015 o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388).

Pismem z dnia 19.05.2015 r. znak PLR.4600.638.2015.JM(1) MZ poinformował o tym fakcie wnioskodawcę. Wnioskodawca udzielił wyjaśnień pismem znak PLR.4600.638.2015.JM(2). z dnia 03.06.2015 r., przekazany przez MZ do AOTMiT dnia 05.05.2015 r.

Wnioskodawca w ramach wyjaśnień i uzupełnienia niezgodności względem wymagań minimalnych przekazał do Agencji zaktualizowane dokumenty w formie analiz wymienionych poniżej, odnoszące się do zidentyfikowanych braków oraz dokument programu MS Excel zawierający uaktualniony model analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet.

- [REDACTED] Uzupełnienie do analizy efektywności klinicznej dla produktu Ketosteril, Instytut Arcana, Kraków lipiec 2015
- [REDACTED] Uzupełnienie do analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet płatnika publicznego – dla produktu Ketosteril, Instytut Arcana, Kraków lipiec 2015
- [REDACTED], Uzupełnienie do analizy racjonalizacyjnej dla produktu leczniczego Ketosteril, Instytut Arcana, Kraków lipiec 2015

Wszystkie ww. raporty wykonano na zlecenie firmy Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia medyczna jest po raz drugi przedmiotem oceny Agencji. Rada Konsultacyjna w dniu 5 stycznia 2009 r. wydała stanowisko nr 3/01/2009 w sprawie finansowania ketoanalogów i aminokwasów (Ketosteril®) jako substytutu aminokwasów egzogennych w przewlekłej niewydolności nerek. Szczegóły stanowiska przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK Nr 3/01/2009 z dnia 5 stycznia 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rada Konsultacyjna <u>rekomenduje niefinansowanie</u> ze środków publicznych ketoanalogów i aminokwasów (Ketosteril®), jako substytutu aminokwasów egzogennych w przewlekłej niewydolności nerek, <u>w ramach listy leków refundowanych</u>.</li> <li>• Rada Konsultacyjna <u>rekomenduje tymczasowe finansowanie</u> ze środków publicznych, przez okres 2 lat, ketoanalogów i aminokwasów (Ketosteril®), jako substytutu aminokwasów egzogennych w przewlekłej niewydolności nerek, <u>w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego</u>.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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>	-

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Nie dotyczy.

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja

Przewlekła Choroba Nerek (PChN) 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 2) oraz wielkości albuminurii. Wielkość GFR szacuje się (eGFR) na podstawie stężenia kreatyniny lub cystatyny C w surowicy.

Tabela 2. Kategorie GFR zaawansowania przewlekłej choroby nerek

Kategoria	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	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

[KDIGO 2012, Szczeklik 2014]

### Epidemiologia

Szacuje się, że na świecie choruje średnio 600 mln osób, w Polsce 2,7-6,2 mln (średnio 4,24 mln).

Zachorowalność roczna na PChN na świecie wynosi ~150/mln populacji.

Poniżej przedstawiono dane amerykańskie (badanie NHANES III) oraz na ich podstawie szacunki wykonane dla populacji Polskiej.

Tabela 3. Częstość występowania PChN [mln]

USA	Stadium zaawansowania	Polska
5,9	I	1,27
5,3	II	1,16
7,6	III	1,66
0,4	IV	<b>0,077</b>
0,3	V	<b>0,058</b>
19,2		4,24
Razem 11% populacji		

Częstość występowania PChN w Polsce określono na 18,4% w populacji dorosłych (na podstawie badań programu PolNef (2004-2007)).

[Myśliwiec, Szczeklik 2011, Książek 2004 Król 2009]

### Etiologia i patogeneza

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. [Szczeklik 2014]

### 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.

- (II) 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 przynależną. 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 oporne 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 m<sup>2</sup> (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.

[Szczeklik 2014, Myśliwiec 2007]

## Diagnostyka

### 1) Badania przesiewowe

Wykonywane u osób ze zwiększonym ryzykiem, w szczególności u cukrzyków lub chorobą sercowo-naczyniową. U wszystkich osób z chorobą sercowo-naczyniową należy określić wartość eGFR za pomocą wzoru MDRD i zmierzyć wydalanie albuminy 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, np. dolegliwości w trakcie mikcji, ostatnio przebyte zakażenie, osutka skórna lub zapalenie stawów, niewydolność serca, cukrzyca, inne.

### 3) Badania wykonywane niezależnie od etiologii PChN:

Badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy i oszacowanie GFR, stężenie w surowicy sodu, potasu, chlorków, wodorowęglanów i glukozy, morfologia krwi, USG nerek.

4) Badania wykonywane w celu ustalenia rodzaju PChN, oceny nasilenia zaburzeń metabolicznych, obecności czynników ryzyka postępu PChN oraz obecności powikłań PChN, m.in. OB., stężenie CRP, EKG, RTG klatki piersiowej.

[Szczeklik 2014]

### Leczenie i cele leczenia

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

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

- Leczenie przyczynowe choroby podstawowej;
- Spowolnienie progresji choroby nerek w kierunku schyłkowej niewydolności nerek;
- Leczenie objawów upośledzenia czynności nerek;
- Ograniczenie powikłań sercowo-naczyniowych;
- Przygotowanie chorego do leczenia nerkozastępczego i odpowiednio wczesne jego wdrożenie.

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 > 1g/24h 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 erytropoezę 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 – leki hamujące układ RRA 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 wewnątrzkrębuszkowe). 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 chorobą 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 przeciwzkrzepowo. 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.

[Myśliwiec]

### 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 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.

[Szczeklik 2014, Czekalski 2004]

### Uwaga Agencji:

Odnosząc się do liczebności populacji wskazanej przez wnioskodawcę i stwierdzenia, że „58 tys. w stadium V (0,15%) PChN (wymagających dializoterapii lub przeszczepu nerki)” Agencji uważa, że jest to pewnego rodzaju uproszczenie. W rzeczywistości pacjenci będących w V stadium przewlekłej niewydolności nerek (GFR <15 ml/min.) w krótkim okresie czasu wymagają leczenia nerkozastępczego, ale taki poziom GFR nie jest jednoznaczny z koniecznością dializowania pacjenta. Wskazania do dializoterapii wynikają z ogólnego stanu klinicznego pacjenta (oczywiście przy niskiej wartości GFR).

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Ketosteril, tabletki powlekane, 100 szt., EAN: 5909990338511
Substancja czynna	1 tabl. zawiera: 67 mg soli wapniowej $\alpha$ -ketoanalogu DL-izoleucyny, 101 mg soli wapniowej $\alpha$ -ketoanalogu leucyny, 68 mg soli wapniowej $\alpha$ -ketoanalogu fenyloalaniny, 86 mg soli wapniowej $\alpha$ -ketoanalogu waliny, 59 mg soli wapniowej $\alpha$ -hydroksyanalogu DL-metioniny, 105 mg octanu L-lizyny, 53 mg L-treoniny, 23 mg L-tryptofanu, 38 mg L-histydyny, 30 mg L-tyrozyny.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	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.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	krajowa
-------------------------	---------

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	27.01.1994 r.
Wnioskowane wskazanie	Stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18)”
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zgodnie z ChPL Ketosteril: „Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej: 4 do 8 tabletek trzy razy na doby 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.” Ketosteril stosuje się, dopóki filtracja kłębuszkowa (GFR) utrzymuje się poniżej wartości 25 ml/min i jednocześnie pacjent przestrzega ograniczeń spożycia białka w ilości 40 g/doby lub mniej (u dorosłych).”
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	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/doby lub mniej (u dorosłych).
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL Ketosteril;</li> <li>hiperkalcemia;</li> <li>zaburzenia metabolizmu aminokwasów;</li> </ul>
Lek sierocy	nie

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	program terapeutyczny
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

### Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18).
Kryteria włączenia do programu	Do programu kwalifikują się pacjenci spełniający wszystkie niżej wymienione kryteria: <ol style="list-style-type: none"> <li>IV lub V faza przewlekłej choroby nerek z zaburzonym metabolizmem białek oraz przeciwwskazaniem lub brakiem wskazań do leczenia nerkozastępczego;</li> <li>bez cech niedożywienia – ocena stopnia odżywienia według skali SGA (Subjective Global Assessment);</li> <li>przestrzeganie bardzo ubogobiałkowej diety – spożycie białka równe lub niższe niż 0,6 g/kg m.c./24h – pod indywidualnym nadzorem dietetyka nad dietą pacjenta;</li> <li>wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) mniejszy niż 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> p.c. (wg wzoru MDRD tj.: <math>eGFR (ml/min/1,73 m^2) = 186,3 \times \{stężenie\ kreatyniny(mg/dl)\} - 1,154 \times [wiek(lata)] - 0,203 \times C</math>, gdzie C stała dla mężczyzn – 1, dla kobiet – 0,742, rasa czarna – 1,212 lub klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min i znormalizowany wskaźnik katabolizmu białka nPCR mniejszy lub równy 0,6 g/kg m.c./24 h (wg wzoru: <math>nPCR [g/kg m.c./24h] = (UUN [g/24h] + 0,031) \times 6,25/masa\ ciała [kg]</math>, gdzie UUN to wydalanie azotu mocznika w moczu w okresie doby);</li> <li>wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>zgoda pacjenta (lub osoby upoważnionej) na zastosowanie u niego ketoanalogów aminokwasów;</li> <li>przekazanie pacjentowi pisemnego opisu wymaganej diety;</li> <li>deklaracja przestrzegania wymaganej diety;</li> <li>zgoda pacjenta na prowadzenie przez wykwalifikowanego dietetyka indywidualnego nadzoru</li> </ol>



	nad dietą pacjenta.
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	Do programu nie mogą być zakwalifikowani pacjenci w przypadku spełnienia co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów: 1) zakwalifikowanie do leczenia nerkozastępczego; 2) w trakcie leczenia nerkozastępczego; 3) odmowa leczenia nerkozastępczego przy GFR mniejszym niż 6 ml/min; 4) brak współpracy pacjenta w zakresie dotychczasowej terapii i kontroli; 5) zaburzenia metabolizmu aminokwasów; 6) występowanie cech niedożywienia – ocena stopnia odżywienia według skali SGA; 7) hiperkalcemia.
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	Dawkowanie i sposób podawania – zgodnie z ChPL Ketosteril.
<b>Monitorowanie leczenia</b>	1. Badania przy kwalifikacji do programu: 1) oznaczenie nPCR i określenie poziomu wydalania mocznika; 2) oznaczenie klirensu kreatyniny; 3) oznaczenie GFR z zastosowaniem wzoru MDRD; 4) pomiar stężenia albuminy w surowicy; 5) pomiar stężenia wapnia w surowicy; 6) pomiar stężenia fosforanów w surowicy; 7) pomiar masy ciała; 8) ocena stopnia odżywienia według skali SGA. 2. Monitorowanie skuteczności leczenia: 1) badania wykonywane co 30 dni: a) obliczenie nPCR lub ilości wydalanego azotu mocznika – w przypadku gdy nPCR jest większy lub równy 0,64 g/kg m.c./24h (lub wydalanie mocznika jest większe niż przy kwalifikacji) wykonuje się pomiar stężenia albumin w surowicy; b) pomiar stężenia wapnia w surowicy; c) pomiar stężenia fosforanów w surowicy; d) pomiar masy ciała; e) ocena stopnia niedożywienia według skali SGA; 2) konsultacje wykonywane co 30 dni: a) konsultacja nefrologiczna; b) w ramach indywidualnego nadzoru nad dietą pacjenta konsultacja z dietetykiem odnośnie właściwego stosowania przez pacjenta wymaganej diety; 3) badania wykonywane co 90 dni: 1. oznaczenie GFR z zastosowaniem wzoru MDRD; 2. uwzględnienie obecności obrzęków w ocenie masy ciała; 3. pomiar zasobu zasad; 4. pomiar stężenia albumin; 4) po roku leczenia ketoanalogami aminokwasów wykonuje się ocenę hamowania progresji spadku eGFR.
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	Leczenie w ramach programu zostaje zakończone w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów: 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) hiperkalcemia; 3) GFR większy niż 30 ml/min; 4) brak współpracy pacjenta w zakresie przestrzegania bardzo ubogobiałkowej diety tj.: spożycie białka równe lub niższe niż 0,6 g/kg m.c./24h; 5) nPCR większy lub równy 0,64 g/kg m.c./24 h (lub wydalanie mocznika większe niż przy kwalifikacji) w dwóch pomiarach w odstępie 30 dni; 6) zmniejszenie stężenia albumin w surowicy poniżej normy laboratoryjnej dla danego ośrodka (np. mniej niż 3,8 g/dl w przypadku metody oznaczania za pomocą zieleni bromokrezolowej); 7) istotna niezamierzona utrata masy ciała (więcej niż 10% w ciągu 6 miesięcy); 8) wdrożenie leczenia nerkozastępczego lub odmowa leczenia nerkozastępczego przy GFR mniejszym niż 6 ml/min.

### 3. Ocena analizy klinicznej

Wnioskodawca przedstawił złożone z wnioskiem refundacyjnym (2012r.) opracowanie „Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek”. Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej preparatu Ketosteril stosowanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3-0,4 g/kg mc/d) w porównaniu z konwencjonalną dietą niskobiałkową (0,6-0,65 g/kg mc/d) w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium IV lub V z przeciwwskazaniem (brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego. Dodatkowo, celem przedstawienia poszerzonego profilu skuteczności i bezpieczeństwa ketoanalogów, przeprowadzono analizę na podstawie danych z badań klinicznych z użyciem innych niż Ketosteril ketoanalogów w analizowanej populacji chorych.

W sierpniu 2014r. wnioskodawca złożył opracowanie, które jest aktualizacją analizy efektywności klinicznej preparatu Ketosteril stosowanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3-0,4 g/kg mc/d) w porównaniu z konwencjonalną dietą niskobiałkową (0,6-0,65 g/kg mc/d), tak aby analiza kliniczna spełniała wymagania minimalne zawarte w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Istotne, z punktu widzenia skuteczności produktu, uzupełnienie polega na przedstawieniu danych dotyczących badania NCT02031224:

- podano aktualne wyniki badania NCT02031224 (badanie [redacted]-unpublished w pierwotnej analizie) na podstawie manuskryptu [redacted] dla [redacted] okresu obserwacji i leczenia

- skorygowano informacje odnośnie publikacji Mircescu 2007, która w analizie pierwotnej była traktowana jako odrębne badanie, a na podstawie informacji dostępnych na stronie ClinicalTrials.gov ze stycznia 2014 roku, została uznana jako publikacja do badania NCT02031224 dla krótszego okresu obserwacji (ok. 12 miesięcy) i mniejszej liczby pacjentów. Badanie NCT02031224 zostało zamieszczone na stronie ClinicalTrials.gov w styczniu 2014 roku i aktualnie posiada status „recruiting”, a więc jest to otwarte badanie do którego aktualnie ciągle są rekrutowani pacjenci.

Wnioskodawca zadeklarował, iż ocenę efektywności klinicznej analizowanego preparatu przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali Jadad. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (ang. Evidence Based Medicine). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect 2.6.8.

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję w dniu 13.07.2015 r. wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano łącznie 17 opracowań w języku polskim lub angielskim odnoszących się do interwencji rekomendowanych w leczeniu pacjentów z PChN. Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (GIN),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Prescrire International, Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group (NZGG),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Trip DataBase,
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN),
- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Żywności Klinicznej (PTŻK),

Przegląd odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli. 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.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenia pacjentów z PChN (w okresie przed dializą)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Nowa Zelandia	New Zealand Ministry Of Health (NZMH), 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana diety i stylu życia w celu ograniczenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych: zaprzestanie palenia, ograniczenie spożycia soli, zmniejszenie wskaźnika BMI poprzez dietę i ćwiczenia;</li> <li>• Zachęcanie pacjenta do samoopieki – osoby dobrze poinformowane i zmotywowane mają wyższy poziom samokontroli;</li> <li>• Utrzymywanie ciśnienia na określonym poziomie (<math>\leq 140/90</math> mmHg lub <math>\leq 130/80</math> mmHg u osób z białkomoczem), początkowo za pomocą inhibitorów konwertazy angiotensyny lub blokerami receptorów angiotensyny;</li> <li>• Częstsze monitorowanie pacjentów starszych (<math>&gt; 70-75</math> r.ż.), u których zalecane jest utrzymywanie ciśnienie na poziomie <math>&lt; 150/90</math> mmHg;</li> <li>• Stosowanie statyn i kwasu acetylosalicylowego w celu zapobiegania powikłań związanych z układem sercowo-naczyniowym;</li> <li>• Zapewnienie wszystkim pacjentom z PChN:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>○ regularnych pomiarów i optymalizacji poziomu ciśnienia. Większość pacjentów wymaga 2-3 środków na nadciśnienie i ograniczenia podaży sodu <math>&lt; 100</math> mmol/dzień;</li> <li>○ pomiarów laboratoryjnych kreatyniny surowiczej/eGFR oraz współczynników albumina/kreatynina w moczu co 3 miesiące i po podaniu blokerów receptora angiotensyny /inhibitorów konwertazy angiotensyny, lub diuretyków,</li> <li>○ dodatkowych badań laboratoryjnych w zależności od fazy PChN,</li> </ul> </li> <li>• Objęcie intensywną opieką pacjentów z grup ryzyka (niekontrolowane ciśnienie pomimo najlepszej opieki podstawowej (BSC)), gwałtowna utrata funkcji nerek.</li> </ul>
Anglia	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskazania do USG nerek: przyspieszona progresja PChN, widoczny lub niewidoczny przewlekły krwiomocz, objawy zastoju w drogach moczowych, w przypadku osób <math>&gt;20</math> r.ż. genetycznie obciążonych policystyczną chorobą nerek, GFR <math>&lt;30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wykazana przez nefrologa konieczność biopsji nerek;</li> <li>• Odpowiednio częste monitorowanie postępu PChN: liczba badań zależna od wartości współczynników eGFR/kreatynina i stosunku a białka/kreatynina (ACR);</li> <li>• Określenie progresji PChN na podstawie redukcji współczynnika GFR;</li> <li>• Czynniki ryzyka związane z progresją PChN: choroby sercowo-naczyniowe, białkomocz, ostre uszkodzenie nerek, nadciśnienie, cukrzyca, palenie, osoby pochodzenia afrykańskiego, karaibskiego i azjatyckiego, osoby stosujące niesteroidowe leki przeciwzapalne, osoby z nieleczoną niedrożnością dróg moczowych;</li> <li>• Zapewnienie pacjentom odpowiedniej edukacji na temat progresji, przyczyn, możliwych następstw i komplikacji związanych z PChN;</li> <li>• Zachęcanie pacjentów do aktywności fizycznej, osiągnięcia zdrowej wagi i zaprzestania palenia;</li> <li>• Porady dietetyczne na temat właściwej dla określonej fazy PChN podaży potasu, fosforu, kalorii i soli;</li> <li>• Nie należy proponować diety niskobiałkowej (podaż białka poniżej 0,6-0,8 g/kg mc/dzień);</li> <li>• Samoopieka: informowanie pacjentów z PChN o diagnozie, umożliwienie pacjentom udziału w podejmowaniu decyzji związanych z ich opieką, wspieranie samoopieki (udzielanie informacji na temat ciśnienia krwi, konsekwencji palenia, aktywności fizycznej, diety i leków);</li> <li>• Farmakoterapia: kontrola ciśnienia (przeważnie 120–139 mmHg, podawanie ACE-I i ARB, statyn); doustne środki przeciwkrzepliwne i przeciwkrzepliwne (długoterminowa prewencja chorób sercowo-naczyniowych).</li> </ul>
Kanada	Canadian Society of Nephrology (CSN), 2014	<p>U pacjentów w wieku <math>&gt; 18</math> r.ż. z eGFR <math>&lt; 15</math> mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> bardziej od wczesnego rozpoczęcia dializy zaleca się podejście polegające na odroczeniu ("intent-to-defer") (silny poziom rekomendacji; średnia jakość dowodów).</p> <p>Inne czynniki, które mogą wpływać na czas do rozpoczęcia dializy: edukacja pacjenta; kierunek i nasilenie istniejących objawów mocznicowych, tempo obniżania się funkcji nerek, lokalne czasy oczekiwania dla stworzenia dostępu naczyniowego lub dializy otrzewnowej do wprowadzenia cewnika, dojrzenie dostępu tętniczego, dostęp do diagnostyki obrazowej i usług radiologii interwencyjnej, dostępność kadry medycznej, miejsca i sprzętu do dializ. Stosowanie się do tych rekomendacji wymaga regularnych konsultacji z nefrologiem w celu dokładnego monitorowania wskazań do rozpoczęcia dializy.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	<b>Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)*, 2012</b> <b>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of United States (KDOQI), 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostosowanie docelowego ciśnienia krwi zgodnie z wiekiem, współistniejącymi chorobami układu krwionośnego i innymi chorobami, ryzyka progresji PChN, obecności lub nieobecności retinopatii (pacjenci z PChN i cukrzycą) i tolerancji leczenia zgodnie z wytycznymi KDIGO 2012.</li> <li>• Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku monitorowania ciśnienia krwi osób starszych;</li> <li>• Regularne pytanie pacjentów o występowanie zawrotów głowy i sprawdzanie niedociśnienia ortostatycznego w toku leczenia pacjentów z PChN lekami obniżającymi ciśnienie;</li> <li>• U pacjentów z PChN, u których ilość wydalanej albumin z moczem wynosi ok 30 mg/dobę, zaleca się utrzymywanie ciśnienia na poziomie 140 mm Hg (skurczowe) i 90 mm Hg (rozkurczowe) (poziom dowodów 1B);</li> <li>• Stosowanie blokerów receptora angiotensyny (ACE-I) i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ARB) u diabetyków z PChN i wydalaną albuminą na poziomie 30-300 mg/dobę (2D), w przypadku pacjentów bez cukrzycy z wydalaną albuminą na poziomie 300 mg/dobę (1B);</li> <li>• Nie ma wystarczających dowodów na rekomendację terapii skojarzonej ACE-I i ARB w zapobieganiu progresji PChN;</li> <li>• Pacjentów z PChN należy uznać za populację o podwyższonym ryzyku poważnego uszkodzenia nerek (AKI) (1A);</li> <li>• Szczegółowe rekomendacje KDIGO 2012 dotyczące postępowania z pacjentami z PChN powinny być uwzględnione w przypadku osób z ryzykiem AKI i cierpiących na choroby współtowarzyszące lub poddanych procedurom i badaniom, które mogą zwiększać ryzyko AKI;</li> <li>• <u>Obniżenie podaży białka do 0,8 g/kg mc./dzień u dorosłych</u> (z 2C) i bez (2B) cukrzycy z GFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przy właściwej edukacji pacjenta;</li> <li>• <u>Unikanie wysokiej podaży białka (&gt;1,3 g/kg m.c./dzień) u dorosłych</u> z PChN zagrożonych progresją choroby (2C);</li> <li>• Rekomendowany docelowy poziom hemoglobiny A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) w zapobieganiu lub opóźnieniu progresji komplikacji m krokrążeniowych u diabetyków z PChN to 53 mmol/mol (1A) – nie zaleca się takiego poziomu u pacjentów zagrożonych hipoglikemią (1B);</li> <li>• U pacjentów z PChN i diabetyków kontrola glikemiczna powinna być częścią wieloczynnikowej strategii interwencyjnej ukierunkowanej na kontrolę ciśnienia krwi, uwzględniającej ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i promującej stosowanie ARB lub ACE-I, statyn oraz terapii przeciwpłytkowej;</li> <li>• Obniżenie podaży soli do 90 mmol/dzień (sód) u dorosłych, chyba że istnieją przeciwwskazania (1C);</li> <li>• Brakuje wystarczających dowodów na poparcie lub odrzucenie leków (allopurinol, rasbirykaza, losartan) obniżających poziom kwasu moczowego u pacjentów z PChN i jednoczesną symptomatyczną i asymptomatyczną hiperurykemią w celu opóźnienia progresji PChN;</li> <li>• Zachęcanie pacjentów z PChN do podjęcia aktywności fizycznej zgodnej z ich stanem układu sercowo-naczyniowego i tolerancji (co najmniej 30 min 5 x tyg.), osiągnięcia zdrowej wagi (BMI zgodne ze specyfiką demograficzną danego kraju) i zaprzestania palenia (1D);</li> <li>• Pacjenci z PChN powinni otrzymywać właściwą edukację na temat programu dietetycznego oraz instrukcje od dietetyka, z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby (1B).</li> </ul>
USA	<b>University of Michigan Health System (UMHS)**, 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron wraz z ACE-I lub ARB stanowi podstawowe postępowanie w zapobieganiu lub zmniejszaniu progresji SNN (1A);</li> <li>• Kontrola ciśnienia krwi (&lt; 140/90) zmniejsza progresję choroby nerek i śmiertelność oraz zachorowalność związaną z układem sercowo-naczyniowym (IA); Pacjenci z PChN i albuminurią mogą odnieść korzyści z utrzymywaniem ciśnienia na poziomie &lt; 130/80 (IIA);</li> <li>• Optymalne postępowanie z pacjentami ze współtowarzyszącą cukrzycą i powiązanie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w celu zmniejszenia ryzyka chorób tego układu – głównej przyczyny zgonów u pacjentów z PChN (IA). Terapia statynami lub statynami/ezetimibem jest zalecana u wszystkich pacjentów z PChN &gt; 50 r.ż. w celu zmniejszenia zdarzeń sercowo-naczyniowych lub miażdżycowych (IA);</li> <li>• Monitorowanie w celu wykrycia powszechnie występujących komplikacji, w tym anemii, zaburzeń elektrolitowych, nieprawidłowej równowagi płynów ustrojowych, mineralnej choroby kości i niedożywienia (ID);</li> <li>• Unikanie leków nefrotoksycznych (ID);</li> <li>• Profilaktyka wtórna: utrzymywanie zdrowego stylu życia, odpowiednia immunizacja i monitorowanie stanu pacjenta, redukcja nadwagi i walka z otyłością.</li> <li>• Rekomendacje dietetyczne: <u>podaż białka 0,8 – 1,3 g/kg mc/dzień</u>, ograniczenie spożycia pokarmu bogatego w fosfor, potas i sód, okresowe wizyty u wyspecjalizowanych dietetyków, których zadaniem jest wspieranie pacjentów w podejmowaniu właściwych wyborów żywieniowych.</li> </ul>
USA	<b>Michigan Quality Improvement Consortium (MQIC), 2013</b>	<p>U dorosłych pacjentów z PChN zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weryfikację otrzymywanych leków pod kątem dopasowania dawki, interakcji z innymi lekami, zdarzeń niepożądanych i poziomów terapeutycznych;</li> <li>• Aktualizacja szczepień: HBV, grypa, Tdap, Pneumovax;</li> <li>• Podaż sodu &lt; 2,4 g/dzień zalecana u pacjentów z PChN i nadciśnieniem;</li> <li>• Wdrożenie samoopieki w plan leczenia na każdym etapie zaawansowania PChN;</li> <li>• Opracowanie planu działań klinicznych dla każdego pacjenta w oparciu o stadium choroby zdefiniowane przez KDOQI;</li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Rutynową kontrolę stanu pacjenta;</li> <li>W fazie 4 PChN: stosowanie się do wskazań nefrologa, szkolenia z PChN, unikanie stosowania leków zawierających kwas acetylosalicylowy;</li> <li>W fazie 5: terapia nerkozastępcza.</li> </ul>
Kanada	Alberta Health Services (AHS), 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z otyłością i utratą białka na poziomie &gt;1 gram/dzień powinni być zachęceni do osiągnięcia prawidłowego BMI (18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>) w celu zapobieganiu lub leczenia nadciśnienia;</li> <li><u>U osób z PChN w okresie przed dializą powinna być stosowana średnia podaż białka (0,8 g/kg mc/dzień). Dieta niskobiałkowa lub restrykcyjne ograniczenie podaży białka nie jest wymagana, ze względu na:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak przekonujących dowodów wskazujących na skuteczność diety niskobiałkowej/restrykcyjnego ograniczenia podaży białka,</li> <li>ryzyko niedożywienia i wystąpienia niedoboru niektórych składników odżywczych,</li> <li>słaby compliance i utrzymywanie diety pod warunkiem wzrostu podaży kalorii,</li> <li>koniczności nadzoru wykwalifikowanego dietetyka;</li> </ul> </li> <li>Dieta z obniżoną podażą białka powinna zapewniać odpowiednią podaż energetyczną w celu minimalizacji niedożywienia;</li> <li>Należy regularnie monitorować poziom potasu w surowicy, a jeśli poziom potasu przekroczy 5,0 mmol/L należy stosować się do diety ubogiej w ten pierwiastek. Zalecana jest konsultacja z wykwalifikowanym dietetykiem;</li> <li>Dzienne spożycie płynów dla pacjentów z PChN nie powinno być ograniczone, chyba że zalecenia lekarza są inne;</li> <li>Osoby z PChN powinny ograniczyć podaż sodu do &lt;2300 mg/dzień;</li> <li>Suplementacja osób z PChN preparatami multiwitaminowymi nie jest zalecana ze względu na obecność witaminy A (odradza się suplementację witaminą A);</li> <li>Pacjenci z wysokim ryzykiem postępującego pogorszenia funkcji nerek (pacjenci z cukrzycą, nadciśnieniem) powinni być objęci specjalistyczną opieką nefrologiczną w celu leczenia niewydolności nerek;</li> <li>Wszyscy pacjenci z postępującą PChN powinni być pod opieką wykwalifikowanych dietetyków w celu przepisania diety zapewniającej właściwy poziom odżywienia;</li> </ul>
Malezja	Ministry of Health Malaysia (MHM)***, 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>Każdy rodzaj leku przeciwnadciśnieniowego może być zastosowany w celu leczenia nadciśnienia u pacjentów z PChN, o ile nie występuje u nich białkomocz (stopień rekomendacji C), wybór zależy od chorób współtowarzyszących;</li> <li>ACE-I oraz ARB powinny być stosowane jako pierwsza linia leczenia u pacjentów z:</li> <li>PChN bez cukrzycy z towarzyszącym nadciśnieniem i wydalaniem białka w moczu na poziomie ≥0.5 g/dzień (A),</li> <li>PChN bez cukrzycy z wydalaniem białka w moczu na poziomie ≥1,0 g/dzień niezależnie od występującego nadciśnienia (A),</li> <li>Cukrzycą z albuminurią (mikro- i makroalbuminurią) niezależnie od fazy PChN i występującego nadciśnienia (A);</li> <li>Po podaniu ACE-I/ARB profil nerkowy powinien być dokładnie monitorowany;</li> <li>Docelowe ciśnienie krwi powinno być na poziomie &lt;140/90 mmHg (A);</li> <li>Docelowe ciśnienie krwi powinno być na poziomie &lt;130/80 mmHg u pacjentów z białkomoczem ≥1 gram/dzień (A) i pacjentów z cukrzycową chorobą nerek (B);</li> <li>W dwa tygodnie po rozpoczęciu lub eskalacji terapii ACE-I/ARB profil nerek powinien być poddany ponownej ocenie (B); jeśli występuje utrzymujący się na poziomie &gt;30% wzrost poziomu kreatyniny od wartości wejściowej lub stężenie potasu w surowicy wynosi &gt;5.6 mmol/l w trakcie dwóch pierwszych miesięcy od rozpoczęcia terapii ACE-I/ARB należy przerwać leczenie i zastosować się do zaleceń nefrologa (B);</li> <li>Docelowa wartość HbA1c u pacjentów z cukrzycą powinna wynosić ≤7%, przy czym rekomendowana może być również inna wartość z uwagi na możliwe choroby współistniejące (A);</li> <li>Pacjentom z PChN mogą być podawane statyny w ramach podstawowej i wtórnej profilaktyki przeciwko niepożądanym zdarzeniom sercowo-naczyniowym (A);</li> <li><u>Dieta niskobiałkowa (0.6 - 0.8 g/kg mc/dzień) z odpowiednią podażą energii (30 – 35 kcal/kg mc/dzień) może być stosowana u pacjentów z PChN w fazie 3-5 (B).</u> Dieta z ograniczoną podażą białka powinna być nadzorowana przez dietetyka (B);</li> <li>Dla pacjentów z PChN wskazane są ćwiczenia fizyczne, redukcja wagi ciała i unikanie palenia (B).</li> </ul>
Polska	Zespół Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ze względu na ryzyko niedożywienia oraz obecne zaburzenia metaboliczne u pacjentów z CKD (stadia 3.–5.) oraz pacjentów z przewlekłą chorobą nerki przeszczepionej (stadia 3.–5.) w postaci niedoboru egzogennych aminokwasów oraz aminokwasów o rozgałęzionym łańcuchu <u>zaleca się stosowanie diety niskobiałkowej wraz z ketoanalogami aminokwasów lub aminokwasami.</u> W warunkach polskich – <b>ketosteril</b>;</li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	(ZKKMDN), 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Typowa dawka początkowa <b>ketosterilu</b> 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.</li> <li>• Konieczne jest w trakcie terapii comiesięczne monitorowanie czynności nerek oraz stężeń wapnia i fosforu w osoczu.</li> <li>• 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);</li> <li>• Leczenie <b>ketodieta</b> należy zakończyć, jeżeli pacjent nie utrzymuje diety z ograniczeniem białka 0,4–0,6 g/kg mc/dobę, co można stwierdzić nie wcześniej niż po 3 miesiącach terapii na podstawie oznaczenia nPCR (<i>normalized protein catabolic rate = nPNA normalized protein equivalent of nitrogen appearance</i>) z wykorzystaniem pomiaru 24-godzinnego wydalania azotu mocznika w moczu. Leczenie należy również przerwać po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego.</li> </ul>
USA	American Dietetic Association (ADA), 2010	<p>Większość zaleceń dotycząca postępowania w leczeniu pacjentów z PChN jest zgodna z wytycznymi KDOQI. Stanowisko ADA na temat podaży białka u pacjentów z PChN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli z PChN bez cukrzycy, niedializowani, z eGFR &lt; 50mL/min/1,73 m<sup>2</sup>: <u>wykwalifikowany dietetyk powinien zalecić lub przepisać dietę z ograniczoną ilością spożywanego białka (0,6-0,8 g/kg m.c./dzień)</u>. Przy podejmowaniu decyzji klinicznej o zastosowaniu ww. diety należy uwzględnić chęć pacjenta do częstych badań okresowych i obserwacji oraz ryzyko niedożywienia białkowo-energetycznego.</li> <li>• Dieta z bardzo niską podażą białka w przypadku eGFR &lt;20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>: przy dostępności do terapii <b>ketoanalogami</b> kontrolowana dieta z restrykcyjną podażą białka może być brana pod uwagę. <u>Dopuszcza się stosowanie kontrolowanej diety z podażą białka na poziomie 0,3-0,5 g/kg m.c./dzień z dodatkiem ketoanalogów u dorosłych pacjentów z PChN, niedializowanych, bez cukrzycy z eGFR &lt;20 mL/min/1,73m<sup>2</sup></u></li> </ul>
USA	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) <sup>a</sup> , 2010	<p>Wytyczne donoszą się wyłącznie do wsparcia żywieniowego u pacjentów z ostrą i przewlekłą niewydolnością nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z chorobą nerek powinni być poddani formalnej ocenie poziomu odżywienia, w tym ocenie stanu zapalnego, z opracowaniem planu odżywiania (poziom rekomendacji D);</li> <li>• Wymagania energetyczne u pacjentów z chorobą nerek powinny być oceniane z wykorzystaniem pośredniej kalorymetrii. W sytuacji gdy pośrednia kalorymetria jest niemożliwa, zaleca się zindywidualizowaną ocenę podaży energii, jak w przypadku innych pacjentów wspieranych żywieniowo (D);</li> <li>• <u>Pacjenci w 3-4 fazie PChN mogą wymagać restrykcyjnej diety białkowej (0,3-0,6 g/kg m.c./dzień)</u>. Katabolizm związany z ostrą chorobą lub infekcją najczęściej zwiększa zapotrzebowanie na białko i energię w przypadku pacjentów na restrykcyjnej diecie białkowej - <u>do udzielenia rekomendacji wymagana jest jednak systematyczna ocena tego zagadnienia</u>. Zaleca się zindywidualizowaną ocenę zapotrzebowania białkowego pacjenta w oparciu o równowagę azotową (D);</li> <li>• Podaż elektrolitów u pacjentów powinna być dostosowana do monitorowanego poziomu potasu, magnezu, fosforu i wapnia w surowicy (D).</li> </ul>
Irlandia	Guidelines And Audit Implementation Network (GAIN), Northern Ireland Nephrology Forum (NINF), 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się przegląd leków stosowanych przez pacjenta, wstrzymanie stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych i dostosowanie dawek innych leków do współczynnika eGFR;</li> <li>• Wartość docelowa ciśnienia krwi powinna wynosić &lt;130/80 mmHg. Próg do rozpoczęcia leczenia wynosi 140/90 mmHg;</li> <li>• Przy stosunku albuminy do kreatyniny na poziomie &gt;100 mg/mmol ciśnienie krwi należy doprowadzić do wartości &lt;125/75 mmHg;</li> <li>• ACE-I/ARB stanowią pierwszą linię terapii;</li> <li>• Poziom kreatyniny/eGFR powinien być zweryfikowany 7-10 dni po rozpoczęciu terapii, lub w sytuacji podwyższenia dawki ACE-I /ARB;</li> <li>• Akceptowalny poziom potasu w surowicy to ≤5.9 mmol/L;</li> <li>• Należy rozważyć zastosowanie leków przeciwplatek i statyn w celu redukcji ryzyka zdarzeń sercowo naczyniowych;</li> <li>• Wskazane wprowadzenie zmian w stylu życia: zaprzestanie palenia, redukcja otyłości i podaży soli (&lt; 6 gram/dzień);</li> <li>• U pacjentów z cukrzycą HbA1c powinno wynosić &lt;7%.</li> </ul>
Wielka Brytania	United Kingdom Renal Association (UKRA), 2010	<p>Zaleca się utrzymywanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenia wodorowęglanów we krwi: &gt; 22 mmol/l (1C);</li> <li>• <u>Podaży białka: 0,75 g/kg m.c./dzień</u> (niedializowani pacjenci w 4-5 fazie PChN);</li> <li>• Podaży energetycznej: 30-35 kcal/kg m.c./dzień dla wszystkich pacjentów w zależności od wieku i aktywności fizycznej;</li> </ul> <p>Zalecane spożycie środków odżywczych ma na celu zapewnienie właściwej podaży białka i energii dla 97.5% populacji. Istnieją różnice w zapotrzebowaniu na substancje odżywcze między poszczególnymi osobami. <u>Oznacza to, że niektórzy pacjenci mogą mieć bardziej restrykcyjną dietę</u>. Regularne monitorowanie pacjenta pozwoli na podjęcie decyzji o wprowadzeniu zmian do przepisanej diety.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <sup>b</sup> , 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaleca się kontrolę ciśnienia krwi (maksymalne docelowe ciśnienie to 130 mmHg) (stopień rekomendacji A);</li> <li>Pacjenci z PChN i towarzyszącym białkomoczem powinni być leczeni w celu redukcji białkomoczu (A);</li> <li>Pacjenci z PChN i cukrzycą typu I z mikroalbuminurią powinni być leczeni ACE-I niezależnie od ciśnienia krwi (A);</li> <li>Pacjenci z PChN i cukrzycą typu II z mikroalbuminurią powinni być leczeni ACE-I lub ARB niezależnie od ciśnienia krwi (A);</li> <li>ACE-I i ARB są lekami z wyboru u pacjentów z PChN i białkomoczem (<math>\geq 0,5</math> g/dzień) w celu zmniejszenia progresji PChN (A);</li> <li>Niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych powinny być brane pod uwagę u pacjentów z PChN i białkomoczem, którzy nie tolerują ACE-I lub ARB (A);</li> <li>Terapia statynami powinna być rozważona u wszystkich pacjentów w 1-3 fazie PChN, u których ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w perspektywie 10-letniej szacuje się na <math>\geq 20\%</math> (B);</li> <li>Terapia lekami przeciwplatekowymi w niskich dawkach powinna być rozważona u wszystkich pacjentów w 1-3 fazie PChN, u których ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w perspektywie 10-letniej szacuje się na <math>\geq 20\%</math> (B);</li> <li><u>Dieta niskobiałkowa (&lt;0,8 g/kg m.c./dzień) nie jest zalecana u pacjentów w 1-3 fazie PChN (A). W 4 fazie PChN wysoka podaż białka (&gt;1,0 g/kg m.c.) jest nierekomendowana;</u></li> <li>U pacjentów w 1-4 fazie PChN i nadciśnieniem zaleca się redukcję spożycia sodu (&lt;2,4 g/dzień) jako element złożonego postępowania w celu obniżenia ciśnienia krwi i zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (B);</li> <li>Dodatkowo dla osób z PChN zaleca się: zaprzestanie palenia, redukcję masy ciała u osób z nadwagą, aktywność fizyczną, edukację pacjenta (programy psychoedukacyjne dla pacjentów w okresie przed dializą).</li> </ul>
Australia/Nowa Zelandia	Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI), 2007	<p>Rekomendacje kliniczne związane z odżywianiem dla dorosłych pacjentów z PChN w okresie przed dializą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podaż energii: 35 kcal/kg mc/dzień (może się różnić w zależności od wieku, płci, aktywności fizycznej i BMI);</li> <li>Węglowodany: powinny być stosowane w celu zapewnienia wymaganej równowagi w zapotrzebowaniu energetycznym (redukcja podaży tłuszczu &lt; 30% dziennej podaży energii);</li> <li><u>Podaż białka: <math>\geq 0,75</math> g/kg m.c./dzień (<math>\geq 50\%</math> wysokiej wartości biologicznej);</u></li> <li>Tłuszcze: u pacjentów z PChN poziom cholesterolu i trójglicerydów powinien być regularnie monitorowany, podobnie z wytycznymi dot. populacji cierpiącej na choroby niezwiązane z nerkami;</li> <li>Płyny i elektrolity: <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z nadciśnieniem powinni ograniczyć podaż sodu &lt;100 mmol/dzień (powinno rozważyć się wczesne zastosowanie leków moczopędnych), zaleca się regularne monitorowanie poziomu potasu w surowicy oraz przepisanie diety z ograniczoną ilością potasu, występującego obrzęku i leczenia nadciśnienia,</li> <li>ilość podawanej wody i płynów powinna być dostosowana do stanu klinicznego z uwzględnieniem stopnia redukcji GFR,</li> </ul> </li> <li>Kwasica: poprzez doustne podawanie wodorowęglanów sodu poziom wodorowęglanów w surowicy powinien być utrzymywany na poziomie &gt;22 mmol/L w dawce 0,5–1,0 mmol/kg m.c. /dzień (2-3 razy dziennie);</li> <li>Minerały (miedź, cynk, selen, aluminium): regularna kontrola poziomów referencyjnych;</li> <li>Witaminy: pacjenci na diecie niskobiałkowej powinni otrzymywać: B2(&gt;1 mg/dzień), B6&gt;1–2 mg/dzień) i tiaminę (1,5–2,0 mg/ dzień), w określonych przypadkach dopuszczalna suplementacja witaminą D (GFR &lt;50 mL/min, podwyższony poziom parathormonu);</li> <li>Zaleca się unikanie leków nefrotoksycznych.</li> </ul>
Europa	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) <sup>c</sup> , 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podaż energetyczna 35 kcal/kg m.c./dzień zapewnia lepszą równowagę azotową i jest zalecana u stabilnych pacjentów z PChN w zakresie właściwej masy ciała <math>\pm 10\%</math> (A);</li> <li>Pacjenci z nadwagą lub niedożywieni mogą wymagać dostosowania podaży energetycznej;</li> <li><u>Rekomendacje dot. podaży białka dla pacjentów stabilnych metabolicznie (szeroki zakres podanych wartości zależy od stopnia niewydolności nerek, nawyków żywieniowych, podaży energii i innych czynników) (B):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>GFR = 25–70 ml/min: 0,55–0,60 g/kg m.c./dzień (2/3 HBV),</li> <li>GFR &lt; 25 ml/min: 0,55–0,60 g/kg m.c./dzień (2/3 HBV) lub 0,28 g/kg m.c./dzień +niezbędne aminokwasy (EAA) lub EAA + ketoanalogi;</li> </ul> </li> <li>Rekomendacje dot. zapotrzebowania na składniki mineralne dla pacjentów stabilnych metabolicznie (niższe wartości mogą się istotnie różnić w zależności od aktywności fizycznej, wieku, masy ciała, płci stopnia niedożywienia, indywidualnych potrzeb i innych czynników) (B): <ul style="list-style-type: none"> <li>Fosforany: 600–1000 mg/dzień, □</li> </ul> </li> </ul>



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Potas: 1500–2000 mg/ dzień,</li> <li>○ Sód 1,8–2,5 g/dzień,</li> <li>○ Płyny: bez ograniczeń;</li> <li>• Karmienie przez zgłębnik w sytuacji kiedy doustne podanie jest niemożliwe pomimo doradztwa żywieniowego i suplementacji doustnej (C);</li> <li>• Osoby starsze mogą wymagać szczególnej uwagi. Wymagania żywieniowe i potrzeba wsparcia żywieniowego u osób starszych z niewydolnością nerek nie były badane, a liczba pacjentów &gt; 75 r.ż. z mocznicą wzrasta;</li> <li>• Należy stosować standardową procedurę w przypadku krótkookresowego karmienia dojelitowego u pacjentów z niedożywieniem;</li> <li>• W przypadku pacjentów karmionych dojelitowo &gt; 5 dni należy zastosować swoiste lub zależne od choroby preparaty (preparaty z ograniczoną ilością białka i zmniejszoną zawartością elektrolitów);</li> <li>• W celu ochrony funkcji nerek proponuje się niezbędne aminokwasy i <b>ketoanalogi</b> w połączeniu z dietą niskobiałkową.</li> </ul>
Indie	Indian Society of Nephrology (ISN), 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta zapewniająca podaż energii na poziomie 30-35 kcal/kg m.c./dzień zapewnia neutralną równowagę azotową i utrzymuje właściwy poziom albuminy surowiczej i wskaźników antropometrycznych;</li> <li>• <u>Właściwie wdrożona i kontrolowana dieta niskobiałkowa (0,6 g/kg m.c./dzień) o wysokiej podaży energii utrzymuje prawidłowy stan odżywienia jednocześnie ograniczając powstawanie potencjalnie toksycznych metabolitów azotowych, rozwoju objawów mocznicowych i wystąpienia innych komplikacji metabolicznych. Co najmniej 50% białek spożywanych w diecie powinno być wysokiej wartości biologicznej. Spożycie białka należy ograniczyć do 0,8 g/kg m.c./dzień w przypadku wegetarian oraz do 0,6 g/kg m.c./dzień u pozostałych osób. Jeśli pobór białka obniży się względem minimalnych wartości rekomendowanych należy doradzić pacjentom zwiększenie podaży białka;</u></li> <li>• <u>U pacjentów z białkomoczem dieta zapewniająca 0,8 g/kg m.c./dzień (+ 1g białka/g proteinurii) i 30-35 kcal/kg /m.c./dzień pozwala na zachowanie równowagi azotowej.</u></li> <li>• Dieta suplementowana <b>ketoanalogami</b> (1 tabl./5kg m.c.) nie zapewnia istotnej korzyści w zakresie tempa progresji PChN, ale redukuje produkcję metabolitów azotowych, co może opóźnić konieczność dializy (obserwacje własne autorów wytycznych),</li> <li>• Pacjenci z PChN, u których nie występuje obrzęk, retencja płynów nie stanowi problemu i nie ma szczególnych wskazań w zakresie ich podaży. W przypadku pacjentów z PChN i tendencją do obrzęków spożycie płynów i soli powinno być ograniczone do maksimum możliwości danego pacjenta, przy czym powinno być dostosowane do podaży białka i kalorii. W celu zapobiegania obrzękom pacjenci powinni otrzymywać diuretyki,</li> <li>• Podaż potasu powinna być dostosowana do poziomu potasu w surowicy.</li> <li>• Stężenie dwuwęglanów w surowicy powinno być utrzymywane na poziomie &gt;22 mmol/L.</li> </ul>

\*Poziomy dowodów i stopień rekomendacji według KDIGO: 1 – rekomendacja; 2 – sugestia; A – pewność, że rzeczywisty efekt jest bliski względem efektu estymowanego; B – rzeczywisty efekt jest bliski względem efektu estymowanego, ale istnieje prawdopodobieństwo zasadniczej różnicy; C - rzeczywisty efekt może się zasadniczo różnić od efektu estymowanego; D – efekt estymowany jest wysoce niepewny i często może być niezgodny z rzeczywistością.

\*\* Poziom dowodów i stopień rekomendacji: I – ogólnie powinno być stosowane; II – stosowanie może być uzasadnione; III – ogólnie nie powinno być stosowane; A – RCT; B – badania kontrolowane, bez randomizacji; C – badania obserwacyjne; D – opinia ekspertów.

\*\*\*Poziom dowodów i stopień rekomendacji: A – co najmniej 1 metaanaliza, przegląd systematyczny, RCT lub dowód oceniany jako dobry i bezpośrednio odnoszący się do populacji docelowej; B – Dowody z dobrze przeprowadzonych badań klinicznych, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i demonstrujący całkowitą spójność wyników; lub dowody ekstrapolowane z metaanaliz, przeglądów systematycznych lub RCT; C- dowody w postaci raportów z komitetów eksperckich, opinii i/lub praktyki klinicznej uznanych władz; wskazanie braku bezpośrednich badań klinicznych dobrej jakości.

Poziom rekomendacji: D - co najmniej 1 dowód w postaci badania kohortowego nierandomizowanego z równoległą kontrolą.

<sup>a</sup> Poziom dowodów i stopień rekomendacji wg. ASPEN

<sup>b</sup> Poziom dowodów i stopień rekomendacji wg. SIGN

<sup>c</sup> Poziom dowodów i stopień rekomendacji wg. ESPEN

Zgodnie z powyższą tabelą, praktyka kliniczna w postępowaniu z PChN w okresie przeddializacyjnym przede wszystkim obejmuje:

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<b>Prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik</b> [zgłoszono konflikt interesów]	„W Polsce nie stosuje się innych technologii podobnych do ketoanalogów w przewlekłej chorobie nerek. U pacjentów z rozpoznaniem PChN, znajdujących się pod kontrolą nefróloga obok leczenia przyczynowego choroby nerek stosuje się kompleksowe postępowanie nefroprotecyjne mające na celu spowolnienie progresji choroby nerek: dieta z ograniczeniem białka 0,6-0,8 g/kg masy ciała, kontrola ciśnienia tętniczego, blokada RAA, leczenie zaburzeń metabolicznych, zapobieganie ostremu uszkodzeniu nerek, leczenie niedokrwistości, aktywność fizyczna. Około 20% chorych z PChN trafia do nefróloga w III a, III b stadium PChN. W badaniu POLSENIOR tylko około 3% ankietowanych miało świadomość upośledzonej funkcji nerek.”	„Dieta niskobiałkowa 0,6-0,8 g/kg mc może być częściowo w niskowej grupie pacjentów zastąpiona dietą bardzo nisko białkową z dodaniem keto analogów, w praktyce poza zaleceniami dietetycznymi nadal będzie to brak aktywnego leczenia.”	„Dieta z ograniczeniem białka do 0,6-0,8 g/kg masy ciała. Brak szacunkowych danych, ilu pacjentów w Polsce stosuje się ściśle do zaleceń dietetycznych (w literaturze światowej około 15%)”	Zaleca się dietę z ograniczeniem białka do 0,6-0,8 g/kg mc. Nie ma dowodów, że dieta bardzo nisko białkowa spowalnia PChN, może prowadzić do wyniszczenia. Należy podkreślić, że dieta jest tylko jednym z elementów wielokierunkowego postępowania nefroprotecyjnego. Zalecenia KDIGO 2012 (Kidney international 2013, 3: Clinical Practice Guideline for Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease rekomendują dietę z ograniczeniem białka 0,6-0,8 g/kg mc, nie ma żadnej wzmianki o większych restrykcjach z dołączeniem ketoanalogów.	„Zaleca się dietę z ograniczeniem białka do 0,6-0,8 g/kg mc. Nie ma dowodów, że dieta bardzo nisko białkowa spowalnia PChN, może prowadzić do wyniszczenia. Należy podkreślić, że dieta jest tylko jednym z elementów wielokierunkowego postępowania nefroprotecyjnego. Zalecenia KDIGO 2012 (Kidney International 2013, 3,) : Clinical Practice Guideline for Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease rekomendują dietę z ograniczeniem białka 0,6-0,8 g/kg mc, nie ma żadnej wzmianki o większych restrykcjach z dołączeniem ketoanalogów.”
<b>Prof. dr hab. n. med. Andrzej Oko</b> [nie zgłoszono konfliktu interesów]	„Postępowanie dietetyczne z ograniczeniem podaży białka do ok. 0,6 g/kg mc/d.”	„Brak aktywnego leczenia”	„Leczenie dietetyczne i objawowe”	„brak”	„Leczenie ketoanalogami jest metodą uznawaną w Polsce w podanych wskazaniach, lecz rzadko stosowaną z uwagi na brak refundacji”

Pozostałe opinie uzyskane w trakcie procesu weryfikacji prowadzonego w AOTMiT (Prof. dr hab. med. Mirosław Jarosz, Prof. dr hab. Marian Klinger) nie zawierały stanowisk w zakresie poruszonych powyżej aspektów.

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla ocenianej technologii (preparat Ketosteril podawany doustnie w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białek (0,3 - 0,4 g/kg mc/d) – VLPD+KA (ang. very low protein diet supplemented with ketoanalogues)) we wnioskowanym wskazaniu (zapobieganie i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, głównie u pacjentów z filtracją kłębuszkową (GFR < 25ml/min/1,73m<sup>2</sup>) wybrano dietę niskobiałkową (0,6 - 0,65 g/kg mc/d) – LPD KA (ang. low protein diet).

W analizie ściśle sprecyzowano interwencję – zarówno rodzaj diety, jak i fakt, iż ocenianym ketoanalogiem uzupełniającym będzie preparat Ketosteril, który stanowi konkretny preparat dietetyczny (uzupełnienie diety ze znacznie ograniczoną podażą białek w aminokwasy i ketokwasy). Było to spowodowane faktem, iż Ketosteril ma określony skład, który różni się od innych podawanych w takich wypadkach preparatów.

Wnioskodawca stwierdza, iż w odniesieniu do komparatora wybór był podyktowany praktyką kliniczną i wynikał z postawionego pytania klinicznego, gdzie porównuje się interwencję z konwencjonalną dietą niskobiałkową (0,6 - 0,65 g/kg mc/d).

Zdaniem Agencji w aspekcie wyboru komparatora należy zwrócić uwagę na fakt, iż przedłożony z wnioskiem refundacyjnym program lekowy określa w jednym z kryteriów włączenia konieczność przestrzeganie bardzo ubogobiałkowej diety – spożycie białka **równe lub niższe niż 0,6g/kg mc/d**, czyli poziom zbliżonej do poziomu dla wybranego przez wnioskodawcę komparatora. Utrzymanie diety z tak ograniczonym poziomem białka jest trudne, wymaga współpracy i wysiłku ze strony pacjenta. Dlatego w programie wymagany jest indywidualny nadzór dietetyka nad dietą pacjenta (konsultacje co 30 dni). Można w związku z tym zakładać, iż większość pacjentów leczonych w ramach programu będzie utrzymywać poziom w granicach 0,6 g/kg mc/d. Dalsze ograniczenie spożycia białka jest wyjątkowo trudne. Poziom 0,3g/kg mc/d będą w stanie osiągnąć tylko nieliczni pacjenci, a na podstawie wyników takiej populacji oceniano w analizie wnioskodawcy efektywność kliniczną Ketosterilu.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Obok głównego wyszukiwania badań pierwotnych, autorzy AK wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie mające na celu zidentyfikowanie opracowań wtórnych dotyczących wnioskowanej technologii (opis strategii wyszukiwania – patrz Rozdz. 3.3.1.1.). W celu identyfikacji istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego przeszukano bazy: Medline (przez PubMed) oraz EMBASE. Do przeglądu włączono wszystkie opracowania opublikowane przed okresem wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę, tj. 13.07.2012 – 18.07.2012 r.

W wyniku przeprowadzonego w dniu 30.06.2015 r. przeszukania Agencja odnalazła łącznie 3 dokumenty, które odnoszą się do skuteczności i bezpieczeństwa znacznie ograniczonej podaży białka w połączeniu z suplementacją KA w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych. Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające skuteczność kliniczną powyższej interwencji zestawiono w Tabeli 8. Przedstawione kluczowe wyniki i wnioski odnoszą się do wyłącznie do interwencji VLPD z/bez suplementacji KA vs LPD.

**Tabela 8. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną preparatu Ketosteril w połączeniu ze znacznie ograniczoną podażą białka w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych**

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Clase 2015</b> <b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p>	<p><b>Cel:</b> określenie wpływu diet o niskiej podaży białka lub sodu na opóźnienie progresji PChN; <b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą; <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> 1966 do IX.2014.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z PChN bez objawów ostrej niewydolności nerek (ARF) lub schyłkowej niewydolności nerek (ESRD); <b>Interwencja:</b> Dieta o niskiej podaży sodu vs zwykła dieta; LPD lub VLPD vs zwykła dieta (0,8-1,6 g/kg m.c./dzień); LPD vs VLPD (niezależnie od suplementacji KA); <b>Punkty końcowe:</b> wpływ na układ krążenia, progresja choroby nerek („śmierć nerki, GFR), stan odżywienia, jakość życia, zdarzenia</p>	<p><b>Włączone badania:</b> brak RCT - dieta o niskiej podaży sodu vs zwykła dieta, 1 RCT/1 PS - LPD vs VLPD (niezależnie od suplementacji KA), 1 RCT/2 PS - LPD lub VLPD vs zwykła dieta; <b>Kluczowe wyniki:</b> autorzy przytaczają wyniki z PS <b>Fouque 2009</b> (badanie opisane poniżej w niniejszej tabeli) oraz <b>Klahr 1994</b>. W przypadku drugiego badania wykazano brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (LPD vs VLPD + suplementacja KA) w ocenie wystąpienia SNN lub śmierci (RR: 0,93 (95% CI: 0,65-1,33)) oraz spadku GFR (MD: 0,8 (95% CI: -0,1- 1,8)); <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Stwierdzono wysoką heterogeniczność włączonych badań pod względem interwencji, w tym podaży białka</p>

		niepożądane; <b>Metodyka:</b> przeglądy systematyczne i RCT, badania otwarte obejmujące $\geq 20$ pacjentów ( $\geq 10$ w każdym ramieniu), follow-up $\geq 6$ miesięcy ; <b>Język:</b> angielski.	w przepisanej diecie, zastosowania suplementacji KA, interwencji stosowanej w przypadku zmiany diety i stopnia, w którym zmiana diety została osiągnięta. Pacjenci różnili się wiekiem, chorobami współtowarzyszącymi, podłożem choroby nerek, stopniem białkomoczu i zastosowaniem terapii z wykorzystaniem blokerów układu RAAS. W porównaniu z dietą LPD, VLPD może wymagać dłuższego czasu interwencji, być uciążliwa dla pacjenta i generować większe ryzyko niedożywienia lub innych zdarzeń niepożądanych o podłożu metabolicznym. Autorzy badania nie zalecają stosowania VLPD poza warunkami doświadczalnymi.  Dieta LPD może być bardziej skuteczna niż zwykła dieta w poprawie wartości GFR/klirensu kreatyniny u osób dorosłych z nefropatią, ale jakość dowodów jest niska.
<b>Pancho 2013</b> Wskazane przez wnioskodawcę <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	<b>Cel:</b> wyznaczenie efektywności diety niskobiałkowej wzbogaconej ketoanalogami vs diety niskobiałkowej w opóźnieniu progresji przewlekłej choroby nerek poprzez zapobieganie spadkowi GFR; <b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą; <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> bez ograniczeń.	<b>Populacja:</b> pacjenci dorośli ze zdiagnozowaną przewlekłą chorobą nerek w III – V stadium (GFR<60, wyjściowa kreatynina >1,2 mg/dl u mężczyzn i >1,1 mg/dl u kobiet). Pacjenci przed dializą i dializowani dowolnej płci i rasy; <b>Interwencja:</b> Dieta z suplementacją ketoanalogami vs dieta niskobiałkowa bez suplementacji; <b>Punkty końcowe:</b> spadek w GFR (kreatynina); <b>Metodyka:</b> badania prospektywne, randomizowane, w których stosowano suplementację ketoanalogami i dietę niskobiałkową. Wykluczono badania, w których nie oceniano GFR (kreatyniny); <b>Język:</b> angielski.	<b>Włączone badania:</b> 2 RCT; <b>Kluczowe wyniki:</b> brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie spadku GFR. Różnica średnich zmian z metaanalizy tych dwóch badań wyniosła 0,85 (95% CI: -2,01; 3,71). Należy mieć jednak na uwadze rozbieżności dotyczące kryteriów włączenia do przeglądu (szersza populacja); <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> ograniczenie podaży białka w diecie z suplementacją ketoanalogami u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek nie zapobiega dalszemu spadkowi GFR, należy mieć jednak na uwadze szersze ujęcie populacji włączonej do niniejszego przeglądu.
<b>Fouque 2009</b> Wskazane przez wnioskodawcę <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	<b>Cel:</b> wyznaczenie efektywności diet niskobiałkowych w zapobieganiu naturalnej progresji przewlekłej choroby nerek poprzez opóźnienie konieczności wprowadzania terapii nerkozastępczej (dializy); <b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą; <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> od stycznia 1966 do czerwca 1999 roku.	<b>Populacja:</b> pacjenci z PChN w stadium zaawansowania umiarkowanym lub ciężkim, określonym na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, klirensu kreatyniny lub GFR. Z powodu trudności z kontrolą zmiennych zakłócających, wyłączano badania dot. pacjentów z nefropatią cukrzycową, dzieci oraz niewydolnością nerek; <b>Interwencja:</b> Dieta z normalną podażą białka (0,8g/kg m.c./dzień lub więcej) vs dieta ze znacznym ograniczeniem podaży białka (0,3 g/kg m.c./dzień) lub z ograniczeniem podaży białka (0,6 g/kg m.c./dzień) bez względu na współistniejącą suplementację preparatami aminokwasowymi lub zawierającymi ketoanalogi aminokwasów; <b>Punkty końcowe:</b> „śmierć nerki” definiowana jako:	<b>Włączone badania:</b> 7 RCT, w tym 3 RCT VLPD + KA vs LPD; <b>Kluczowe wyniki:</b> Wszystkie badania włączone do przeglądu oprócz jednego wykazały pozytywne efekty stosowania diety z ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą bez restrykcji. W badaniach włączonych do przeglądu stwierdzono 281 przypadków „śmierci nerki”, 113 w grupie z dietą o niskiej zawartości białka oraz 168 w grupie wyższej zawartości białka w diecie, obliczony przez autorów ogólny współczynnik RR wyniósł 0,68 (95% CI: 0,55; 0,84), p = 0,0002. <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> ograniczenie podaży białka w diecie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zmniejsza ilość pacjentów wkraczających we schyłkową fazę niewydolności nerek o około 32% w porównaniu z dietą normalną pod względem zawartości białka lub o wyższej zawartości białka.

		<p>śmierć z jakiegokolwiek przyczyny w trakcie okresu obserwacji, potrzeba wprowadzenia dializowania w trakcie okresu obserwacji lub transplantacja nerki;</p> <p><b>Metodyka:</b> badania RCT, w których porównywano pacjentów utrzymujących swoją normalną dietę oraz pacjentów ograniczających podaż białka w diecie przez co najmniej 12 miesięcy. Badania typu cross-over były włączane jeżeli zastosowano w nich losowe przydzielanie do interwencji pierwszej w kolejności;</p> <p><b>Język:</b> brak informacji.</p>	
--	--	--	--

Z przedstawionych opracowań wtórnych wynika, że dieta VLPD (z suplementacją KA lub bez) nie wykazuje istotnie statystycznie wyższej skuteczności w opóźnieniu progresji PChN oraz jest związana z ryzykiem i ograniczeniami, które nie przemawiają za jej stosowaniem w praktyce klinicznej. Podkreśla się również wysoką heterogeniczność dostępnych dowodów naukowych. Natomiast dieta o niskiej podaży białka (LPD) może być bardziej skuteczna w zapobieganiu naturalnej progresji PChN poprzez opóźnienie konieczności wprowadzania terapii nerkozastępczej w porównaniu z normalną dietą.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca podaje, że analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS.
2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów
  - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu (skala Jadad) i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu
  - wykonanie zestawień tabelarycznych.
1. Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach
  - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna).
8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM.
9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów (GRADE).

#### **Uwaga Agencji:**

Zgodnie z rozporządzeniem dotyczącym wymogów, jakie muszą spełniać analizy załączone do wniosków refundacyjnych, informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa (...). Formalnie wymóg dla analizy klinicznej produktu leczniczego

Ketosteril, jest spełniony. Ze względów proceduralnych (patrz Problem decyzyjny) Agencja otrzymała do oceny analizy wykonane w 2012 roku. W związku z czym wykonano wyszukiwanie własne. Uznano strategię wyszukiwania wnioskodawcy za wystarczająco czułą. Wyszukiwanie własne Agencji obejmowało ten sam zakres danych, co wyszukiwanie wnioskodawcy (kontrola poprawności selekcji) oraz przedział czasu po złożeniu wniosku refundacyjnego (aktualizacja wyszukiwania wnioskodawcy), szczególnie istotne w sytuacji analizy klinicznej z 2012r. Wnioskodawca wezwany do uzupełnienia wymagań minimalnych przedstawił aktualizację danych. AWA uwzględniła wszystkie dane uzyskane w opisany powyżej sposób.

### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych wnioskodawca przeprowadził pomiędzy 13.07.2012 r. a 18.07.2012 r. ( oraz aktualizacja tego wyszukiwania do dnia 21.07.2015 r.).

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano elektroniczne bazy danych:

- Cochrane Library – bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment
- CRD (Center for Reviews and Dissemination).

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości.

W strategii wyszukiwania publikacji w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane zastosowano ograniczenia (z uwagi na dużą liczbę rekordów) w zakresie: jednostki chorobowej. Nie zastosowano ograniczeń, co do języka publikacji, rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.), interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Agencja nie wnosi uwag co do zakresu źródeł przeszukanego przez wnioskodawcę, jego zgodności z wytycznymi Agencji i adekwatności do przedmiotu analizy. Wyszukiwanie przeprowadzone przez Agencję potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie, nie zidentyfikowano badań bezzasadnie pominiętych.

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium IV lub V (GFR <30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) z przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego	- pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, u których GFR>30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> - pacjenci niepełnoletni - pacjenci dializowani	Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Ketosteril preparat jest stosowany zwykle u pacjentów z filtracją kłębuszkową (GFR) mniejszą niż 25 ml/min.
Interwencja	- preparat Ketosteril podawany doustnie w dawce 4 - 8 tabletek trzy razy na dobę, w czasie posiłków (jeśli lekarz nie zaleci inaczej) w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białek (0,3 - 0,4 g/kg mc/d) – VLPD+KA (ang. very low protein diet supplemented with ketoanalogues)	- inny ketoanalog (np.: Ross Laboratories, Alfa Kappa)	W załączonym programie lekowym kryterium włączenia pacjentów to bardzo ubogobiałkowej diety oznaczającej spożycie białka równe lub niższe 0,6 g/kg m.c./24h
Komparatory	- dieta niskobiałkowa (0,6 - 0,65 g/kg mc/d) - LPD	- LPD+EAA, pacjenci dializowani	Taki poziom podaży białka odpowiada w praktyce, w programie lekowym, interwencji stosowanej u pacjentów.

<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>progresja PChN</b> (wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek (SNN) lub 50% redukcja eGFR, potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT), czas „przeżycia” nerki, eGFR/klirens kreatyniny, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy)</li> <li>- <b>zgony</b></li> <li>- <b>zaburzenia metaboliczne</b> (stężenie wodorowęglanów w surowicy, stężenie wapnia w surowicy, stężenie fosforu w surowicy, iloczyn stężeń Ca x P, fosfataza zasadowa, stężenie potasu w surowicy)</li> <li>- <b>wskaźniki antropometryczne</b> (wskaźnik masy ciała (BMI), masa ciała, grubość fałdu skórno nad mięśniem trójgłowym ramienia (TSF), obwód środkowej części/ mięśni ramienia (MAMC/AMC), masa tkanki tłuszczowej, beztłuszczowa masa ciała)</li> <li>- <b>wskaźniki biochemiczne</b> (stężenie albumin w surowicy, stężenie transferyny w surowicy, stężenie cholesterolu w surowicy, stężenie triglicerydów, stężenie RBP)</li> <li>- <b>prawidłowy stan odżywienia</b> (A wg SGA)</li> <li>- <b>compliance</b> (pacjenci stosujący się do zalecanej diety, spożycie białka, podaż energii)</li> <li>- <b>utrata pacjentów z badania</b></li> <li>- <b>działania niepożądane</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki</li> </ul>	
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- porównanie head-to-head</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badania inne niż RCT</li> <li>- badania w schemacie crossover</li> </ul>	
<b>Inne kryteria</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- okres obserwacji krótszy niż 3 miesiące</li> <li>- publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów</li> </ul>	W analizie wykorzystano dane z niepublikowanej prezentacji konferencyjnej.

Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby, a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Mając na uwadze wytyczne AOTM w dodatkowej analizie bezpieczeństwa wnioskodawca uwzględnił publikacje naukowe, które nie spełniły kryteriów włączenia do analizy głównej, a stanowiły źródło informacji z zakresu jakości życia pacjentów oraz stosowania produktu leczniczego w praktyce czy też w długim okresie czasu.

Dodatkowo przeprowadził analizę wrażliwości uwzględniającą badania randomizowane, w których ocenianą interwencją są inne niż Ketosteril ketoanalogi podawane w połączeniu z dietą bardzo niskobiałkową (od 0,28 do 0,4 g/kg mc/d).

#### Uwaga Agencji:

Do analizy klinicznej z 2012r. włączono nieopublikowaną prezentację konferencyjną [redacted] - unpublished z badania NCT02031224 otrzymaną od firmy zlecającej wykonanie analiz do wniosku refundacyjnego (tak brzmi informacja zamieszczona w analizie klinicznej). Dane przedstawione w prezentacji zostały wykorzystane do wykonania przez wnioskodawcę oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu Ketosteril.

Podmiot odpowiedzialny odpowiedział na prośbę Agencji o udostępnienie danych źródłowych z omawianego w prezentacji badania klinicznego przekazaną w wezwaniu do uzupełnienia wymogów minimalnych. Przekazano wyjaśnienia dotyczące 2 badań włączonych pierwotnie do analizy klinicznej oraz skrypt publikacji [redacted], który czeka na opublikowanie (patrz wstęp do Oceny analizy klinicznej). Analiza weryfikacyjna została oparta o dane przekazane w analizach podstawowych z uwzględnieniem informacji



zawartych w uzupełnieniu wnioskodawcy, co oznacza, że nie wykorzystywano danych z dokumentu [redacted]-unpublished.

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca odnalazł łącznie 2713 publikacji (Pubmed: 1741, Embase: 748, Cochrane: 114, CRD: 14, clinicaltrials.gov: 95, inne: 1), z których wyodrębniono 5 badań RCT z komparatorem (LPD) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 pierwotne, jednośrodkowe badania z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych AOTMiT):

- NCT02031224
- Feiten 2005
- Malvy 1999.

W odnalezionych badaniach efektywność ketoanalogu aminokwasów (preparat Ketosteril) podawanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,3 g/kg mc/d (tzw. ketodietę, VLPD, ang. very low protein diet) bezpośrednio porównywano z dietą niskobiałkową (LPD, ang. low protein diet) u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium IV lub V oraz przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego.

Odnaleziono także badanie z randomizacją Jungers 1987, ale ze względu na populację (pacjenci w zaawansowanym stadium choroby (tylko V stadium PChN w okresie przeddializacyjnym) wnioskodawca omówił badanie w osobnej sekcji. Dla zachowania przejrzystości oceny w analizie weryfikacyjnej Agencji dane z badania Jungers 1987 nie będzie prezentowane. Wyniki analizy skuteczności i analizy bezpieczeństwa dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w V stadium w całości dostępne są w materiałach wnioskodawcy z 2012r. Podsumowanie wyników badania znajduje się w analizie weryfikacyjnej w punkcie 3.3.3. Wyniki analizy skuteczności i analizy bezpieczeństwa dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w V stadium.

Wyniki badania NCT02031224 pochodzą z **nieopublikowanego** jeszcze manuskryptu [redacted] (udostępnionego przez firmę zlecającą), a także z opublikowanej pilotażowej fazy próby Mircescu 2007. Wnioskodawca informuje, iż manuskrypt aktualnie jest w trakcie akceptacji i wkrótce będzie opublikowany w Journal of the American Society of Nephrology w numerze 1. Natomiast wyniki pozostałych badań zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (publikacje: Feiten z 2005 roku oraz Malvy z 1999 roku).

Mając na uwadze wytyczne AOTM w dodatkowej analizie bezpieczeństwa uwzględniono publikacje naukowe, które nie spełniły kryteriów włączenia do analizy głównej, a stanowiły cenne źródło informacji z zakresu jakości życia pacjentów oraz stosowania produktu leczniczego w praktyce czy też w długim okresie czasu.

Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniającą badania randomizowane, w których ocenianą interwencją są inne niż Ketosteril ketoanalogi (Alfa Kappa, Ross Laboratories) podawane w połączeniu z dietą bardzo niskobiałkową (od 0,28 do 0,4 g/kg mc/d), celem ukazania pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Dyskusję przeprowadzono z opracowaniem wtórnym będącym przeglądem systematycznym (kryteria Cook'a), który dotyczył stosowania diety niskobiałkowej wśród dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

**Uwaga Agencji:**

Kluczowa kwestią w ocenie przedłożonych przez wnioskodawcę analiz dotyczących technologii medycznej, jaka jest preparat Ketosteril podawany w zaawansowanej niewydolności nerek, jest ocena wyboru interwencji i komparatora wskazanych przez wnioskodawcę.

We wszystkich 3 badaniach jako interwencję badaną wskazano dietę z bardzo restrykcyjnym ograniczeniem podaży białka (do **0,3 g/kg mc/d**) uzupełnianą keto- i hydroksyanalogami aminokwasów (Ketosteril w dawce w dawce 1 tabletki/5 kg mc/d lub 0,17 +/- 0,03 g/kg mc/d). Przy czym wnioskodawca deklaruje, iż „celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej preparatu Ketosteril stosowanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (**0,3-0,4 g/kg mc/d**) w porównaniu z komparatorem - dieta niskobiałkowa (**0,6 g – 0,65 /kg mc/d** spożycia białka”. Należy zauważyć, że wnioskodawca proponuje, aby oceniana technologia funkcjonowała w ramach programu lekowego, gdzie znajdujemy kryterium włączenia dotyczące przestrzegania „bardzo ubogobiałkowej diety oznaczającej spożycie białka równe lub niższe **0,6 g/kg m.c./24h**”. Takie sformułowanie oznacza, że pacjenci mogą przyjmować dietę, w której poziom białka jest praktycznie równy poziomowi określonymu dla komparatora wybranego przez wnioskodawcę, nie zaś interwencji, jak to powinno mieć miejsce. Poziom białka do **0,3 g/kg mc/d**, jaki przyjęto w analizowanych badaniach dla interwencji jest znacząco niższy, niż proponowany w programie lekowym. Oczywiście zawiera się w przedziale określonym w programie, ale należy pamiętać, iż w warunkach rzeczywistych ograniczenie w diecie podaży białka do poziomu **0,6g /kg mc/d** jest trudne dla pacjenta i wymaga ścisłego stosowania się do zaleceń. Dieta bardzo ubogobiałkowa na poziomie **0,3g /kg mc/d** jest ogromnie restrykcyjna i bardzo trudna do przestrzegania, można więc zakładać, że w rzeczywistości pacjenci będą prowadzeni na diecie o zawartości białka bliższej poziomowi **0,6g /kg mc/d**. **Oznacza to, iż ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Ketosteril oparta na badaniach wskazanych przez wnioskodawcę jest daleka od realiów funkcjonowania tej technologii w zaproponowanym programie lekowym.**



				<ul style="list-style-type: none"> <li>- potrzeba suplementacji wapnia</li> <li>- limfocyty</li> <li>- stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych</li> <li>- stosowanie ACEIs i/lub ARBs</li> <li>- kwas moczowy w surowicy</li> <li>- leczenie witaminą D</li> <li>- białko C-reaktywne</li> <li>- stężenie potasu w surowicy</li> </ul>
<p><b>NCT02031224</b></p> <p>Źródło finansowania: Anemia Working Group Romania National Kidney Foundation, Inc. (2007), Rumunia - dotyczy finansowania próby pilotażowej Mircescu 2007</p> <p><b>Ocena w skali Jadad: 2</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jednośrodkowe, Rumunia</li> <li>- brak opisu zastosowanej metody randomizacji</li> <li>- brak zaślepienia, open-label</li> <li>- okresu obserwacji 48 tygodni</li> <li>- typu hipotezy - nie podano</li> <li>- analiza ITT zachowana w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego (wystąpienie SNN lub 50% redukcja eGFR), zgonów, pacjentów stosujących się do zalecanej diety, utraty pacjentów z badania i zdarzeń niepożądanych, nie zachowana w ocenie pozostałych punktów końcowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VLPD +KA - dieta ze znacznym ograniczeniem podaży białka do 0,3 g/kg mc/d uzupełniona ketoanalogami (preparat Ketosteril) (n=27)</li> <li>- LPD - stosującej dietę niskobiałkową (0,6 g/kg mc/d) (n=26)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z PChN w wieku &gt; 18 lat;</li> <li>- szacunkowy GFR &lt; 30 ml/min/1,73 m2 (formuła MDRD4)</li> <li>- stabilna czynność nerek w okresie co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania</li> <li>- proteinuria &lt;1 g/g kreatyniny w moczu</li> <li>- dobry stan odżywienia (SGA A/B – prawidłowy stan odżywienia/ podejrzenie niedożywienia lub niedożywienie średniego stopnia, albumina w surowicy &gt; 3,5 g/dl)</li> <li>- spodziewany dobry <i>compliance</i></li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- słaba kontrola ciśnienia tętniczego (&gt;145/85 mmHg);</li> <li>- Współistniejące zaburzenia/choroby tj. cukrzyca, niewydolność serca, czynna choroba wątroby, choroby układu trawiennego z niedożywieniem, stan zapalny lub terapia przeciw-zapalna</li> <li>- komplikacje mocznicowe: zapalenie osierdzia, polineuropatia (zespół obwodowy)</li> <li>- zaburzenia odżywiania: anoreksja, nudności</li> </ul>	<p>Progresja PChN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpienie SNN lub 50% redukcja eGFR (pierwszorzędowy punkt końcowy)</li> <li>- potrzeba rozpoczęcia RRT</li> <li>- czas „przeżycia” nerki</li> <li>- eGFR (szacunkowy współczynnik k filtracji kłębuszkowej)</li> <li>- stężenie kreatyniny w surowicy</li> <li>- stężenie mocznika w surowicy</li> </ul> <p>Zgony</p> <p>Zaburzenia metaboliczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie wodorowęglanów w surowicy</li> <li>- stężenie Ca w surowicy</li> <li>- stężenie P w surowicy;</li> <li>- iloczyn stężeń Ca x P</li> <li>- fosfataza zasadowa</li> </ul> <p>Wskaźniki antropometryczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wskaźnik masy ciała (BMI)</li> <li>- grubość fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniami trójgłowym ramienia (TSF)</li> <li>- obwód środkowej części ramienia (MAMC)</li> </ul> <p>Wskaźniki biochemiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie albuminy w surowicy;</li> <li>- stężenie cholesterolu w surowicy;</li> </ul> <p>Prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA)</p> <p>Compliance:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- spożycie białka</li> <li>- podaż energii</li> </ul> <p>Utrata pacjentów z badania</p> <p>Zdarzenia niepożądane</p> <p>Inne:</p>

			<p><u>Liczebność grup:</u> 53 pacjentów z PChN z szacunkowym GFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- proteinuria</li> <li>- optymalna kontrola ciśnienia krwi</li> <li>- skurczowe, rozkurczowe ciśnienie krwi</li> <li>- potrzeba suplementacji wapnia</li> <li>- limfocyty</li> <li>- stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych</li> <li>- stosowanie ACEIs i/lub ARBs</li> <li>- kwas moczowy w surowicy</li> <li>- leczenie witaminą D</li> <li>- białko C-reaktywne</li> <li>- stężenie potasu w surowicy</li> </ul>
<p><b>Feiten 2005</b></p> <p>Źródło finansowania: CAPES, Oswaldo Ramos Foundation and Fresenius Kabi, Ltda.</p> <p><b>Ocena w skali Jadad: 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jednośrodkowe 1, Brazylia</li> <li>- brak opisu zastosowanej metody randomizacji</li> <li>- brak zaślepienia, open-label</li> <li>- analiza ITT zachowana, z wyjątkiem oceny stężenia albuminy, wodorowęglanów, wapnia, fosforu, spożycia białka oraz masy tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała</li> <li>- okres obserwacji</li> <li>- typu hipotezy - nie podano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VLPD + KA - ketodieta ze znacznym ograniczeniem podaży białka do 0,3 g/kg/d uzupełnioną preparatem Ketosteril</li> <li>- LPD - dieta niskobiałkową (0,6 g/kg/d)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z PChN leczeni w klinice na oddziale Nefrologii UNIFESP (Federal University of Sao Paulo) oraz Oswaldo Ramos Foundation</li> <li>- pacjenci w wieku &gt; 18 lat</li> <li>- klirens kreatyniny ≤25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - obecność chorób katabolicznych (cukrzyca, choroby autoimmunologiczne i nadciśnienie złośliwe)</p>	<p>Progresja PChN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klirens kreatyniny</li> <li>- stężenie kreatyniny w surowicy</li> <li>- stężenie mocznika w surowicy</li> </ul> <p>Zaburzenia metaboliczne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie wodorowęglanów w surowicy</li> <li>- stężenie wapnia w surowicy</li> <li>- stężenie fosforu w surowicy</li> </ul> <p>Wskaźniki antropometryczne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wskaźnik masy ciała (BMI);</li> <li>- grubość fałdu skórno-mięśniowego trójgłowym ramienia (TSF)</li> <li>- obwód środkowej części ramienia (MAMC)</li> <li>- masa tkanki tłuszczowej</li> <li>- beztłuszczowa masa ciała</li> </ul> <p>Wskaźniki biochemiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie albuminy w surowicy</li> <li>- stężenie cholesterolu w surowicy</li> <li>- stężenie triglicerydów</li> </ul> <p>Compliance</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- spożycie białka;</li> <li>- podaż energii</li> </ul> <p>Inne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PTH</li> <li>- PNA</li> <li>- zawartość fosforu i wapnia w diecie</li> <li>- stężenie glukozy w surowicy</li> <li>- wydalanie P z moczem</li> </ul>

<p><b>Malvy 1999</b></p> <p>Źródło finansowania: nie podano</p> <p><b>Ocena w skali Jadad: 2</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jednośrodkowe 1, Francja liczby ramion</li> <li>- brak opisu zastosowanej metody randomizacji</li> <li>- brak zaślepienia, open-label</li> <li>- okresu obserwacji</li> <li>- typu hipotezy - nie podano</li> <li>- analiza ITT zachowana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VLPD+KA - dieta ze znacznym ograniczeniem podaży białka do 0,3 g/kg/d uzupełniona ketoanalogami (preparat Ketosteril)</li> <li>- LPD – dieta niskobiałkowa (0,6 g/kg/d) (n=26 pts)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z PChN leczeni w klinice na oddziale Nefrologii CHU Bretonneau we Francji w latach od 1 stycznia 1983 do 1 maja 1987</li> <li>- GFR&lt;20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (klirens kreatyniny &lt; 19 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z cukrzycą, nowotworem, chorobami układowymi, uropatią zaporową oraz szybko postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek</li> </ul>	<p>Progresja PChN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie mocznika w surowicy</li> </ul> <p>Zgony</p> <p>Zaburzenia metaboliczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie wapnia w surowicy</li> <li>- stężenie fosforu w surowicy</li> <li>- fosfataza zasadowa</li> </ul> <p>Wskaźniki antropometryczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- masa tkanki tłuszczowej</li> <li>- beztłuszczowa masa ciała</li> </ul> <p>Wskaźniki biochemiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie albumin w surowicy</li> <li>- stężenie cholesterolu w surowicy</li> <li>- stężenie triglicerydów</li> <li>- stężenie RBP</li> </ul> <p>Compliance:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- spożycie białka</li> <li>- pacjenci stosujący się do zalecanej diety</li> </ul> <p>Utrata pacjentów z badania</p> <p>Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TBPA</li> <li>- stosunki walina-glicyna, tyrozyna-feniloalanina</li> <li>- Wydalanie mocznika</li> <li>- PTH</li> </ul>
--	---	--	--	--

\*Wnioskodawca stwierdza, iż wielkość próby uzyskana w powyższym eksperymencie była wystarczająca by wykazać wpływ zastosowanej interwencji na zmianę szybkości progresji choroby nerek.

Wnioskodawca podaje, iż decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe, opinię eksperta medycznego oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby, obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii oraz są istotne klinicznie z punktu widzenia pacjenta.

Ze względu na fakt, iż część pierwszorzędowych analizowanych w raporcie wnioskodawcy punktów końcowych (eGFR/klirens kreatyniny, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy) jest surogatami, przeszukano bazy informacji medycznej w celu odnalezienia badań potwierdzających ich związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi.

Współzależność między przesączaniem kłębuszkowym, śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych i wiekiem przeanalizowano i wykazano w kilku badaniach, w tym w badaniu NHANES. Odnaleziono też dane wskazujące, że powikłania związane ze zmniejszeniem wartości GFR, które pociąga za sobą zwiększone ryzyko innych następstw i zgonu wymuszają wprowadzenie leczenia nerkozastępczego. Obecnie stosowane zalecenia dotyczące kwalifikacji do leczenia dializami są oparte na wartości eGFR (obecnie przyjmuje się wartość  $<15$  ml/min dla chorych z PChN bez cukrzycy i  $<20$  ml/min dla pacjentów z cukrzycową chorobą nerek). Zgodnie z danymi zawartymi w publikacji Brunori 2007, progim do rozpoczęcia dializy jest spadek GFR poniżej  $10$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> (czyli  $9-14$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> klirensu kreatyniny). Próg ten może być obniżony do minimalnej wartości  $6$  ml/min jeśli u pacjenta stan odżywienia oceniono na dobry, nadciśnienie jest kontrolowane i brak klinicznych objawów mocznicy.

Oznaczanie stężenia mocznika w surowicy jako parametru określającego czynność nerek (przesączanie kłębuszkowe) jest bardziej zawodne niż oznaczanie kreatyniną, ponieważ zależy ono bardziej od diety, a ponadto mocznik nie tylko przesącza się w kłębuszku, ale również jest wydzielany przez cewki nerkowe. Znajomość wyników badania stężenia mocznika w surowicy jest natomiast niezmiernie przydatna u chorych ze znacznie upośledzoną czynnością nerek (stadium IV-V PChN). Zgodnie z opinią eksperta medycznego, popartą odnalezionymi danymi literaturowymi, stężenie mocznika jest wskaźnikiem toksemii mocznicowej i śmiertelności.

Oznaczanie poziomu kreatyniny w surowicy przydatne jest w ocenie stopnia pogorszenia się czynności wydalniczej nerek. Podwyższenie wartości kreatyniny następuje w momencie, kiedy nieczynna jest około połowa masy nerkowej. Ważne jest jednoczesne monitorowanie poziomu klirensu kreatyniny lub szacowanie eGFR, szczególnie u osób starszych, z małą masą mięśniową lub wyniszczonych, u których stężenie kreatyniny w surowicy jest niewysokie, natomiast czynność wydalnicza może być znacznie upośledzona. Stężenie kreatyniny w surowicy  $>1,5$  mg/dl (u kobiet  $>1,2$  mg/dl) zawsze świadczy o uszkodzeniu nerek.

Dodatkowo wśród pacjentów przed dializą, w IV-V stadium PChN istotne jest przeprowadzanie oceny stanu odżywienia. Najkrótszym okresem, w którym oceniamy efekt interwencji żywieniowej jest czas 3 miesięcy.

#### **Uwagi Agencji:**

Kryteria kwalifikacji do dializoterapii zawierają poziom GFR, ale decyzja każdorazowo zależy od stanu klinicznego pacjenta min. występowaniu objawów mocznicy.

Na stronach agencji EMA (European Medicines Agency) odnaleziono informacje z 2014 roku odnośnie rekomendowanych w ocenie efektywności interwencji punktów końcowych w zapobieganiu i spowolnieniu progresji przewlekłej niewydolności nerek, które są zgodne z przyjętymi w analizie problemu decyzyjnego kryteriami odnośnie doboru punktów końcowych. W badaniach klinicznych w celu oceny funkcji nerek, najczęściej dokonuje się pomiaru stężenia kreatyniny w surowicy i/lub współczynnika filtracji kłębuszkowej GFR.

Okres leczenia w badaniu NCT02031224 wynosił 48 tygodni (ok. 12 miesięcy) na podstawie publikacji Mircescu 2007 i [redacted] natomiast w badaniu Malvy 1999 rozciągał się od 4 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy). W przypadku zbieżnych punktów końcowych wykonano metaanalizę wyników powyższych badań. Natomiast oddzielnie w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania Feiten 2005, w którym okres obserwacji wynosił 4 miesiące (rozbieżny okres obserwacji, który dodatkowo w opinii eksperta medycznego jest za krótki i niewystarczający do oceny parametrów składu ciała).

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad oraz wskazano parametry poszczególnych badań mające znaczenia w ocenie wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej.

Jakość badań włączonych do analizy oceniona w skali Jadad była niska, trzy badania oceniono na 2 punkty, jedno na 1 punkt w 5 stopniowej skali. Badania NCT02031224 ( [redacted] Mircescu 2007) oraz Malvy 1999 włączone do analizy otrzymały po 2 punkty w skali Jadad na 5 możliwych, z powodu nie przedstawienia opisu randomizacji oraz braku zaślepienia próby. Badanie Feiten 2005 zostało ocenione na 1 punkt w skali Jadad, gdyż dodatkowo nie przedstawiono w nim informacji na temat utraty pacjentów z badania. Wnioskodawca stwierdza, że z uwagi na nietypowe interwencje, stanowiące dietę niskobiałkową uzupełnianą bądź nie preparatem dietetycznym, zaślepienie pacjenta byłoby trudne do zrealizowania.

#### Uwaga Agencji:

Nie zgadzamy się z argumentem wnioskodawcy dotyczącym „nietypowych interwencji - dieta niskobiałkową uzupełnianą bądź nie preparatem dietetycznym”. Nie jest jasne, jaki problem widzi wnioskodawca w uzupełnieniu diety preparatem dietetycznym (podawanym w tabletkach) w kwestii zaślepienia ramion badania. Można natomiast zastanowić się nad realiami przeprowadzenia takiego zaślepienia w kontekście nietypowej interwencji polegającej na różnej diecie stosowanej w ramionach badania. Dieta niskobiałkowa LPD (0,6 g/kg mc/d) jest dietą wymagającą w czasie jej stosowania ścisłej współpracy pacjenta. Dieta bardzo niskobiałkowa VLPD (0,3 g/kg mc/d) jest trudniejsza do stosowania, trudniej jest uzyskać compliance ze strony pacjentów. W praktyce opiera się na dostarczaniu w diecie głównie białek roślinnych, co może stanowić problemem przy zaślepianiu ramion badania biorąc pod uwagę długi okres obserwacji pacjentów w badaniu.

Autorzy badań nie podali informacji dotyczących utajnienia procesu randomizacji (allocation concealment). Należy mieć zatem na uwadze, iż badania z brakiem utajnienia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanych interwencji.

Porównując analizowane badania pod względem populacji pacjentów włączonych do tych czterech prób klinicznych widzimy, iż różnią się one stopniem zaawansowania przewlekłej choroby nerek (PChN). Choć wszyscy pacjenci włączeni do analizowanych eksperymentów byli w stadium IV lub V PChN, należy zwrócić uwagę na różne współczynniki filtracji kłębuszkowej (GFR) lub klirens kreatyniny oszacowany u tych pacjentów na wejściu. Parametry które stanowią parametry oceny zaawansowania choroby. W badaniu Feiten 2005 jednym z kryteriów włączenia pacjentów do badania był klirens kreatyniny <25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dodatkowo autorzy przedstawiają, że 75% pacjentów włączonych do tego badania znajdowało się w 4 stadium PChN. Do próby klinicznej Malvy 1999 włączano pacjentów z najniższym GFR <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, co oznacza większy stopień zaawansowania PChN u pacjentów. Natomiast w obu badaniach [redacted] -unpublished oraz Mircescu 2007 włączani pacjenci mieli GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Stopień zaawansowania choroby rzutuje przede wszystkim na czas trwania choroby, czas od rozpoczęcia leczenia do wprowadzenia terapii nerkozastępczej, zgony oraz utratę pacjentów z badania.

Analizowane publikacje różnią się między sobą pod względem liczby pacjentów uczestniczących w badaniach. Próbę [redacted] -unpublished przeprowadzono na stosunkowo dużej populacji (po ponad 100 pacjentów w jednym ramieniu) w przeciwieństwie do pozostałych badań ( publikacja Mircescu 2007, Feiten 2005 oraz Malvy 1999), gdzie w jednej grupie znajduje się mniej niż 30 pacjentów.

Nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy badaniami w charakterystyce wyjściowej pacjentów. Badania są zgodne pod względem cech demograficznych włączonych pacjentów. Odsetek mężczyzn we wszystkich badaniach był większy niż kobiet i wynosił od 56% do prawie 67%, średni wiek wynosił około 54,5 lat w badaniach NCT02031224 i Malvy 1999 natomiast około 47 lat w badaniu Feiten 2005.

W dwóch próbach klinicznych (NCT02031224 oraz Feiten 2005) dawkowanie preparatu Ketosteril było takie same (1 tabletka/5 kg masy ciała/dobę, co w przeliczeniu na zawartość tabletki wynosi ok. 0,13 g/kg mc/d). Natomiast w eksperymencie Malvy 1999 oceniany ketoanalog podawano w dawce od 0,14 do 0,2 g/kg mc/d (co w przeliczeniu na tabletki wynosi 1 tabletka/3,2 - 4,5 kg mc/d). Oba dawkowania są zgodne z dawkowaniem opisanym w ChPL Ketosterilu.

#### Uwaga Agencji:

Oceniając wiarygodność zewnętrzną analizy wnioskodawcy, czyli możliwość uogólnienia wyników do rzeczywistej populacji, należy podkreślić rozbieżność w zakresie interwencji i komparatora ocenianych w analizie klinicznej wnioskodawcy a rzeczywistą praktyką (wynikającą z opisu przedstawionego programu lekowego), w jakiej będzie stosowany Ketosteril w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Pacjenci włączeni do programu leczenia produktem leczniczym Ketosteril będą zobowiązani do podpisania deklaracji i przestrzegania bardzo ubogobiałkowej diety oznaczającej spożycie białka równe lub niższe 0,6 g/kg m.c./d. Oznacza to w przybliżeniu funkcjonowanie na diecie, w której podaż dobową białka jest na



poziomie, jaki przyjmowali pacjenci z grup kontrolnych (bez podania ketoanalogów) w badaniach włączonych przez wnioskodawcę do analizy klinicznej. **Nie sposób wnioskować z dużą wiarygodnością o skuteczności Ketosterilu w ramach leczenia pacjentów w zatwierdzonym programie lekowym na podstawie przedstawionej przez wnioskodawcę oceny efektywności klinicznej produktu ze względu na interwencję przyjętą przez wnioskodawcę (ilość białka w diecie spożywanej przez pacjentów w ramieniu badanym to poziom do 0,3 g/kg mc/d).**

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Z uwagi na fakt, iż niektóre z punktów końcowych są parametrami skuteczności, ale odzwierciedlają również bezpieczeństwo analizowanej terapii zgodnie z opinią eksperta medycznego podjęto decyzję, by przedstawić ich ocenę w jednym podrozdziale. W pierwszej kolejności przedstawiono istotne klinicznie zdaniem eksperta medycznego punkty końcowe, które są ważne z punktu widzenia pacjenta. Następnie oceniano drugorzędowe punkty końcowe.

Punkty końcowe zostały przedstawione dla okresów obserwacji i leczenia:

- T0 (wejściowe wartości – rozpoczęcie badania), jeśli takie dane były dostępne w badaniu oraz
- Tk (zakończenie badania), który wynosił od 4 miesięcy (Feiten 2005), poprzez 48 tygodni (12 miesięcy, Mircescu 2007) i [redacted] do około 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy, Malvy 1999).

Metaanalizę wyników badań NCT02031224 ([redacted] lub w przypadku braku danych Mircescu 2007) oraz Malvy 1999 przeprowadzono dla danego wspólnego punktu końcowego ocenianego w podobnym okresie obserwacji tj. średni okres 15-18 miesięcy (ewentualnie 12-18 miesięcy w przypadku uwzględnienia w metaanalizie wyników Mircescu 2007).

Z uwagi na krótki okres obserwacji badania Feiten 2005 wyniki odbiegają od wyników pozostałych badań. W analizie klinicznej wnioskodawcy są przedstawiane niezależnie, obok wyników badań o dłuższym okresie obserwacji. Z powodu, iż trudno jest interpretować wyniki z różnych okresów obserwacji (wg opinii eksperta medycznego, na którego powołuje się wnioskodawca, minimalny okres obserwacji powinien wynosić 12 miesięcy w celu odniesienia wyników na populację generalną), a nie wnoszą one informacji zmieniających wnioskowania w ocenie produktu Ketosteril, niniejszym opracowaniu nie prezentowano wyników badania Feiten 2005, z wyjątkiem wyników istotnych statystycznie. Dostępne są one w całości w materiałach wnioskodawcy.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Ważny dla oceny przedstawionych poniżej wyników jest fakt, iż w pierwotnej (2012r.) analizie klinicznej wykonanej dla produktu Ketosteril autorzy podają, że przedstawione wyniki obliczono na podstawie dostępnych danych, czyli danych pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez firmę zlecającą, które określają „data on file”. Agencji przedstawiono nieopublikowaną prezentację konferencyjną „Ketosteril in pre-dialysis CKD patients: new data from Romania; [redacted] unpublished data” przekazaną przez wnioskodawcę z wnioskiem refundacyjnym i wydaje się, że na podstawie podanych tam wartości dokonano obliczeń prezentowanych w analizie klinicznej. Można przyjąć, iż są to materiały opisywane jako „data on file”. W związku z powyższym nie było jakiegokolwiek możliwości weryfikacji danych źródłowych przedstawianych w analizie klinicznej wnioskodawcy z 2012r. jako dane pochodzące z badania [redacted]-unpublished.

W przedłożonym na wezwanie MZ (AOTMiT) w 2015r. uzupełnieniu autorzy stwierdzają, że przedstawiono najaktualniejsze wyniki badania NCT02031224 (prezentacja [redacted]-unpublished w pierwotnej analizie) na podstawie manuskryptu [redacted] dla [redacted], udostępnionego przez firmę zlecającą. W uzupełnieniu uwzględniono też, że publikacja Mircescu 2007, która w analizie pierwotnej była traktowana jako odrębne badanie, na podstawie informacji dostępnych na stronie ClinicalTrials.gov ze stycznia 2014 roku, została uznana jako publikacja do badania NCT02031224 dla krótszego okresu obserwacji (ok. 12 miesięcy) i mniejszej liczby pacjentów (faza pilotażowa).

Ważne jest, że dane z manuskryptu [redacted] opisujące badanie NCT02031224 są kluczowe dla oceny produktu leczniczego Ketosteril z powodu dużej liczebności populacji, długiego okresu obserwacji i decyzji, iż oceniany w analizie klinicznej wnioskodawcy jako pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy wystąpienie SNN lub 50% redukcja eGFR jest tylko tam opisany. Wnioskodawca stwierdza, iż wielkość próby uzyskana w powyższym eksperymencie była wystarczająca by wykazać wpływ zastosowanej interwencji na zmianę szybkości progresji choroby nerek. Jednak nie można zapominać, że mimo wszystko wyniki badania NCT02031224 pochodzą, z nieopublikowanego na dzień dzisiejszy manuskryptu

udostępnionego przez firmę zlecającą. Wnioskodawca deklaruje w nowej analizie, iż manuskrypt aktualnie jest w trakcie akceptacji i wkrótce będzie opublikowany w Journal of the American Society of Nephrology w numerze 1.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

### 3.3.2.1. Progresja PChN

Ocena progresji przewlekłej choroby nerek była oparta o takie punkty końcowe jak:

- wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek (SNN) lub 50% redukcja szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR)
- potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT)
- „przeżycie” nerki
- szacunkowy GFR (eGFR)/klirens kreatyniny
- stężenie kreatyniny w surowicy
- stężenie mocznika w surowicy.

Analizę punktów końcowych parametrów ciągłych (poza czasem do wystąpienia SNN) przeprowadzono poprzez obliczenie średnich zmian z wartości średnich danych parametrów dla okresów na początku (T0) i na końcu badania (Tk), a następnie poprzez obliczenie różnicy średnich zmian pomiędzy ocenianymi ramionami terapeutycznymi. W przypadku podania przez autorów danych w postaci median (NCT02031224) skorzystano z wyników przedstawionych w badaniu jako mediany zmian lub różnice median zmian (obliczone przez autorów badania).

#### Uwagi Agencji:

Nie jest jasne, jak interpretować zapisy wnioskodawcy/ polskie tłumaczenie niektórych punktów końcowych np. progresja przewlekłej choroby nerek (PChN), wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek (SNN) lub 50% redukcja szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR), potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT). Przypuszczać można, iż jest to związane z pewnym stopniem z nieścisłymi zapisami w języku angielskim w manuskrypcie [redacted].

Nazwa sekcji „Progresja PChN” nie jest tożsama z określeniem „progresja przewlekłej niewydolności nerek” używanym wielokrotnie w analizach wnioskodawcy w nawiązaniu do korzyści zdrowotnej wykazanej w punkcie końcowym „wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek (SNN) lub 50% redukcja szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR)”. To ostatnie wynika prawdopodobnie z odniesienia się do manuskryptu [redacted], gdzie w punkcie nazwanym „Efficacy - Progression of Chronic Kidney Disease”, analizowany jest złożony punkt końcowy tj. wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek (SNN) lub 50% redukcja szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) (w oryginale „RRT - renal replacement therapy or more than 50% reduction in the initial GFR”).

W nawiązaniu do punktu końcowego „schyłkowa niewydolność nerek (SNN) lub 50% redukcja szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR)” Agencja ma kolejne wątpliwości. W manuskrypcie [redacted] punkt ten brzmi po angielsku „RRT initiation - renal replacement therapy or more than 50% reduction in the initial GFR”). Wydaje się, że właściwe, byłoby przyjęcie dla omawianego punktu końcowego określenia „potrzeba rozpoczęcia RRT lub 50% redukcja szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR)”. Za proponowanym przez Agencję rozwiązaniem przemawia fragment z manuskryptu [redacted] „ [redacted] ”.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z wykazem skrótów użytych przez wnioskodawcę RRT to terapia nerkozastępcza a SNN oznacza schyłkowa niewydolność nerek. Jeżeli angielski zapis „ [redacted] ”, to „RRT initiation” odpowiada terminowi SNN. Nie są to zdaniem Agencji terminy wymienne. Zgodnie z definicją SNN odpowiada stadium G5 PChN (GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i opisywana jest jako występowanie objawów ze strony prawie wszystkich narządów i układów, gdzie zwykle konieczne jest leczenie

nerkozastępcze. Wytyczne kliniczne<sup>1</sup> wskazują, że decyzja o leczeniu nerkozastępczym podejmowana jest każdorazowo z uwzględnieniem wartości eGFR, ale po ocenie wszystkich aspektów stanu pacjenta. Termin SNN nie zawsze jest równoznaczny z rozpoczęciem dializoterapii.

Z kolei punkt końcowy nazwany przez wnioskodawcę „potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT)” zdaniem Agencji lepiej określić, jako „rozpoczęcie RRT”, co uzasadnione jest fragmentem z manuskryptu [redacted] o treści „[redacted]”, na podstawie którego zdaniem Agencji wnioskodawca oblicza liczbę pacjentów, którzy rozpoczęli dializoterapię.

### 3.3.2.1.1. Wystąpienie SNN lub 50% redukcja eGFR

Oceniany punkt końcowy, jakim było wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek (SNN) lub 50% redukcja szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) był pierwotnym punktem końcowym analizowanym jedynie w badaniu NCT02031224. Wyniki przedstawiono w postaci liczb i odsetków pacjentów, u których wystąpiła schyłkowa niewydolność nerek lub 50% redukcja szacunkowego GFR dla populacji ITT.

**Tabela 11. Wyniki dotyczących progresji PChN dla punktu końcowego wystąpienie SNN lub 50% redukcja eGFR dla okresu obserwacji równego [redacted]**

Badanie	N/n (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
	VLPD+KA	LPD			
NCT02031224 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* dane zaczerpnięto ze schematu 1 [redacted]



### 3.3.2.1.2. Potrzeba rozpoczęcia RRT (zdaniem Agencji „rozpoczęcie RRT”)

Z badania NCT02031224 dostępne są dane odnośnie potrzeby rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT) u badanych pacjentów podczas trwania eksperymentu dla okresu obserwacji równego 48 tygodni (publikacja Mircescu 2007) oraz [redacted]

<sup>1</sup> Zalecenia KDIGO 2012 traktujące o rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego główny nacisk kładą na pojawienie się objawów mocznicy: pogorszenie parametrów stanu odżywienia, upośledzenie zdolności poznawczych, a także na nasilenie zaburzeń klinicznych i laboratoryjnych: stanu nawodnienia, kontroli ciśnienia tętniczego, gospodarki elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. Chociaż autorzy stwierdzają, że do wymienionych zaburzeń dochodzi z reguły przy GFR 5–10 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, to sama wartość przesączania kłębuszkowego nie stanowi wskazania do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego.

Tabela 12. Wyniki dotyczące progresji PChN dla punktu końcowego potrzeba rozpoczęcia RRT dla okresu obserwacji równego

Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
	VLPD+KA	LPD			
NCT02031224					

nie zachowana ITT

Odsetki pacjentów, którzy wymagali rozpoczęcia terapii nerkozastępczej były

W analizie wnioskodawcy podano także wyniki dla tego punktu końcowego opierając się na publikacji Mircescu 2007 (OR 0,10 (0,002; 0,96). Ze względu na ograniczenia tej publikacji: faza pilotażowa obejmująca tylko ¼ pacjentów badania NCT02031224, krótszy okres obserwacji (48 tygodni) Agencja odstąpiła w AWA od prezentowania danych w tabeli wyników uznając dane z całości badania za kluczowe w ocenie skuteczności preparatu.

### 3.3.2.1.3. Czas „przeżycia” nerki

W badaniu Malvy 1999 na podstawie przeprowadzonej analizy krzywej Kaplana-Meiera względem pacjentów, którzy wymagali wprowadzenia dializy (GFR na poziomie 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oszacowany ze stosunku (klirens kreatyniny+klirens mocznika)/2), autorzy wykazali brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy dwoma analizowanymi ramionami terapeutycznymi w ocenie „przeżycia nerki”, co jest związane bezpośrednio z wprowadzeniem terapii nerkozastępczej u pacjentów.

Czas „przeżycia” nerki w badaniu NCT02031224 został podany na podstawie wyników Mircescu 2007, gdzie zdefiniowano go jako czas od rozpoczęcia leczenia do wprowadzenia terapii nerkozastępczej (RRT) u pacjentów, którzy wymagali leczenia nerkozastępczego w okresie 48 tygodni trwania leczenia (12 miesięcy). Jeden pacjent, który przypisany był do grupy VLPD+KA w momencie randomizacji miał eGFR=9,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i rozpoczął hemodializę po 21 tygodniach leczenia, natomiast 7 pacjentów z grupy LPD z średnim eGFR = 11,2 +/- 0,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wymagali wprowadzenia RRT po średnim czasie obserwacji równym 26,8 tygodni. W badaniu nie podano poziomu istotności, ani przedziału istotności statystycznej wyniku, w związku z czym nie przeprowadzono dalszych obliczeń statystycznych dla tego punktu końcowego.

Zdaniem Agencji na podstawie przedstawionych wyników nie ma możliwości wnioskowania dla porównania skuteczności interwencji zastosowanych w obu ramionach badania.

### 3.3.2.1.4. Szacunkowy GFR (eGFR)/klirens kreatyniny (CCr)

Ocenianym w badaniu NCT02031224 punktem końcowym w okresie obserwacji równym 12 i (Tk) był szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR). Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej otrzymano ze wzoru MDRD4. W AWA przedstawiono wyniki z manuskryptu . Obliczona na podstawie wyników Mircescu 2007 różnica średnich zmian eGFR pomiędzy ocenianymi ramionami terapeutycznymi wynosi 1,6 (95% CI: -2,16; 5,36) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Tabela 13.

Badanie	N		Mediana eGFR (95% CI) [ml/min]		Mediana zmiany eGFR dla Tk-T3 (95% CI)		Różnica median zmian eGFR (95% CI) w ml/min	
	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	Tk – T3	Tk
NCT02031224								

### 3.3.2.1.5. Stężenie kreatyniny w surowicy (SCr)

W próbach klinicznych Mircescu 2007 i Feiten 2005 oceniano średnie stężenie kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z PChN w stadium IV i V w dwóch okresach obserwacji i leczenia (Tk) równych: 4 miesiące (Feiten 2005) oraz 48 tygodni (Mircescu 2007). W próbie klinicznej Feiten 2005 nie odnotowano zmian względem baseline w średnim stężeniu kreatyniny po 4 miesiącach okresu obserwacji, a zatem również nie odnotowano różnicy średnich zmian tego parametru pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. W badaniu Mircescu 2007 otrzymany wynik różnicy średnich zmian stężenia kreatyniny w surowicy pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazuje istotności statystycznej dla 48 tygodniowego okresu obserwacji.

### 3.3.2.1.6. Stężenie mocznika w surowicy (S<sub>Ur</sub>)

Stężenie mocznika w surowicy zostało ocenione w próbach NCT02031224 oraz Malvy 1999 dla okresu obserwacji 12 miesięcy do średnio około 18 miesięcy (od 3 do 37 miesięcy) u pacjentów z PChN w stadium IV i V. W badaniu Feiten 2005 autorzy przedstawiają wyniki dla stężenia azotu mocznikowego w surowicy w mg/dl, który w prosty sposób może zostać przeliczony na stężenie mocznika w surowicy (w mmol/l) poprzez pomnożenie przez czynnik 0,357 (każda cząsteczka mocznika zawiera 2 atomy azotu).

Wyniki analizowano przez obliczenie średnich zmian S<sub>Ur</sub> względem baseline (T<sub>0</sub>) dla analizowanego okresu obserwacji, a następnie wykonano metaanalizę wyników powyższych badań (poza próbą Feiten 2005, z uwagi na krótki okres obserwacji równy 4 miesiące) otrzymując różnicę średnich zmian (WMD) dla ocenianego punktu końcowego pomiędzy grupami VLPD+KA, a LPD.

Tabela 14. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T<sub>0</sub>) S<sub>Ur</sub> dla okresów obserwacji: 4 miesiące oraz 12 i 18 miesięcy (Tk)

Badanie	Badanie	N		Średnie S <sub>Ur</sub> (SD)[mg/dl]		Średnia zmiana S <sub>Ur</sub> dla Tk-T <sub>0</sub> (95% CI) [SD]		WMD (95% CI)
		VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 Mircescu 2007	48 tygodni	26	19	T <sub>0</sub> 157 (33) Tk 121 (28)	T <sub>0</sub> 135 (24) Tk 144 (26)	<b>-36,00</b> <b>(-52,64;</b> <b>-19,36)</b> <b>[41,20]</b>	9,00 (-6,91; 24,91) [33,01]	<b>-45,00</b> <b>(-67,47;</b> <b>-22,53)</b>
Malvy 1999	od 3 do ok.37 miesięcy (średnio około 18 miesięcy)	25	25	T <sub>0</sub> 136 (31) Tk 111 (40)	T <sub>0</sub> 161 (54) Tk 207 (59)	<b>-25,00</b> <b>(-44,84;</b> <b>-5,16)</b> <b>[48,06]</b>	46,00 (14,65; 77,35) [75,95]	<b>-71,00</b> <b>(-106,23;</b> <b>-35,77)</b>
<b>Metaanaliza (Mircescu 2007; Malvy 1999)</b>								<b>-52,15</b> <b>(-70,63;</b>

								-33,67)
Feiten 2005	4 miesiące	12	12	T0 132 (27)	T0 132 (51)	-38,00 (-61,69; -14,31)	-10,00 (-46,33; 26,33)	-
				Tk 94 (32)	Tk 122 (39)	[37,29]	[57,18]	

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż poza próbą Feiten 2005 w dwóch pozostałych analizowanych próbach klinicznych (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007 oraz Malvy 1999) odnotowano wzrost średniego stężenia mocznika w surowicy względem baseline u pacjentów z grupy stosującej konwencjonalną dietę niskobiałkową LPD, natomiast w grupie pacjentów leczonych ketoanalogiem (Ketosteril) w połączeniu z dietą o znacznie zawężonej podaży białka do 0,3 g/kg mc/d obserwowano spadek stężenia tego parametru w danym okresie obserwacji. W próbie Feiten 2005 w obu grupach terapeutycznych odnotowano spadki ocenianych parametrów, lecz należy mieć na uwadze krótki okres obserwacji badania. **Średnie zmiany  $S_{Ur}$  dla okresu obserwacji około 12 - 18 miesięcy względem wartości wejściowych tego parametru wynoszą od -25 (95% CI: -44,84; -5,16) do -36 (95% CI: -52,64; -19,36) w grupie stosującej VLPD+KA i wykazują istotność statystyczną**, natomiast od 9 (95% CI: -6,91; 24,91) do 46 (95% CI: 14,65; 77,35) w grupie stosującej LPD.

W krótkim okresie obserwacji (4 miesiące) średnia zmiana względem wartości wejściowych dla stężenia mocznika wynosiła -38 (95% CI: -61,69; -14,31) w grupie VLPD+KA i wykazywała istotność statystyczną, natomiast w grupie LPD wynosiła -10 (95% CI: -46,33; 26,33) i nie była istotna statystycznie.

Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań **różnica średnich zmian (WMD) stężenia mocznika w surowicy ( $S_{Ur}$ )** w okresie około 12-18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi **-52,15 (95% CI: -70,63; -33,67)**. **Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ( $p < 0,0001$ ) na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA)**. Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran  $Q = 1,5165$  ( $df = 1$ )  $p = 0,2181$ . Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Ponadto można stwierdzić, iż uzyskany wynik jest istotny klinicznie.

Poniżej zestawiono szczegółowe dane z badania NCT02031224 dla [redacted] okresu obserwacji (oddzielnie z uwagi na przedstawione wyniki w postaci median).

Tabela 15. Mediany wraz z różnicą median zmian  $S_{Ur}$  dla okresu obserwacji: [redacted]

Badanie	N		Mediana $S_{Ur}$ (95% CI)[mg/dl]		Różnica median zmian $S_{Ur}$ (95% CI) w mg/dl
	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Na podstawie danych do badania NCT02031224 [redacted] widać, iż mediana stężenia mocznika w surowicy znacząco [redacted] w grupie VLPD+KA, natomiast [redacted] w grupie komparatora. Autorzy badania przedstawiają **obliczoną różnicę median zmian** dla tego parametru pomiędzy dwoma ramionami terapeutycznymi, która wynosi [redacted]

[redacted] Z uwagi, iż wyniki podane zostały jako mediany nie możliwe było uwzględnienie ich w metaanalizie statystycznej.

### 3.3.2.2. Zgony

Wnioskodawca podaje, iż ważnym klinicznie punktem końcowym z zakresu bezpieczeństwa stosowania interwencji jest zgon pacjenta w analizowanym okresie obserwacji. Poza badaniem Feiten 2005, w którym nie przedstawiono informacji odnośnie wystąpienia zgonów, w pozostałych próbach (NCT02031224, Malvy 1999) oceniono ten punkt końcowy. W próbie klinicznej NCT02031224 nie zaobserwowano zgonów podczas 48-tygodniowego (ok. 12 miesięcznego) [redacted]

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

#### Uwaga Agencji:

Wystąpienie sytuacji, gdzie następuje zgon pacjenta, bez wzięcia pod uwagę kontekstu zdarzenia w całym badaniu trudno analizować, jako punkt końcowy z zakresu bezpieczeństwa. Niewątpliwie jest to element,

który może świadczyć o mniejszym lub większym bezpieczeństwie ocenianej technologii, ale sytuacji zgonów z podejrzanym/ udowodnionym związkiem z po interwencją i warunków przeprowadzania badania, czego nie zaznaczono w publikacji.

W badaniu Malvy 1999 mamy do czynienia z grupą 50 pacjentów (25 osób w każdym ramieniu badania) z zaawansowanym uszkodzeniem nerek (eGFR <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Celem badania Malvy 1999 była odpowiedź, czy w zaawansowanej niewydolności nerek odmienne postępowanie dietetyczne (VLPD+KE vs. LPD) ma wpływ na długość „przeżycia” nerki. W każdym ramieniu badania odnotowano 2 zgony bez podania ich przyczyny oraz ew. związku ze stosowaną w danym ramieniu dietą/terapią. Nie jest jasne, czemu ma służyć obliczanie przez wnioskodawcę iloraz szans wystąpienia zgonu w badaniu Malvy 1999.

### 3.3.2.3. Zaburzenia metaboliczne

Wszystkie punkty końcowe dotyczące zaburzeń metabolicznych analizowano poprzez obliczenie średniej zmiany danego parametru względem wartości wyjściowej (dla T0) w analizowanym okresie obserwacji (Tk). Następnie obliczano średnią różnicę zmian danego parametru pomiędzy grupami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD na podstawie metaanalizy badań NCT02031224 (Mircescu 2007) i Malvy 1999 dla okresu obserwacji równego 12 - 18 miesięcy.

Z uwagi na rozbieżny, krótki okres obserwacji badania Feiten 2005, wyniki (najczęściej odbiegają od pozostałych i brak istotności statystycznej wyników) nie zostały zaprezentowane w AWA, są dostępne w analizie wnioskodawcy.

Z uwagi na odmienne przedstawienie danych w badaniu NCT02031224 dla dłuższego okresu obserwacji [redacted] wyniki przedstawione jako mediany analizowano oddzielnie.

#### 3.3.2.3.1. Stężenie wodorowęglanów w surowicy

Analizowanym na podstawie badań NCT02031224 (wyniki dla 12-miesięcznego i [redacted] okresu obserwacji) oraz Feiten 2005 punktem końcowym było stężenie wodorowęglanów w surowicy.

Tabela 16. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia wodorowęglanów w surowicy dla okresów obserwacji 12 miesięcy (Tk)

Badanie	Okres obserwacji	N		Średnie stężenie wodorowęglanów (SD) [mmol/l]		Średnia zmiana stężenia wodorowęglanów dla Tk-T0 (95% CI) [SD]		Różnica średnich zmian stężenia wodorowęglanów (95% CI)
		VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 Mircescu 2007	48 tyg.	26	19	T0 18,1 (1,5)	T0 18,3 (1,3)	<b>5,30</b> <b>(4,31;6,29)</b> <b>[2,45]</b>	-0,70 (1,74;0,34) [2,16]	<b>6,00 (4,62; 7,38)</b>
				Tk 23,4 (2,1)	Tk 17,6 (1,9)			

**Znamienną statystycznie średnią zmianę stężenia wodorowęglanów dla 48 tygodni (Mircescu 2007) względem baseline otrzymano jedynie dla grupy pacjentów stosujących VLPD+KA i wynosiła ona 5,3 (95% CI: 4,31; 6,29).**

Otrzymany wynik **różnicy średnich zmian** stężenia wodorowęglanów w surowicy pomiędzy analizowanymi grupami stosującymi VLPD+KA vs LPD dla 48-tygodniowego okresu obserwacji i leczenia wynosi **6 (95% CI: 4,62; 7,38). Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (VLPD+KA).**

Na podstawie danych do badania NCT02031224 z [redacted] autorzy analizy wnioskodawcy podali wyniki jako mediany i obliczyli różnice median zmian parametru dla okresu końcowego pomiędzy grupami terapeutycznymi.

Tabela 17. Mediany wraz z obliczonymi różnicami median zmian stężenia wodorowęglanów w surowicy dla okresu obserwacji [redacted] (Tk)

Badanie	N		Mediana stężenia wodorowęglanów (95% CI) [mEq/l]		Różnica median zmian dla Tk (95% CI)
	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

--	--	--	--	--	--

### 3.3.2.3.2. Stężenie wapnia (Ca) w surowicy

We wszystkich analizowanych badaniach (NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999) oceniano stężenie wapnia w surowicy. Pierwsze badanie podaje wyniki dla 12 i [redacted] okresu obserwacji, próba Malvy 1999 była przeprowadzona dla średniego czasu obserwacji równego 18 miesięcy (od 3 do 37 miesięcy), natomiast w badaniu Feiten 2005 punkt końcowy analizowano w okresie 4 miesięcy trwania leczenia. Wyniki dla [redacted] okresu obserwacji analizowano oddzielnie z uwagi na odmienny sposób ich prezentacji (w postaci median).

Tabela 18. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia wapnia w surowicy dla okresów obserwacji ok. 12 [redacted] oraz średnio 18 miesięcy (Tk)

Badanie	Okres leczenia	N		Średnie stężenie Ca (SD) [mg/dl]		Średnia zmiana stężenia Ca dla Tk-T0 (95% CI) [SD]		Różnica średnich zmian stężenia Ca w surowicy (95% CI)
		VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 Mircescu 2007	48 tyg.	26	19	T0 4,0 (0,6)	T0 4,1 (0,9)	<b>0,4 (0,05; 0,75) [0,87]</b>	-0,20 (-0,66;0,26) [0,95]	<b>0,60 (0,07; 1,14)</b>
				Tk 4,4 (0,7)	Tk 3,9 (0,5)			
Malvy 1999	3-37 m-cy (średnio 18)	25	25	T0 9,14(0,72)	T0 9,34 (0,72)	<b>0,56 (0,17; 0,95) [0,95]</b>	-0,32 (-0,71; 0,07) [0,94]	<b>0,88 (0,36; 1,40)</b>
				Tk 9,7 (0,68)	Tk 9,02 (0,68)			
<b>Metaanaliza (Mircescu 2007; Malvy 1999)</b>								<b>0,75 (0,37; 1,12)</b>

Na podstawie danych można stwierdzić, iż we wszystkich próbach klinicznych odnotowano wzrost stężenia wapnia w surowicy względem baseline u pacjentów leczonych ketoanalogiem (Ketosteril) w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,3 g/kg mc/d. Natomiast w grupie komparatora (LPD) odnotowywano brak zmian lub obniżenie stężenia wapnia względem wartości wejściowych.

**Znamienną statystycznie średnią zmianę stężenia wapnia** względem baseline w grupie pacjentów stosujących **VLPD+KA** (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007) otrzymano dla 12 miesięcy leczenia **0,4 (95% CI: 0,05; 0,75)** oraz dla średnio 18 miesięcy leczenia **0,56 (95% CI: 0,17; 0,95)**.

Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań (Mircescu 2007 i Malvy 1999) różnica średnich zmian stężenia wapnia w surowicy w okresie około 12-18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi **VLPD+KA vs LPD** wynosi **0,75 (95% CI: 0,37; 1,12)**. Uzyskany **wynik jest istotny statystycznie (p=0,0001) na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA)**. Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran Q = 0,529531 (df = 1) p = 0,4668. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

#### Uwaga analityka AOTMiT:

Zwrócić należy uwagę na stwierdzenie, iż metaanalizy podaje różnicę średnich zmian (WMD) stężenia wapnia w surowicy „w okresie około 12-18 miesięcy”. Jest to duże uproszczenie ze strony wnioskodawcy. Badanie Mircescu 2007 trwało 48 tyg., a nie 12 miesięcy. Nie znamy w zasadzie okresu obserwacji, dla jakiego podane są wyniki badania Malvy 1999 (wiemy tylko, że minimalny okres obserwacji to 3 miesiące).

### 3.3.2.3.3. Stężenie fosforu (P) w surowicy

We wszystkich włączonych badaniach (NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999) oceniano stężenie fosforu (fosforanu) w surowicy. Pierwsze badanie udostępnia wyniki dla 12 i [redacted] okresu leczenia i obserwacji, próba Malvy 1999 była przeprowadzona dla średniego czasu obserwacji równego 18 miesięcy (od 3 do 37 miesięcy), natomiast w badaniu Feiten 2005 punkt końcowy analizowano w okresie 4 miesięcy



trwania leczenia. Wyniki dla [ ] okresu obserwacji analizowano oddzielnie z uwagi na odmienny sposób ich prezentacji (w postaci median).

**Tabela 19. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia fosforu w surowicy dla okresów obserwacji ok. 12 miesięcy oraz średnio 18 miesięcy (Tk)**

Badanie	Okres leczenia	N		Średnie stężenie P (SD) [mg/dl]		Średnia zmiana stężenia P dla Tk-T0 (95% CI) [SD]		Różnica średnich zmian stężenia P (95% CI)*
		VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 Mircescu 2007	48 tyg.	26	19	T0 5,9 (2,1)	T0 5,7 (2,3)	<b>-1,40</b> <b>(-2,44;-0,36)</b> <b>[2,57]</b>	-1,40 (-2,44; - 0,36) <b>[2,57]</b>	-1,70 (-3,27; -0,13)
				Tk 4,5 (1,7)	Tk 6,0 (1,9)			
Malvy 1999	3-37 m-cy (średnio 18)	25	25	T0 4,65 (0,62)	T0 5,02 (1,08)	-0,35 (-0,79;0,09) <b>[1,07]</b>	0,55 (-0,34; 1,44) <b>[2,16]</b>	-0,90 (-1,85; 0,05)
				Tk 4,30 (0,93)	Tk 5,57 (2,01)			
<b>Metaanaliza</b>								<b>-1,11</b> <b>(-1,92; -0,30)</b>

**Znamienną statystycznie średnią zmianę stężenia fosforu względem baseline dla ok. 12 miesięcy otrzymano dla grupy pacjentów stosujących VLPD+KA i wynosiła ona -1,4 (95% CI: -2,44; -0,36).**

Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań (Mircescu 2007 i Malvy 1999) różnica średnich zmian stężenia fosforu w surowicy w okresie około 12-18 miesięcy (patrz Uwaga Agencji powyżej) pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi **-1,11 (95% CI: -1,92; -0,30)**. Uzyskany wynik jest **istotny statystycznie (p=0,0075) na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA)**. Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran Q = 0,716515 (df = 1) p = 0,3973. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

#### 3.3.2.3.4. Iloczyn stężeń wapnia i fosforu (Ca x P)

Jedynie w próbie klinicznej NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007 jednym z ocenianych punktów końcowych podczas 48-tygodniowego okresu obserwacji i leczenia był iloczyn stężeń wapnia i fosforu (Ca x P).

**Tabela 20. Średnie wartości iloczynu stężeń CaxP wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicą średnich zmian iloczynu stężeń CaxP podczas 48 tygodni leczenia (Tk)**

Badanie	Okres leczenia	N		Średni iloczyn stężeń Ca x P (SD) [mg2/dl2]		Średnia zmiana iloczynu stężeń CaxP dla Tk-T0 (95% CI) [SD]		Różnica średnich zmian iloczynu stężeń CaxP (95% CI)
		VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 Mircescu 2007	48 tyg.	26	19	T0 47,2 (4,3)	T0 46,7 (4,4)	<b>-7,60</b> <b>(-9,64; -5,56)</b> <b>[5,05]</b>	0,10 (-2,83; 3,03) <b>[6,08]</b>	<b>-7,70</b> <b>(-10,96; -4,44)</b>
				Tk 39,6 (3,1)	Tk 46,8 (4,8)			

**Znamienną statystycznie średnią zmianę iloczynu stężeń Ca x P dla 48 tygodni względem baseline otrzymano jedynie dla grupy pacjentów stosujących VLPD+KA (Mircescu 2007) i wynosiła ona -7,6 (95% CI: -9,64; -5,56).**

Otrzymana różnica średnich zmian iloczynu stężeń Ca x P pomiędzy analizowanymi grupami stosującymi VLPD+KA vs LPD dla 48-tygodniowego okresu obserwacji i leczenia wynosi **-7,7 (95% CI: -10,96; -4,44)**. **Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (VLPD+KA).**

#### 3.3.2.3.5. Fosfataza zasadowa

W eksperymentach Mircescu 2007 oraz Malvy 1999 autorzy oceniali aktywność fosfatazy zasadowej w okresie obserwacji 48 tygodni oraz od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy). Wartości parametru w badaniu Malvy 1999 podano jedynie na zakończeniu badania, w związku z czym na podstawie dostępnych danych obliczono różnice średnich końcowych dla tego punktu końcowego. Natomiast na podstawie danych

z badania Mircescu 2007 obliczono średnie zmiany parametru względem baseline i różnicę średnich zmian pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w okresie obserwacji równym 48 tygodni.

**Tabela 21. Średnie wartości wraz z obliczoną średnią zmianą względem T0 oraz różnicą średnich zmian/końcowych aktywności fosfatazy zasadowej podczas ok. 12 i średnio 18 miesięcy okresu obserwacji (Tk)**

Badanie	Okres leczenia	N		Średnia fosfataza zasadowa (SD) [j/l]		Średnia zmiana fosfatazy zasadowej dla Tk-T0 (95% CI) [SD]		WMD (95% CI)
		VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 Mircescu 2007	48 tyg.	26	19	T0 146,6 (17,8)	T0 155,2 (28,6)	4,50 (-6,41; 15,41) [27,01]	4,50 (-14,50; 23,50) [39,42]	0,00 (-19,39; 19,39)
				Tk 151,1 (22,1)	Tk 159,7 (31,1)			
Malvy	3-37 m-cy (średnio 18)	25	25	T0 <b>bd</b>	T0 <b>bd</b>	-	-	<b>-17,08 (-30,97; -3,19)<sup>^</sup></b>
				Tk 61,42 (22,93)	Tk 78,50 (27,00)			

<sup>^</sup>różnica średnich **końcowych** parametru

Na podstawie powyższych danych, można stwierdzić, iż wyższe wartości średniej fosfatazy zasadowej po zakończeniu badania obserwuje się w grupie pacjentów stosujących dietę niskobiałkową (LPD) w porównaniu z grupą VLPD+KA. Warto dodać, iż wartości parametru w badaniu Malvy 1999 są w granicach normy (20-70 j/l), natomiast w eksperymencie Mircescu 2007 są one wyraźnie wyższe. W związku z tymi różnicami postanowiono wykonać osobną analizę wyników.

Nie wykazano różnicy średnich zmian fosfatazy zasadowej w okresie 48 tygodni pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD, wyniosła ona 0 (95% CI: -19,39; 19,39). Obliczona **różnica średnich końcowych** fosfatazy zasadowej w okresie średnio 18 miesięcy wyniosła **-17,08 (95% CI: -30,97; -3,19)** i **wykazała istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA)**.

### 3.3.2.4. Wskaźniki antropometryczne

Oceniając wskaźniki antropometryczne analizowano punkty końcowe podając parametry zwykle dla badania na wejściu (baseline, T0) oraz na końcu badania (Tk): po 4 miesiącach (Feiten 2005), po 12 i [redacted] (NCT02031224) oraz po średnio 18 miesiącach (od 3 do 37 miesięcy w badaniu Malvy 1999). Na podstawie dostępnych danych wnioskodawca obliczał średnią zmianę danego parametru względem baseline, a następnie różnicę średnich zmian dla punktu końcowego w danym okresie obserwacji pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA (ketodieta) vs LPD (konwencjonalna dieta niskobiałkowa).

Dla okresów obserwacji 12 miesięcy i średnio 18 miesięcy wykonano metaanalizy wyników badań, natomiast dla krótkiego okresu obserwacji (4 miesiące) ocenę powyższych punktów końcowych przeprowadzono oddzielnie (wyniki dostępne w analizie wnioskodawcy), z uwagi na niewystarczający w opinii eksperta medycznego okres obserwacji do oceny składu ciała pacjenta z PChN. Również wyniki dla [redacted] okresu obserwacji (NCT02031224) z uwagi na odmienny sposób przedstawienia danych (w postaci median), analizowano oddzielnie.

#### 3.3.2.4.1. BMI

**Tabela 22. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) BMI dla okresu obserwacji ok. 12 miesięcy (48 tyg.) (Tk)**

Badanie	Okres leczenia	N		Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		Średnia zmiana BMI dla Tk-T0 (95% CI) [SD]		WMD (95% CI)
		VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 Mircescu 2007	48 tyg.	26	19	T0 23,9 (3,1)	T0 23,2 (4,4)	-0,10 (-1,61; 1,41) [3,74]	0,20 (-2,60; 3,00) [5,81]	-0,30 (-3,09; 2,49)
				Tk 23,8 (2,4)	Tk 23,4 (4,4)			

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż średnie zmiany BMI nie wykazały istotności statystycznej względem baseline.

## 3.3.2.4.2. Masa ciała

Jedynie w eksperymencie Malvy 1999 autorzy oceniają średnią masę ciała w okresie obserwacji od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy). Wynik ten nie jest istotny statystycznie.

**Tabela 23. Średnie wartości masy ciała wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicą średnich zmian masy ciała oraz różnica średnich zmian pomiędzy ocenianymi ramionami terapeutycznymi**

Badanie	Okres leczenia	N		Średnia masa ciała (SD) [kg]		Średnia zmiana masy ciała dla Tk-T0 (95% CI) [SD]		Różnica średnich zmian masy ciała (95% CI)
		VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
Malvy 1999	3-37 m-cy (średnio 18)	25	25	T0 60,3 (10,7)	T0 61,7 (10,1)	-2,60 (-8,50;3,30) [14,29]	0,10 (-5,36;5,56) [13,23]	-2,70 (-10,33;4,93)
				Tk 57,7 (10,6)	Tk 61,8 (9,6)			

## 3.3.2.4.3. TSF (grubość fałdu skórno nad mięśniem trójgłowym ramienia)

Grubość fałdu skórno nad mięśniem trójgłowym ramienia (TSF, ang. triceps skinfold thickness) oceniano w dwóch z włączonych do analizy badań (NCT02031224 oraz Feiten 2005) w trzech okresach obserwacji: ok. 12 i [redacted] (NCT02031224) oraz 4-miesięcznym (Feiten 2005).

**Tabela 24. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) TSF dla okresu obserwacji ok. 12 miesięcy (48 tyg.)**

Badanie	Okres leczenia	N		Średnie TSF (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		Średnia zmiana % TSF (95% CI) [SD]		WMD (95% CI)
		VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 Mircescu 2007	48 tyg.	26	19	T0 19,9 (3,3)	T0 19,8 (3,7)	0,20 (-1,51; 1,91) [4,23]	0,10 (-2,73;2,93) [5,87]	0,10 (-2,85; 3,0,5)
				Tk 20,1 (3,0)	Tk 19,3 (4,6)			

Obliczone na podstawie dostępnych danych zamieszczonych w powyższej tabeli średnie zmiany TSF względem wartości wejściowych nie wykazały istotności statystycznych.

**Tabela 25. Mediany wraz z różnicą median zmian TSF dla okresu obserwacji [redacted] (Tk)**

Badanie	N		Mediana TSF (95% CI) [cm]		Różnica median zmian dla Tk (95% CI)
	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Obliczona przez autorów badania różnica median zmian TSF pomiędzy analizowanymi grupami dla [redacted] okresu obserwacji nie wykazuje znamienności statystycznej.

## 3.3.2.4.4. MAMC (obwód środkowej części ramienia)

W badaniach NCT02031224 oraz Feiten 2005 analizowano obwód środkowej części ramienia (w trzech okresach obserwacji: 12 i [redacted] (NCT02031224) oraz 4-miesięcznym (Feiten 2005).

**Tabela 26. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) MAMC dla okresu obserwacji: ok. 12 miesięcy (48 tyg.) (Tk)**

Badanie	Okres leczenia	N		Średnie MAMC (SD) [cm]		Średnia zmiana MAMC dla Tk-T0 (95% CI) [SD]		Różnica średnich zmian MAMC dla Tk-T0 (95% CI)
		VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 Mircescu 2007	48 tyg.	26	19	T0 23,2 (2,7)	T0 23,1 (2,5)	-0,10 (-1,51; 1,31) [3,49]	0,10 (-2,38; 2,58) [5,15]	-0,20 (-2,72; 2,32)
				T0 22,9 (3,8)	T0 23,0 (4,0)			

Obliczona różnica średnich zmian MAMC względem baseline pomiędzy analizowanymi grupami nie jest istotna statystycznie.

Tabela 27. Mediany wraz z różnicą median zmian MAMC dla okresu obserwacji [redacted] (Tk)

Badanie	N		Mediana TSF (95% CI) [cm]		Różnica median zmian dla Tk (95% CI)
	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	

Obliczona na podstawie wyników analizowanego badania różnica średnich zmian procentowego MAMC pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi nie jest istotna statystycznie.

### 3.3.2.4.5. Masa tkanki tłuszczowej

Jedynie w dwóch włączonych badaniach (Feiten 2005; Malvy 1999) oceniano masę tkanki tłuszczowej.

Tabela 28. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicą średnich zmian masy tkanki tłuszczowej dla okresu obserwacji średnio 18 miesięcy (Tk)

Badanie	Okres leczenia	N		Średnia masa tkanki tłuszczowej (SD) [kg]		Średnia zmiana masy tkanki tłuszczowej dla Tk-T0 (95% CI) [SD]		Różnica średnich zmian masy tkanki tłuszczowej (95% CI)
		VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
Malvy 1999	3-37 m-cy (średnio 18)	25	25	T0 22,9 (6,7) Tk 21,9 (7,1)	T0 10,9 (8,8) Tk 17,4 (6,7)	-1,00 (-4,83; 2,83) [9,28]	<b>6,5 (2,16; 10,84) [10,51]</b>	<b>-7,5 (-13,0; -2,0)</b>

W badaniu Malvy 1999 obliczone **średnie zmiany** parametru względem baseline u pacjentów leczonych **dieta niskobiałkowa (LPD) wykazały znamienność statystyczną 6,5 (95% CI: 2,16; 10,84)**. Różnica średnich zmian masy tkanki tłuszczowej pomiędzy grupami VLPD+KA vs LPD wykazała **znamienność statystyczną na korzyść grupy komparatora (LPD) i wyniosła -7,5 (95% CI: -13,0; -2,0)**.

### 3.3.2.4.6. Beztłuszczowa masa ciała

Beztłuszczową masę ciała oceniano w badaniach Feiten 2005 oraz Malvy 1999.

Na podstawie obliczonych średnich zmian beztłuszczowej masy ciała względem baseline jak i różnicy średnich zmian tego parametru pomiędzy grupami terapeutycznymi nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla dwóch okresów obserwacji: 4 miesiące oraz średnio 18 miesięcy.

### 3.3.2.5. Wskaźniki biochemiczne

Analizę punktów końcowych tych parametrów ciągłych przeprowadzono poprzez obliczenie średnich zmian z wartości średnich danych parametrów dla okresów na początku (T0) i na końcu badania (Tk), a następnie poprzez obliczenie różnicy średnich zmian pomiędzy ocenianymi ramionami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD.

#### 3.3.2.5.1. Stężenie albumin w surowicy

We wszystkich włączonych do analizy głównej próbach klinicznych oceniano stężenie albumin w surowicy dla okresów obserwacji: 12 i [redacted] (NCT02031224), średnio 18 miesięcy (od 3 do 37 miesięcy w badaniu Malvy 1999) oraz 4 miesiące (Feiten 2005). Wyniki poddano metaanalizie dla badań prowadzonych z okresem obserwacji od 12 do średnio 18 miesięcy, z wyjątkiem wyników dla [redacted] okresu obserwacji (inny sposób przedstawienia wyników – w postaci median).

Tabela 29. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia albumin dla okresów obserwacji ok. 12 miesięcy, średnio 18 miesięcy (Tk) oraz metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia albumin w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy

Badanie	Okres leczenia	N		Średnie stężenie albumin (SD) [g/dl]		Średnia zmiana stężenia albumin dla Tk-T0 (95% CI) [SD]		WMD (95% CI)
		VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 Mircescu 2007	48 tyg.	26	19	T0 3,9 (0,3)	T0 4,1 (0,4)	<b>0,30</b> <b>(0,04; 0,56)</b> <b>[0,64]</b>	-0,10 (-0,39; 0,19) [0,60]	0,40 (0,03; 0,77)
				Tk 4,2 (0,6)	Tk 4,0 (0,5)			
Malvy 1999	3-37 m-cy (średnio 18)	25	25	T0 4,20 (0,54)	T0 4,26 (0,36)	0,17 (-0,09; 0,43) [0,63]	-0,11 (-0,30; 0,08) [0,46]	0,28 (-0,03; 0,59)
				Tk 4,37 (0,38)	Tk 4,15 (0,34)			
<b>Metaanaliza</b>								<b>0,33</b> <b>(0,10; 0,56)</b>

Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań **różnica średnich zmian stężenia albumin w surowicy** w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi **0,33 (95% CI: 0,10; 0,56)**. Wynik wykazuje istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (**p=0,0059**). Jednak należy zauważyć, iż obserwowane zmiany tego parametru nie mają znaczenia klinicznego i mieszczą się w granicach normy. Na podstawie testu na heterogeniczność: Cochran Q = 0,243897 (df = 1) p = 0,6214, nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Tabela 30. Mediany wraz z różnicą median zmian stężenia albumin w surowicy dla okresu obserwacji [redacted] (Tk)

Badanie	N		Mediana stężenia albumin w surowicy (95% CI) [g/dl]		Różnica median zmian stężenia albumin dla Tk (95% CI)
	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Obliczona przez autorów badania różnica median zmian stężenia albumin w surowicy nie wykazała znamienności statystycznej między analizowanymi grupami VLPD+KA vs LPD.

### 3.3.2.5.2. Stężenie cholesterolu w surowicy

We wszystkich włączonych do analizy głównej eksperymentach oceniano stężenie cholesterolu w surowicy dla okresów obserwacji: 12 i [redacted] (NCT02031224), średnio 18 miesięcy (od 3 do 37 miesięcy w badaniu Malvy 1999) oraz 4 miesięcy (Feiten 2005). Wyniki poddano metaanalizie dla badań prowadzonych z okresem obserwacji od 12 do średnio 18 miesięcy, z wyjątkiem wyników dla [redacted] okresu obserwacji (inny sposób przedstawienia wyników – w postaci median).

Tabela 31. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia cholesterolu dla okresów obserwacji: ok. 12 miesięcy, średnio 18 miesięcy oraz 4 miesiące (Tk) oraz metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia cholesterolu w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy

Badanie	Okres leczenia	N		Średnie stężenie wapnia (SD) [mg/dl]		Średnia zmiana stężenia wapnia dla Tk-T0 (95% CI) [SD]		WMD (95% CI)
		VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 Mircescu 2007	48 tyg.	26	19	T0 205,3 (41,6)	T0 212,4 (23,1)	-8,20 (-28,75; 12,35) [50,88]	-5,90 (-23,43; 11,63) [36,37]	-2,30 (-29,14; 24,54)
				Tk 197,1 (33,6)	Tk 206,5 (31,4)			
Malvy 1999	3-37 m-cy (średnio 18)	25	25	T0 240,50 (23,59)	T0 230,06 (57,22)	-11,60 (-36,57; 13,37) [60,49]	-10,83 (-38,16; 16,50) [66,21]	-0,77 (-35,92; 34,38)
				Tk 228,90 (59,16)	Tk 219,23 (39,82)			
<b>Metaanaliza</b>								<b>-1,77</b> <b>(-22,41; 18,87)</b>

W badaniach NCT02031224 i Malvy 1999 zaobserwowano spadek stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy względem wartości wejściowych, nieco większy w grupie stosującej ketodietę po ok. 12 i średnio 18 miesiącach leczenia.

Obliczona w wyniku metaanalizy trzech badań różnica średnich zmian stężenia cholesterolu w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy obserwacji i leczenia pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi -1,77 (95% CI: -22,41; 18,87). Wynik nie wykazuje istotności statystycznej ( $p=0,8663$ ). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran  $Q = 0,004769$  ( $df = 1$ )  $p = 0,9449$ . Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Tabela 32. Mediany wraz z różnicą median zmian stężenia cholesterolu w surowicy dla okresu obserwacji [redacted] (Tk)

Badanie	N		Mediana stężenia cholesterolu w surowicy (95% CI) [g/dl]		Różnica median zmian stężenia cholesterolu dla Tk (95% CI)
	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	

Obliczona przez autorów badania różnica median zmian stężenia cholesterolu w surowicy nie wykazała znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi.

### 3.3.2.5.3. Stężenie triglicerydów

Jedynie w badaniach Feiten 2005 (okres obserwacji i leczenia 4 miesiące) oraz Malvy 1999 (od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy)) analizowano taki punkt końcowy, jak stężenie triglicerydów w surowicy.

W obu analizowanych próbach klinicznych odnotowano wzrost średniego stężenia triglicerydów w surowicy względem baseline u wszystkich pacjentów, natomiast jedynie u pacjentów leczonych ketoanalogiem (Ketosteril) w połączeniu z dietą VLPD w okresie obserwacji i leczenia średnio 18 miesięcy obliczona średnia zmiana parametru wykazała znamienność statystyczną i wyniosła 51 (95% CI: 8,04; 93,96). Jednak obliczone różnice średnich zmian parametru pomiędzy grupami terapeutycznymi nie wykazały znamienności statystycznych zarówno dla krótkiego jak i dłuższego okresu leczenia i obserwacji.

### 3.3.2.5.4. Stężenie RBP (białka wiążącego retinol)

Jedynie autorzy badania Malvy 1999 przedstawili dane odnośnie stężenia białka wiążącego retinol (RBP, ang. retinol binding protein) dla okresu obserwacji od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy).

Średni spadek stężenia RBP względem baseline był istotny statystycznie w grupie analizowanej interwencji (VLPD+KA) i wyniósł -0,8 (95% CI: -1,05; -0,55). Obliczona różnica średnich zmian tego parametru pomiędzy grupami VLPD+KA vs LPD dla okresu leczenia wynoszącego średnio 18 miesięcy wyniosła -1,00 (95% CI: -1,34; -0,66) i wykazała istotność statystyczną na korzyść komparatora (LPD). Jednak należy zauważyć iż w obu grupach nie osiągnięto normy analizowanego parametru, która wynosi od 3 do 6 mg/dl.

### 3.3.2.6. Prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA)

W badaniu NCT02031224 podano wyniki dotyczące oceny stanu odżywienia pacjentów według subiektywnej globalnej skali oceny (SGA, ang. subjective global assessment). Punkt końcowy będący parametrem z zakresu bezpieczeństwa ocenianej interwencji analizowano jako liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA) w okresie obserwacji 12 i [redacted]

Tabela 33. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA) dla 12 i [redacted] obserwacji

Badanie	Okres leczenia	N/n (%)		OR (95% CI)
		VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
NCT02031224 Mircescu 2007	48 tyg. (ok. 12 m-cy)	26/ 23 (87%)	19/ 17 (90%)	<b>0,90 (0,07; 8,83)</b>

### 3.3.2.7. Compliance – oceny stopnia dyscypliny terapeutycznej: pacjenci stosujący się do zalecanej diety, spożycie białka i podaż energii

W celu uzyskania skuteczności analizowanej interwencji bezwzględnie obowiązkowe jest stosowanie się do zaleceń dietetycznych, co również było uwzględnione w kryteriach włączenia do badań. Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej (compliance) została przedstawiona we wszystkich badaniach na podstawie dobowego spożycia białka (z wydalania azotu mocznikowego lub UNA (ang. urea nitrogen appearance) przy użyciu wzoru Maroni'ego) oraz energii w próbach NCT02031224 oraz Feiten 2005. W badaniu NCT02031224 i Malvy 1999 dodatkowo oceniono compliance, na podstawie liczby pacjentów nie stosujących się do zalecanej diety.

Okres obserwacji i leczenia w badaniu NCT02031224 wynosił 12 i [redacted], natomiast w badaniu Feiten 2005 - 4 miesiące. Pacjenci uczestniczący w próbie klinicznej Malvy 1999 byli monitorowani przez okres od 3 do 37 miesięcy (średni okres obserwacji wynosił około 18 miesięcy).

#### 3.3.2.7.1. Pacjenci stosujący się do zalecanej diety

Jedynie w próbie klinicznej Malvy 1999 przedstawiono liczby pacjentów, którzy nie stosowali się do zalecanej diety. W eksperymencie tym 6 pacjentów odmówiło stosowania się do VLPD+KA, a 2 pacjentów odmówiło diety LPD. Na podstawie tych danych przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, którzy przestrzegali dyscypliny terapeutycznej w okresie trwania badania (do około 37 miesięcy).

Tabela 34. Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy stosowali się do zalecanej diety w okresie do 37 miesięcy

Badanie	VLPD+KA		LPD		OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Malvy 1999	25	19 (76)	25	23 (92)	0,28 (0,03; 1,82)

Otrzymany iloraz szans przestrzegania compliance przez pacjentów w badaniu Malvy 1999 wynosi OR=0,28 (95% CI: 0,03; 1,82) i nie wykazuje istotności statystycznej.

#### 3.3.2.7.2. Spożycie białka

Spożycie białka (protein intake) podane w g/kg mc/dobę oceniano dla okresu obserwacji i leczenia równego 12 i [redacted] w badaniu NCT02031224, natomiast dla 4 miesięcy leczenia w badaniu Feiten 2005. W publikacji Malvy 1999 autorzy przedstawili ocenę spożycia białka poprzez obecność azotu mocznikowego w g/dobę. Wyniki wszystkich badań przedstawiono osobno, z uwagi na krótki okres obserwacji, różnice w sposobie przedstawienia danych (średnie lub mediany) oraz różnice w definicji analizowanego punktu końcowego.

Tabela 35. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) spożycia białka dla okresów obserwacji: ok. 12 miesięcy (48 tyg.) i średnio 18 miesięcy (Tk)

Badanie	Okres leczenia	N		Średnie spożycie białka (SD) [g/kg mc/d]		Średnia zmiana spożycia białka dla Tk-T0 (95% CI) [SD]		Różnica średnich zmian spożycia białka (95% CI)
		VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 Mircescu 2007	48 tyg.	26	19	T0 0,31 (0,09)	T0 0,32 (0,07)	0,01 (-0,03; 0,05) [0,10]	-0,03 (-0,09; 0,03) [0,12]	0,04 (-0,02; 0,10)
				Tk 0,62 (0,1)	Tk 0,59 (0,08)			
Malvy 1999	3-37 m-cy (średnio 18)	25	25	T0 59,1 (14,4)^	T0 59,6 (19,3)^	<b>-21,50</b> <b>(-29,54; -13,46)</b>	-6,93 (-16,01; 2,15) [22,00]	<b>-14,57</b> <b>(-26,09; -3,05)</b>
				Tk 37,6 (14,6)^	Tk 52,67 (12,8)^			

						[19,48]	
--	--	--	--	--	--	---------	--

^dane podane w g/d

Z danych wynika, iż jedynie w badaniu Malvy 1999 **odnotowano istotny statystycznie spadek spożycia białka** względem baseline **w grupie leczonej ketoanalogiem** (Ketosteril) w połączeniu z dietą o znacznie ograniczonej podaży białka do 0,3 g/kg mc/d. Średnia zmiana spożycia białka względem baseline wynosi - **21,5 (95% CI: - 29,54; -13,46)** w średnio 18-miesięcznym okresie leczenia i obserwacji.

Na podstawie wyników analizowanych w badaniu NCT02031224 wykazano w obu grupach terapeutycznych, iż spożycie białka było zgodne z zalecanym i utrzymywało się na podobnym poziomie przez 12 miesięcy leczenia. Różnica średnich zmian dla tego parametru wyniosła 0,04 (95% CI: -0,02; 0,10) i nie wykazała znamienności statystycznej. W próbie Malvy 1999 różnica średnich zmian wyniosła -14,57 (95% CI: - 26,09; -3,05), co wskazywało na stosowanie się do zalecanej diety.

### 3.3.2.7.3. Podaż energii

Podaż energii (energy intake) podane w kcal/kg mc/dobę oceniano dla okresu obserwacji i leczenia równego 12 i [redacted] w badaniu NCT02031224 oraz w badaniu Feiten 2005 dla 4 miesięcy leczenia. W publikacji badania Malvy 1999 autorzy nie przedstawili oceny podaży energii. Wyniki badań analizowano osobno, z uwagi na różnice w okresach obserwacji.

**Tabela 36. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) podaży energii dla okresu obserwacji ok. 12 (48 tyg.)**

Badanie	Okres leczenia	N		Średnia podaż energii (SD) [kcal/kg/d]		Średnia zmiana podaży energii dla Tk-T0 (95% CI) [SD]		Różnica średnich zmian podaży energii (95% CI)
		VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
NCT02031224 Mircescu 2007	48 tyg.	26	19	T0 31,2 (2,3) Tk 32,3 (2,1)	T0 31,8 (2,1) Tk 31,0 (1,9)	0,60 (-0,60; 1,80) [2,97]	<b>-1,30</b> <b>(-2,57; -0,03)</b> <b>[2,63]</b>	<b>1,9</b> <b>(0,22; 3,58)</b>

Jedynie w badaniu Mircescu 2007 w grupie LPD otrzymano istotną statystycznie średnią zmianę podaży energii względem wartości wejściowej, która wyniosła -1,3 (95% CI: -2,57; -0,03).

Obliczona różnica średnich zmian w badaniu NCT02031224 pomiędzy grupami wynosi 1,9 (95% CI: 0,22; 3,58) i choć wykazuje znamienność statystyczną, różnica ta nie jest istotna klinicznie.

### 3.3.2.8. Utrata pacjentów z badania

W próbach klinicznych NCT02031224 oraz Malvy 1999 oceniano punkt końcowy dotyczący utraty pacjentów z badania w analizowanym okresie obserwacji od 48 tygodni (12 miesięcy) do średnio 18 miesięcy (3-37 miesięcy). W ocenianym badaniu Feiten 2005 autorzy nie zawarli informacji odnośnie utraty pacjentów z badania, choć przy przedstawieniu wyników dla niektórych parametrów podają zredukowaną liczbę osób, u których dokonano oceny (n=11 lub n=10 w każdej z grup).

**Tabela 37. Liczby oraz odsetki pacjentów, których utracono z badania w okresie obserwacji od 12 do średnio 18 miesięcy oraz metaanaliza łącznej liczby pacjentów, których utracono z badania w okresie od 15 do średnio 18 miesięcy**

Badanie	Okres leczenia	VLPD+KA		LPD		OR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
NCT02031224 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Malvy 1999	3-37 m-cy (średnio 18)	25	8 (32*)	25	4 (16*)	2,47 (0,54, 12,98)
<b>Metaanaliza</b>						[redacted]
NCT02031224 Mircescu 2007	Ok. 12 m-cy (48 tyg.)	27	1 (4*)	26	7 (27*)	<b>0,10 (0,002, 0,96)</b>



W badaniu NCT02031224

W próbie NCT02031224 w 12-miesięcznym okresie obserwacji (Mircescu 2007) wszyscy pacjenci, którzy zostali utraceni z badania przerwali leczenie z powodu rozpoczęcia RRT. Obliczony iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego wynosi więc 0,10 (95% CI: 0,002; 0,96) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA).

W eksperymencie Malvy 1999 w grupie VLPD+KA 6 pacjentów odmówiło przyjmowania diety, a 2 pacjentów zmarło, natomiast w grupie LPD 2 pacjentów odmówiło stosowania się do diety, a 2 kolejnych pacjentów zmarło w analizowanym okresie obserwacji.

Obliczony w wyniku metaanalizy dwóch badań iloraz szans utraty pacjentów z badania w okresie

### 3.3.2.9. Działania niepożądane

W badaniu NCT02031224 monitorowano bezpieczeństwo zastosowanej interwencji poprzez wystąpienie działań niepożądanych. W analizowanym okresie obserwacji równym nie wystąpiły żadne działania niepożądane.

### 3.3.3. Wyniki analizy skuteczności i analizy bezpieczeństwa dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w V stadium

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno jednoosobowe pierwotne badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A) typu open-label: Jungers 1987. W badaniu bezpośrednio oceniono efektywność kliniczną preparatu Ketosteril stosowanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,4 g/kg mc/d (VLPD+KA) w porównaniu z konwencjonalną dietą niskobiałkową z podażą białka 0,6 g/kg mc/d (LPD) u pacjentów dorosłych w V stadium PChN w okresie przeddializacyjnym.

Ocenianą interwencję (VLPD+KA) stanowił preparat Ketosteril (podawany doustnie w dawce 1 tabletki/6 kg masy ciała/dobę) stosowany w połączeniu z dietą o ograniczonej podaży białka (0,4 g/kg mc/d), a komparatorem (LPD) była dieta niskobiałkowa (0,6 g/kg mc/d).

Do analizy włączono 10 pacjentów po stronie VLPD+KA oraz 9 w ramieniu LPD. Okres leczenia i obserwacji wynosił od 4 do 18 miesięcy.

Przeprowadzona analiza dla okresu obserwacji (od 4 do 18 miesięcy) wykazała porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo diety ze znacznie ograniczoną podażą białka (do 0,4 g/kg mc/d) uzupełnianą ketoanalogami (preparat Ketosteril) w odniesieniu do diety niskobiałkowej (0,6 g/kg mc/d) w leczeniu pacjentów z PChN w stadium V w okresie przeddializacyjnym.

Analiza progresji PChN wykazała, że terapia ketodietą z zastosowaniem preparatu Ketosteril u pacjentów z PChN w stadium V ma klinicznie istotny wpływ na wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializy w porównaniu z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową (LPD). Różnica średnich zmian czasu „przeżycia” nerki wyniosła 4,7 miesiąca (95% CI: 0,3; 9,1).

Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w ocenie potrzeby rozpoczęcia RRT, klirensu kreatyniny, stężenia kreatyniny w surowicy, stężenia mocznika w surowicy oraz zgonu.

Porównanie diety ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,4 g/kg mc/d) uzupełnianą ketoanalogami (preparat Ketosteril) z dietą niskobiałkową o podażą białka 0,6 g/kg mc/d (LPD) nie wykazało różnic istotnych statystycznie w ocenie: zaburzeń metabolicznych (stężenia wodorowęglanów w surowicy, stężenia wapnia w surowicy, stężenia fosforu w surowicy, iloczynu stężeń Ca x P oraz stężenia potasu w surowicy), wskaźników antropometrycznych (masy ciała i AMC), wskaźników biochemicznych (stężenia albumin w surowicy, stężenia transferyny w surowicy, stężenia cholesterolu w surowicy, stężenia triglicerydów), jak i w

ocenie *compliance* na podstawie spożycia białka, utraty pacjentów z badania oraz ocenie działań niepożądanych.

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Wnioskodawca deklaruje, że przeprowadzono rozszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka związanego ze stosowaniem preparatu Ketosteril w analizowanym wskazaniu i zastosowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

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

Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w przeglądzie wnioskodawcy jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa produktu Ketosteril przedstawioną w ChPL. Zamieszczono tam informację, iż jedynym działaniem niepożądanym, jakie może się rozwinąć w trakcie stosowania tego preparatu jest hiperkalcemia (zaburzenia metabolizmu i odżywiania), której częstość występowania oceniono na bardzo rzadką (<1/10000). Zaleca się, by w przypadku wystąpienia ww. działania niepożądanego zmniejszyć dawkę witaminy D. Gdy hiperkalcemia utrzymuje się, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Ketosteril oraz wszystkich innych źródeł wapnia.

W analizie klinicznej wnioskodawca stwierdza, że preparat Ketosteril stosowany jest wraz z dietą o bardzo niskiej zawartości białka. Zastosowanie diet niskobiałkowych lub bardzo niskobiałkowych (o zawartości białka 0,3 g/kg mc/d.) może wiązać się z ryzykiem pojawienia się niedożywienia białkowo-kalorycznego, które notuje się u 25-40% pacjentów z PChN leczonych zachowawczo. Na podstawie wytycznych European Best Practice Guidelines (EBPG) oraz The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI Guidelines 2000) sformułowano zalecenia dotyczące oceny stanu odżywienia oraz postępowania w przypadku niedożywienia. Ocena stanu odżywienia obejmuje:

- wywiad żywieniowy (zalecaną metodą jest 3-dniowy kalendarz dietetyczny, możliwe jest również zbieranie 24-godzinny wywiadu)
- 7-punktową Subiektywną Ocenę Stanu Odżywienia (SGA, Subjective Global Assessment)
- badania antropometryczne (masa ciała, wskaźnik masy ciała - BMI, obwód ramienia, grubość fałdu skórno lub skład ciała mierzony metodą bioimpedancji);
- znormalizowany wskaźnik katabolizmu białek (nPNA, normalized Protein Nitrogen Appearance)
- stężenie albuminy i prealbuminy w surowicy
- stężenie cholesterolu w surowicy
- stężenie białka C reaktywnego (CRP, C reactive protein) w surowicy.

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania publikacji odnaleziono 5 badań (Aparicio 2000, Meisinger 1987, Baillet 2001, Kampf 1980, Prakash 2004) analizujące bezpieczeństwo stosowania preparatu Ketosteril stosowanego wraz z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV i V (GFR<30 ml/min). Nie spełniały one kryteriów włączenia do analizy głównej, jednakże zostały ujęte w dodatkowej analizie bezpieczeństwa ze względu na istotne informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Wyniki wskazują, iż oceniana interwencja jest dobrze tolerowana. Nie odnotowano przypadków hiperkalcemii czy niedożywienia związanego z dietą o bardzo niskiej zawartości białka.

Wnioskodawca dodatkową analizę bezpieczeństwa preparatu Ketosteril przeprowadził również w oparciu o Okresowy Raport o Bezpieczeństwie - 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%.

#### **Uwaga Agencji:**

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku refundacyjnego są to informacje aktualne w odniesieniu do obowiązujących wymagań formalnych. Faktem oczywistym jest jednak potrzeba aktualizacji danych na dzień wykonywania analizy weryfikacyjnej. RSI (ang. Reference Safety Information) jest dokumentem wewnętrznym podmiotu odpowiedzialnego, który to stanowi dokumenty wewnętrzną firmy, chronioną tajemnicą przedsiębiorstwa i Agencja nie ma do niego dostępu. Tym samym nie może odnieść się do aktualności zawartych tam informacji.

### 3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące efektywności klinicznej ketoanalogów

Celem analizy wrażliwości przeprowadzonej w przeglądzie wnioskodawcy było dodatkowe uwzględnienie wyników prób klinicznych, w których ocenianą interwencją były inne niż Ketosteril preparaty ketoanalogów (Alfa Kappa, preparat Ross Laboratories, Ultramin). W analizie wrażliwości uwzględniono łącznie 6 badań: 4 publikacje dla populacji pacjentów w stadium IV lub V PChN (NCT02031224 (Mircescu 2007), Malvy 1999 MDRDS Study B, Di Iorio 2003) oraz 2 publikacji dla populacji pacjentów w stadium V PChN (Jungers 1987 oraz Lindenau 1990). Wyniki dla odnalezionych badań poddano metaanalizie.

Przeprowadzone analizy efektywności klinicznej wymienionych preparatów ketoanalogów w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (VLPD+KA) w porównaniu z dietą niskobiałkową (LPD) potwierdziły znamienne statystycznie przewagę związaną z zastosowaniem ocenianej interwencji dla następujących punktów końcowych: stężenie mocznika w surowicy, stężenie fosforu w surowicy, stężenie albumin w surowicy u pacjentów w stadium IV lub V PChN.

Zastosowanie różnych preparatów ketoanalogów w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka u pacjentów w zaawansowanych stadiach PChN (IV lub V) korzystnie wpływa na poziom punktu końcowego jakim jest szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) poprzez znamienne statystycznie spowolnienie spadku wartości tego parametru.

W niniejszym opracowaniu odstąpiono od prezentacji szczegółowych wyników, ponieważ nie wnoszą one istotnych informacji mających wpływ na ocenę produktu leczniczego Ketosteril (dostępne w analizach wnioskodawcy).

### 3.3.6. Ograniczenia

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego analizowaną populację mają stanowić dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium IV lub V (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), z przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego (RRT). Zdaniem wnioskodawcy wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku oraz z populacją określoną w projekcie terapeutycznego programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18)” - dorośli pacjenci w IV lub V stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) z przeciwwskazaniem (w tym brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego, stosujący jednocześnie dietę z ograniczeniem podaży białka do 40 g/d (GFR metodą MDRD lub klirens kreatyniny <30 ml/min., nPCR ≤0,6g/kg/24 h). Z przeglądu systematycznego wykluczono zatem te badania, w których oceniano pacjentów: poniżej 18 r.ż. (pacjenci pediatryczni), z PChN w stadium I, II i III (GFR>30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) oraz poddanych lub ze wskazaniem do terapii nerkozastępczej (dializa).

Wnioskodawca podaje, iż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Ketosteril, jeżeli lekarz nie zaleci inaczej dawkowanie terapii w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek głównie w stadium IV i V wynosi: 4 do 8 tabletek połykanych w całości trzy razy dziennie w czasie posiłków (dla pacjentów dorosłych o masie ciała 70 kg). Choć zgodnie ze wskazaniem ChPL, Ketosteril stosuje się dopóki współczynnik filtracji kłębuszkowej utrzymuje się poniżej wartości 25 ml/min (poziom wskazany także w programie terapeutycznym), a pacjent przestrzega ograniczeń białkowych ≤40 g/dobę, w przeglądzie sprecyzowano GFR zgodnie z klasyfikacją zaawansowania choroby (stadium IV i V obejmujące pacjentów z GFR<30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Wszystkie próby kliniczne, które oceniały ketodietę w dawce innej niż określonej w ChPL zostały wykluczone z niniejszej analizy. Występowały nieznaczne różnice pomiędzy badaniami w dawkowaniu analizowanego preparatu (choć wszystkie dawki były zgodne z określonym w ChPL dawkowaniem) i mogły mieć wpływ na heterogeniczność wyników.

#### Uwagi Agencji:

Ketosteril zgodnie z zatwierdzoną ChPL stosuje się u dorosłych pacjentów w połączeniu z ograniczonym spożyciem białka w pożywieniu w ilości =<40g/d, co w przeliczeniu na kilogram masy pacjenta stanowi odpowiednio dla pacjenta o wadze 60kg lub 70kg: 0,67g/kg mc/d lub 0,57g/kg mc/d. Przy czym proponowany program lekowy jako kryterium włączenia podaje poziom białka w diecie pacjenta na poziomie =<0,6g/kg mc/d. Analiza kliniczna wnioskodawcy opiera się w ocenie produktu na badaniach uwzględniających w diecie pacjenta poziom spożycia białka 0,3g/kg mc/d, co nie jest do końca zgodne z założeniami programu lekowego. Co więcej w analizie klinicznej wnioskodawcy komparatorem jest dieta o zawartości białka 0,6-0,65g/kg mc/d, co w zasadzie odpowiada w realiach codziennego funkcjonowania pacjenta diecie uwzględnionej w programie lekowym. Tym samym wnioskowanie wynikające z analizy klinicznej nie jest wnioskowaniem pozwalającym ocenić efektywności produktu Ketosteril w ramach proponowanego programu lekowego.

Dodać należy, iż proponowany program uwzględni w kryteriach włączenia poziom GFR <25 ml/min. (co jest zgodne z obowiązującą ChPL), a w badaniach włączonych do analizy klinicznej poziom ten jest wyższy (<30 ml/min.), co oznacza, że oceniana w analizie klinicznej populacja obejmuje pewien odsetek pacjentów z funkcją nerek lepszą, niż pacjenci, którym preparat będzie podawany, w razie pozytywnej decyzji refundacyjnej, w ramach proponowanego programu.

Wnioskodawca podaje, że według opinii eksperta medycznego, z uwagi na brak dostępności innych preparatów leczniczych w Polsce istniejącą praktyką i odpowiednim komparatorem dla preparatu Ketosteril stosowanym jako suplement diety ze znacznie ograniczoną podażą białek – VLPD+KA (0,3-0,4 g/kg mc/d) jest dieta niskobiałkowa - LPD (0,6-0,65 g/kg mc/d). Minimalny okres obserwacji powinien wynosić 12 miesięcy w celu odniesienia wyników na populację generalną, jednak z uwagi na trudność przeprowadzenia takiego badania na populacji pacjentów z zaawansowaną PChN i utrzymania compliance przez tak długi okres czasu oraz ze względu na małą liczbę badań stanowiących małe próby, autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić także analizę danych dla 4-miesięcznego okresu obserwacji. Jednak Agencja podziela zdanie eksperta klinicznego i uważa, iż podanie w analizie wyników dla 4-miesięczny okres obserwacji mogłoby zmniejszać przejrzystość oceny i odstąpiła od prezentowania w AWA wyników tego badania.

Autorzy analizy na etapie wyszukiwania badań zastosowali ograniczenie dotyczące jedynie jednostki chorobowej z uwagi na dużą liczbę rekordów. Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim (zgodnie z wytycznymi AOTM). Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Do analizy nie włączono publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów, ze względu na niemożliwość do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień. W przeglądzie uwzględniono natomiast wszystkie odnalezione badania randomizowane opisane w publikacjach naukowych spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy oraz jeszcze nieopublikowane badanie NCT02031224, nadesłane przez Firmę Zlecającą w postaci manuskryptu [redacted], który zgodnie z podaną w analizie wnioskodawcy informacją „jest w trakcie akceptacji i wkrótce będzie opublikowany w Journal of the American Society of Nephrology w numerze 1”.

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego między 13-07-2012 r. a 18-07-2012 r. oraz aktualizacji tego wyszukiwania do dnia 21-07-2015 r., wyodrębniono 4 badania randomizowane (4 publikacje i 1 źródło nieopublikowane) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej. Trzy eksperymenty były przeprowadzone w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV lub V, natomiast jedna próba kliniczna dotyczyła pacjentów jedynie z zaawansowaną PChN w stadium V. Dla tej populacji ze względu na brak możliwości wyodrębnienia wyników autorzy raportu wnioskodawcy postanowili

przedstawić analizy efektywności klinicznej w osobnym rozdziale. W AWA odstąpiono od prezentowania tych wyników, są one dostępne w analizie wnioskodawcy.

Między badaniami odnotowano nieznaczne różnice dotyczące okresu obserwacji. Autorzy niniejszego przeglądu systematycznego w analizie skuteczności i bezpieczeństwa zdecydowali się na przeprowadzenie osobnej agregacji danych dla krótkiego okresu obserwacji równego 4 miesiące (wyniki dostępne w analizach wnioskodawcy) oraz osobnej analizy statystycznej dla dłuższego okresu obserwacji: od ok. 12 miesięcy (48 tyg.) do średnio 18 miesięcy (4 - 37 m-cy). W AWA Agencja prezentuje tylko te ostatnie wyniki, jako najbardziej wiarygodne do oceny leku.

Rygorystyczne kryteria włączenia pacjentów do analizowanych prób klinicznych zmniejszają możliwość odniesienia uzyskanych wyników do codziennej praktyki klinicznej. Należy wspomnieć, iż wykluczenie z badań pacjentów z chorobami współistniejącymi tj. cukrzyca czy nadciśnienie, oraz ograniczenie populacji do pacjentów z PChN w stadium IV lub V znacznie zawęży liczbę pacjentów uczestniczących w badaniu, wskutek czego włączone próby kliniczne są małymi próbami (z liczbą pacjentów nawet <25 pts). W badaniu NCT02031224 dla 48 tyg. okresu obserwacji (publikacja Mircescu 2007) autorzy podkreślają, iż zastosowana próba pacjentów nie była wystarczająca by wykazać wpływ zastosowanej interwencji na zmianę szybkości progresji choroby nerek, natomiast już na podstawie nieopublikowanych danych ([redacted]) dla [redacted] okresu obserwacji wielkość próby była wystarczająca do wykazania skuteczności interwencji.

Brak informacji odnośnie utajnienia procesu randomizacji (allocation concealment) we wszystkich analizowanych badaniach może nieść ryzyko przeszacowania efektów zastosowanych interwencji. Ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu błędu selekcji ponieważ osoby dokonujące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia, do jakiego leczenia zostanie przypisany pacjent, jeżeli zgodzi się na udział w badaniu.

Dodatkowym ograniczeniem mogącym mieć wpływ na jakość otrzymanych wyników są różne definicje punktów końcowych (tj. czas „przeżycia” nerki, eGFR/klirens kreatyniny) oraz różny sposób przedstawiania

danych (średnie lub mediany), które uniemożliwiały przeprowadzenie metaanalizy. W przypadku danych przedstawionych jako mediany korzystano z obliczeń i wyników przedstawionych w badaniu, z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia obliczeń. Należy również wspomnieć, iż niezbędne było przeprowadzenie konwersji jednostek wielu parametrów w celu możliwości wzajemnego odniesienia wyników różnych badań oraz przeprowadzenia metaanalizy.

Podsumowując, wnioskodawca stwierdza, że mimo wymienionych ograniczeń przeprowadzona analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril stosowanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3-0,4 g/kg mc/d) w leczeniu dorosłych pacjentów z PChN w stadium IV i V (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna z populacją docelową określoną w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatu Ketosteril. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania ketodiety był zgodny z założeniami analizy. Porównaniem skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

Ograniczenia wskazane przez Agencję:

1. Włączone do analizy wnioskodawcy badania charakteryzowały się niską jakością w skali Jadad. Badania NCT02031224 oraz Malvy 1999 włączone do analizy otrzymały po 2 punkty w skali Jadad na 5 możliwych, z powodu nie przedstawienia opisu randomizacji oraz braku zaślepienia próby. Badanie Feiten 2005 zostało ocenione na 1 punkt w skali Jadad, gdyż dodatkowo nie przedstawiono w nim informacji na temat utraty pacjentów z badania.

2. W badaniu Malvy1999 wnioskodawca opisał populację pacjentów włączonych do badania jako pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), którzy w latach od 1 stycznia 1983 r. do 1 maja 1987 r. byli leczeni we francuskiej klinice na Oddziale Nefrologii, oraz u których współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Podaje też informację, iż okres obserwacji wynosił co najmniej 3 miesiące do około 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy). Nie znamy więc konkretnego okresu, w jakim uzyskano wyniki, co znacznie obniża wiarygodność badania. Jedyną miarodajną informacją to informacja, że okres obserwacji pacjentów wynosił co najmniej 3 miesiące. Użycie średniego czasu obserwacji 18 miesięcy przyjętego w metaanalizie wyników końcowych z wykorzystaniem wyników badania Malvy 1999 jest bardzo nieprecyzyjne. W analizie klinicznej, opisując badanie Malvy 1999, wnioskodawca dodał informację odnoszącą się do czasu interwencji: „dane odczytane z krzywej przeżywalności Kaplana-Meiera sugerują, iż maksymalny okres obserwacji pacjentów wynosił nieco ponad 35 miesięcy”. Dlatego też nie jest jasne dlaczego przyjęto, iż „okres obserwacji 3-37 m-cy (średnio około 18 m-cy)”.

3. Wnioskodawca przedstawił opis heterogeniczności klinicznej badań włączonych do przeglądu, jednak należy podkreślić, że w zakresie populacji włączonych do analizy populacje nie były jednolite pod względem zaawansowania niewydolności nerek określonej poprzez parametr eGFR. Szczególnie populacja pacjentów z badania Malvy 1999 (GFR 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) różniła się od pozostałych populacji (GFR 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>). Przy czym zarówno grupa badana, była poddana interwencji różniącej się od interwencji stosowanych w pozostałych badaniach (dawka Ketosterilu 0,85 ±0,15 g/5kg mc/d większa niż w pozostałych badaniach 0,63 g/5 kg mc/d), jak i grupa badana, gdzie stosowano dietę niskobiałkową (0,65 g/kg mc/d spożycia białka) w porównaniu do innych badań z dietą niskobiałkową (0,650 g/kg mc/d spożycia białka).

Liczebność populacji badania NCT02031224

Kolejną kwestią wartą rozważenia jest kwestia włączania pacjentów do badania NCT02031224 pod kątem spodziewanego compliance.

6. W próbie klinicznej Mircescu 2007 autorzy przedstawili sposób kalkulacji próby. By uzyskać istotną statystycznie różnicę 10% pomiędzy grupami w ocenie 25% prawdopodobieństwa osiągnięcia schyłkowej niewydolności nerek (SNN) lub 50% redukcji eGFR z 95% prawdopodobieństwem i 80% mocą statystyczną oszacowano, iż w każdym ramieniu musiałyby się znaleźć 96 pacjentów. Wielkość próby uzyskana w powyższym eksperymencie nie była wystarczająca by wykazać wpływ zastosowanej interwencji na zmianę szybkości progresji choroby nerek.

7. W analizowanych badaniach odnotowano różnice w okresach obserwacji. Wyniki fazy pilotażowej badania NCT02031224 (Mircescu 2007) przedstawiono dla 48 tyg. obserwacji (w analizie wnioskodawcy określa się ten czas jako ok. 12 m-cy, co jest nieprecyzyjnym określeniem).

8. Brak opisu metody randomizacji i zaślepienia badań obniża wiarygodność przeprowadzonych badań. Zgodzić się jednak można, iż zaślepienie obu grup przy zastosowanych interwencjach (dieta VLPD i LPD) jest w praktyce bardzo trudne do wykonania.

Jedynie w próbie klinicznej NCT02031224

10. Analiza ITT nie została zachowana (obniżenie wiarygodności badania) w dwóch z 4 badań włączonych do analizy wnioskodawcy,

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest wielobjawowym zespołem chorobowym powstałym w wyniku zmniejszenia ilości czynnych nefronów, które powoduje progresywne zmniejszenie filtracji kłębuszkowej i stopniowe narastanie zaburzeń funkcji wewnątrzwydzielniczej i wydalniczej nerek.

Preparat Ketosteril zawiera 5 substytutów aminokwasów egzogennych (ketoanalogi) oraz 5 aminokwasów egzogennych i jest stosowany u pacjentów z PChN wraz z dietą z ograniczeniem spożycia białka w pożywieniu (zgodnie z ChPL  $\leq 40\text{g/d}$ , co w przeliczeniu na kilogram masy pacjenta stanowi odpowiednio dla pacjenta o wadze 60 kg lub 70 kg:  $0,67\text{g/kg mc/d}$  lub  $0,57\text{g/kg mc/d}$ ).

Wnioskodawca zadeklarował, iż celem przedstawionej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej preparatu Ketosteril stosowanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka ( $0,3\text{-}0,4\text{g/kg mc/d}$ ) w porównaniu z konwencjonalną dietą niskobiałkową ( $0,6\text{-}0,65\text{g/kg mc/d}$ ) w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium IV lub V z przeciwwskazaniem (brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego RRT). Wnioskodawca podaje, iż zastosowanie ketodiety ma na celu zmniejszenie podaży azotu przy jednoczesnym uniknięciu niedożywienia, obniżenie stężenia fosforu, zmniejszeniem kwasicy metabolicznej, hiperkalemii oraz spowolnieniem progresji przewlekłej choroby nerek, co ma wpłynąć na polepszenie jakości życia pacjentów z PChN w stadium IV lub V.

Proponowany program lekowy jako kryterium włączenia podaje poziom białka w diecie pacjenta na poziomie  $\leq 0,6\text{g/kg mc/d}$ . W analizie klinicznej wnioskodawcy komparatorem jest dieta o zawartości białka  $0,6\text{-}0,65\text{g/kg mc/d}$ , co zdaniem Agencji odpowiada realiom codziennego funkcjonowania pacjenta na diecie uwzględnionej w programie lekowym. Tym samym wnioskowanie wynikające z analizy klinicznej nie jest wnioskowaniem pozwalającym ocenić efektywność produktu Ketosteril w ramach proponowanego programu lekowego. Zdaniem Agencji analiza kliniczna nie daje obrazu stosowania Ketosterilu w populacji objętej proponowanym programem. Przedstawione w analizie wnioskodawcy dowody naukowe wykazują korzyści zdrowotne tylko dla pacjentów stosujących Ketosteril z dietą z drastycznym ograniczeniem podaży białka do  $0,3\text{g/kg mc/d}$ ., która to populacja stanowi teoretycznie niewielką część populacji mając na względzie z dietę opisaną w programie. Zdaniem Agencji w codziennej praktyce klinicznej większość pacjentów będzie funkcjonowała na diecie o zawartości białka ok.  $0,6\text{g/kg mc/d}$ , a pacjencie na diecie o drastycznie obniżonej zawartości białka ok.  $0,3\text{g/kg mc/d}$  mogą stanowić marginalną część pacjentów objętych programem lekowym.

Dodać należy, iż proponowany program uwzględnia w kryteriach włączenia poziom GFR  $<25\text{ ml/min}$ . (co jest zgodne z obowiązującą ChPL), a w badaniach włączonych do analizy klinicznej poziom ten jest wyższy ( $<30\text{ ml/min}$ .), co oznacza, że oceniana w analizie klinicznej populacja obejmuje pewien odsetek pacjentów z funkcją nerek lepszą, niż pacjenci, którym preparat będzie podawany, w razie pozytywnej decyzji refundacyjnej, w ramach proponowanego programu i może wpłynąć na wielkość populacji w rzeczywistości objętej programem.

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie preparatu Ketosteril w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka ( $0,3 - 0,4\text{g/kg mc/d}$ ) u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV i V i przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego jest terapią o lepszej skuteczności i profilu bezpieczeństwa w porównaniu do konwencjonalnej diety niskobiałkowej ( $0,6 - 0,65\text{g/kg mc/d}$ ).

#### **Progresja PChN i zgony oraz zaburzenia metaboliczne**

Ocena wskazanych przez wnioskodawcę istotnych klinicznie punktów końcowych dotyczących progresji PChN tj. wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek (SNN) lub 50% redukcji eGFR, potrzeba rozpoczęcia RRT, szacunkowy GFR (eGFR) oraz stężenie mocznika w surowicy, wykazała

Szansa wystąpienia SNN lub 50% redukcji eGFR stanowiła

Szansa potrzeby rozpoczęcia RRT w grupie stosującej ketodiety stanowiła

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

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

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

### **Wskaźniki antropometryczne i wskaźniki biochemiczne oraz prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA), compliance, utrata pacjentów z badania i działania niepożądane**

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

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

W badaniach włączonych do analizy klinicznej

Zdaniem wnioskodawcy w świetle przeprowadzonej analizy można wnioskować, iż dieta ze znacznie ograniczoną podażą białka i zastosowaniem doustnego preparatu Ketosteril jest terapią skuteczniejszą od konwencjonalnej diety niskobiałkowej w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek w okresie obserwacji i leczenia od ok. 12 ( 48 tyg.) do średnio 18 miesięcy u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV lub V i przeciwwskazaniem do terapii nerkozastępczej (RRT).

Zdaniem Agencji w analizie nie przedstawiono dowodów pozwalających na wnioskowanie dotyczące pacjentów z przeciwwskazaniem do terapii nerkozastępczej (RRT).

Przeprowadzona analiza wnioskodawcy nie pozwala wnioskować o skuteczności terapii Ketosterilem w leczeniu pacjentów wskazanych w przedłożonym do oceny programie lekowym, z uwagi na fakt, że wykazana skuteczność Ketosterilu nie odnosi się do stosowania produktu w ramach zaproponowanego programu lekowego.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

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

Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w przeglądzie wnioskodawcy jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa produktu Ketosteril przedstawioną w ChPL. Zamieszczono tam informację, iż jedynym działaniem niepożądanym, jakie może się rozwinąć w trakcie stosowania tego preparatu jest hiperkalcemia (zaburzenia metabolizmu i odżywiania), której częstość występowania oceniono na bardzo rzadką (<1/10000).

W analizie klinicznej wnioskodawca stwierdza, że preparat Ketosteril stosowany wraz z dietą o bardzo niskiej zawartości białka jest terapią dobrze tolerowaną.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W celu zidentyfikowania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych terapii ketoanalogami aminokwasów w populacji docelowej analizy wnioskodawca dokonał przeszukania systematycznego w bazach:

- MEDLINE (przez PubMed),
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trial Register),

oraz serwis internetowy CRD (Center for Reviews and Dissemination).

Wyszukiwanie zakończono dnia 23.07.2015 r. Selekcję zidentyfikowanych publikacji oparto o następujące kryteria:

- zgodność populacji wskazanej we wniosku,
- zgodność ocenianej interwencji,
- obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Implementując do ww. baz informacji medycznej strategię wyszukiwania zamieszczone w załączniku do Uzupełnień AE wnioskodawcy uzyskano łącznie 149 publikacji. Ocenie na podstawie pełnych tekstów poddano spośród nich 8 publikacji. Ostatecznie, jak podają autorzy AE wnioskodawcy, do przeglądu włączono dwie publikacje. Mimo tego nie załączono szczegółowej charakterystyki zidentyfikowanych badań, a autorzy AE ograniczyli się do następującego opisu: „Zidentyfikowane analizy porównywały wcześniejsze rozpoczęcie terapii przy użyciu produktu Ketosteril (już w stanie 3 PChN) względem późniejszego rozpoczęcia terapii produktem Ketosteril (począwszy od stanu 4 PChN)”.

Dnia 10.07.2015 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie własne w bazach MEDLINE oraz The Cochrane Library, w którego wyniku zidentyfikowano jedną publikację spełniającą kryteria włączenia przyjęte przez wnioskodawcę – Mennini 2014. Z powodu braku dostępu do pełnego tekstu publikacji wyniki przeprowadzonej w jej ramach analizy ekonomicznej nie zostały przedstawione w niniejszej AWA.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem opracowania jest przeprowadzenie analizy koszty-użyteczność produktu leczniczego Ketosteril stosowanego w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) (głównie u pacjentów z filtracją kłębuszkową (GFR) < 25 ml/min) w skojarzeniu z dietą o znacznym obniżeniu podaży białka (VLPD+KA) w porównaniu ze stosowaniem diety niskobiałkowej (LPD).

#### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA, *cost utility analysis*), a wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*).

#### Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologią jest produkt leczniczy Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów), który zgodnie z treścią ChPL (a tym samym z zapisami wnioskowanego programu lekowego) podawany jest doustnie w dawce 4 – 8 tabletek 3 razy na dobę w połączeniu z ograniczoną podażą białka w żywieniu (zgodnie z ChPL ≤ 40 g białka na dobę przy masie 70 kg). Przyjęto (co jest zgodne z zapisami uzgodnionego Programu Lekowego), że preparat stosuje się do momentu, gdy pacjent zostanie zakwalifikowany do leczenia nerkozastępczego.

Jako technologię alternatywną przyjęto dietę niskobiałkową z ograniczeniem podaży białka do 0,6 – 0,65 g/kg m.c./dobę (LPD).

#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wnioskodawca uzasadnia, że ze względu na zerową wartość kosztów z perspektywy pacjenta (lek finansowany w ramach programu lekowego) nie ma konieczności przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej.



## Horyzont czasowy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, tożsamym dla pomiaru efektów zdrowotnych i kosztów. Wiek początkowy pacjentów przyjęto na poziomie 60 lat, natomiast jako górną granicę wieku przyjęto 100 lat.

## Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 0% dla wyników zdrowotnych i 0% dla kosztów,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów,
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

## Koszty

Ze względu na trudności związane z oszacowaniem kosztów bezpośrednich niemedyceńskich (takich jak dieta niskobiałkowa czy transport chorego), w AE wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszty bezpośrednie medyczne. Do analizy nie włączono kategorii kosztów pośrednich.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- Koszt leku – produkt Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów);
- Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem ketoanalogów aminokwasów w ramach programu lekowego;
- Koszt monitorowania diety niskobiałkowej;
- Koszt leczenia nerkozastępczego.

## Komentarz analityków Agencji

W ramach analizy podstawowej oszacowań AE wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów comiesięcznych porad dietetycznych, które są wymogiem narzuconym przez uzgodniony z MZ program lekowy. Poradnictwo dietetyczne dla chorych z PChN powinno być zindywidualizowane, gdyż wymaga opracowania indywidualnego jadłospisu oraz szkolenia w zakresie sposobów przygotowywania potraw. Co więcej, przy ustalaniu zaleceń niezbędne jest uwzględnienie stadium choroby, szybkości jej progresji, występowania chorób towarzyszących oraz preferencji żywieniowych chorego. Dlatego też, w zespole zaangażowanym w leczenie chorych z PChN powinien znaleźć się wykwalifikowany dietetyk. Przedmiotowe świadczenie nie może jednak zgodnie z konstrukcją polskiego koszyka świadczeń zostać rozliczone w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Koszty porady dietetyka uwzględnione są wyłącznie w jednym z wariantów analizy wrażliwości, w którym koszty monitorowania leczenia rozliczane są w ramach hospitalizacji pacjenta (szerszy opis – patrz Rozdz. 7 – uwagi do programu lekowego).

### • Koszt leku

Koszt leku (produktu leczniczego Ketosteril) jest uzależniony od masy ciała pacjenta. Dzienna dawka leku waha się wg ChPL od 4 do 8 tabletek na dobę. Na potrzeby analizy podstawowej AE wnioskodawcy przyjęto dawkowanie na poziomie **5 tabletek 3 razy/dobę**. Wartość ta wynika z oszacowań przeprowadzonych na podstawie danych z badania NCT02031224:

- średnia dawka leku: 1 tabl. produktu Ketosteril/ 5 kg m.c./ dobę;
- średnia waga pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego PL wynosi 74,81 kg.

W analizie wrażliwości wykorzystano średnią wartość zalecaną w ChPL produktu Ketosteril, tj. 18 tabletek na dobę (wariant maksymalny analizy). Oszacowania przeprowadzono także z wykorzystaniem danych o dawkowaniu opartych o zalecenia PTN 2011, wg którego należy podawać 1 tabl. produktu Ketosteril/ 6 kg m.c./dobę, tj. 12 tabl. przy wadze pacjentów uwzględnionej w analizie podstawowej (wariant minimalny analizy).

**Tabela 38 Dawka oraz koszty leczenia produktem leczniczym Ketosteril [źródło: AK wnioskodawcy]**

Nazwa handlowa	Zużycie zasobu/ dzień [tabl.]	Koszt jednostkowy (perspektywa NFZ) [PLN/tabł.]	Koszty/ pacjenta [PLN]	
			dzienne	na cykl (3 msc.)
Ketosteril	3 x 5 = 15			

**Komentarz Analityków Agencji**

Przedstawiony w ChPL produktu leczniczego Ketosteril schemat dawkowania nie pozwala na precyzyjne określenie dziennej dawki leku. Zidentyfikowane wytyczne kliniczne (IABM 2005, PTN 2011) wskazują, że należy stosować 0,1 g/kg m.c./dobę. Wytyczne PTN 2011 sugerują zużycie 1 tabletki na 6 kg m.c./dobę, natomiast wytyczne IABM 2005 nie zawierają przeliczenia na liczbę tabletek, uwzględniają jednak odwołanie do badań klinicznych z których wynika, że średnie dawkowanie równe było 1 tabletki na 5 kg m.c./dobę, co jest zgodne z podejściem autorów AE wnioskodawcy. Niemniej jednak ChPL Ketosteril dopuszcza maksymalną dawkę 24 tabletek na dobę, której to możliwości nie uwzględniono w oszacowaniach przedstawionych w AE wnioskodawcy. Jest to wariant skrajnie konserwatywny, jednak w obliczu braku wiarygodnych informacji o dawkowaniu produktu Ketosteril w rzeczywistej praktyce klinicznej również to założenie powinno zostać uwzględnione w przedłożonych oszacowaniach.

- **Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem ketoanalogów aminokwasów w ramach programu lekowego**

Koszt ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie w ramach wnioskowanego programu lekowego (nowe świadczenie: „Diagnostyka w programie leczenia chorób nerek ketoanalogami aminokwasów”) ustalono na podstawie kosztu kompleksowego świadczenia specjalistycznego 2-go typu (wycena punktowa NFZ: 7 pkt. rozliczeniowych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, wycenianego średnio na 9,17 PLN), wśród których zawierają się badania diagnostyczne wymagane przez uzgodniony z MZ program lekowy. W AE wnioskodawcy prawidłowo założono, że świadczenie to będzie udzielane 12 razy w ciągu roku, a zatem roczny ryczałt za diagnostykę i monitorowanie zostanie określony na poziomie 780 PLN (15 pkt rozliczeniowych z zakresu opieki szpitalnej).

- **Koszty monitorowania diety niskobiałkowej**

Odwołując się do Stanowiska Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie nefrologii autorzy AE wnioskodawcy założyli, że zakres i częstotliwość badań diagnostycznych dla pacjentów stosujących LPD są tożsame z zakresem i częstotliwością badań zdefiniowanych dla pacjentów poddawanych wnioskowanej terapii. Tym samym jednostkowy koszt wizyty specjalistycznej 2-go typu, udzielanej w ramach AOS, uwzględniającej niezbędny zakres badań diagnostycznych oszacowano na poziomie 64,19 PLN. Przyjęto, że w ciągu roku pacjenci wymagają 12 wizyt, a zatem roczny koszt kształtuje się na poziomie 770,28 PLN.

**Koszty leczenia nerkozastępczego**

Przy oszacowaniu średniego kosztu dializoterapii wykorzystano informację o częstszym kierowaniu pacjentów z PChN na hemodializę (92,73%) niż dializę otrzewnową (7,27%) – dane Polskiego Rejestru Nefrologicznego. Założenia o częstotliwości przeprowadzania dializ, tj. hemodializa 3 razy w tygodniu oraz dializa otrzewnowa – 7 razy w tygodniu są zgodne z klinicznymi wytycznymi międzynarodowymi. Na podstawie danych pochodzących z serwisu internetowego NFZ oszacowano, że średni ważony roczny koszt dializoterapii wynosi 65 880,47 PLN. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości rozważono wariant, w którym hemodializa wykonywana jest 4 razy w tygodniu.

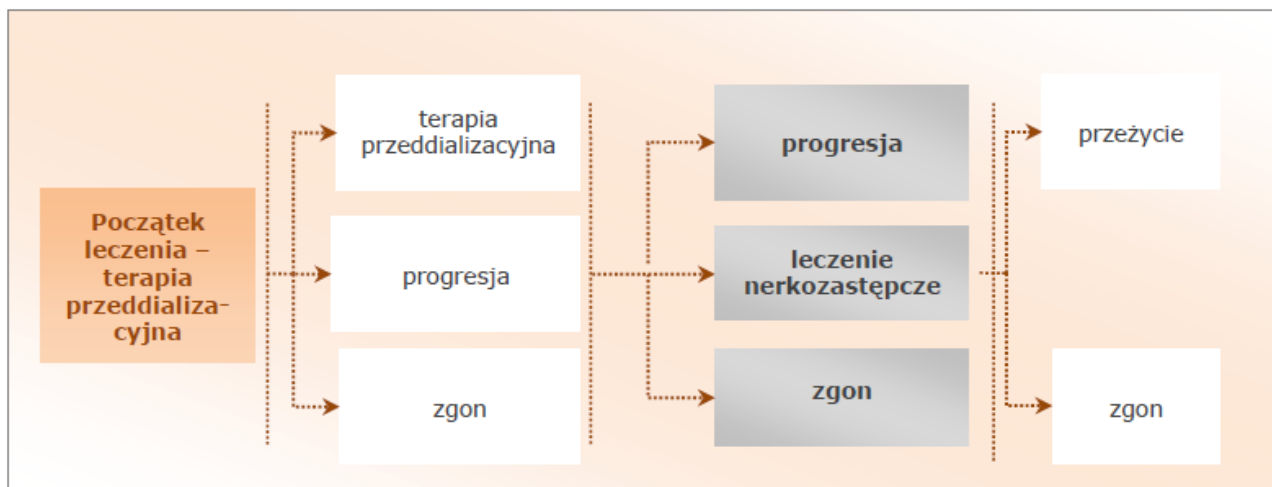
Tabela 39 Średni koszt dializoterapii w Polsce [źródło: AE wnioskodawcy, [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)]

Składowa kosztów	Częstość wykonywania/miesiąc	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt roczny [PLN]	Odsetek pacjentów	Średni roczny koszt [PLN]	Średni koszt/cykl
hemodializa	13	414,00	64 761,43	92,73%	60 053,27	15 013,32
dializa otrzewnowa	30	219,60	80 154,00	7,72%	5 827,20	1 456,80
<b>Średni koszt dializoterapii</b>					<b>65 880,47</b>	<b>16 470,12</b>

**Model**

W celu oceny opłacalności stosowania ketoanalogów aminokwasów wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w porównaniu do LPD skonstruowano model Markova, oparty na 3-miesięcznych cyklach. Modelowanie obejmuje dożywni horyzont czasowy. Model pierwotnie skonstruowano w programie *TreeAge Pro 2009*, a następnie (w ramach uzupełnień dostarczonych przez wnioskodawcę) do Agencji przekazano model transponowany do programu MS Excel. Stany zdrowia uwzględnione w modelu zostały przedstawione na Rysunku poniżej. Modelowanie rozpoczyna się stanem terapia przeddializacyjna, w którym znajdują się wszyscy pacjenci w IV lub V stadium PChN rozpoczynający terapię technologią wnioskowaną lub alternatywną. Następnie pacjent może pozostać w stanie terapia przeddializacyjna bądź

też przejść do stanu progresji lub zgonu (stan pochłaniający). Zgodnie z założeniami modelu leczenie nerkozastępcze może zostać wdrożone wyłącznie po przejściu chorego w stan progresji.



Rysunek 1 Schemat modelu Markova [źródło: AE wnioskodawcy]

Prawdopodobieństwa zajść poszczególnych stanów zdrowia zostały określone na podstawie wyników badań klinicznych włączonych do AKL wnioskodawcy (NCT02031224). Z powodu braku w badaniach włączonych do AKL danych dotyczących śmiertelności, w AE wnioskodawcy wykorzystano informacje pochodzące z badania Go 2004 (analiza śmiertelności wśród pacjentów z PChN, którzy nie zostali poddani leczeniu nerkozastępczemu i transplantacji nerki) oraz z analizy ekonomicznej Scalone 2010 (analiza kosztów-korzyści suplementowanej aminokwasami egzogennymi oraz ketoanalogami aminokwasów diety niskobiałkowej w porównaniu z dializą wśród pacjentów w wieku > 70 r.ż. z PChN w V stadium). Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia wyekstrahowano z publikacji Gorodetskaya 2005 (badanie oparte na dwóch kwestionariuszach pomiaru jakości życia: HUI-3 oraz TTO), które wykorzystano w sposób analogiczny do postępowania z publikacji Lee 2009. W analizie podstawowej przyjęto więc wartość średnią z obydwu kwestionariuszy (dane z badania Lee 2009), natomiast wartości skrajne, tj. wyniki z poszczególnych kwestionariuszy, zaimplementowano do analizy wrażliwości (Gorodetskaya 2005). Zidentyfikowano również 3 publikacje, w których do oceny jakości życia pacjentów z PChN w różnych stadiach choroby wykorzystano skalę EQ-5D (Tajima 2010, Dale 2008, Greiner 2001).

Tabela 40. Kluczowe parametry analizy podstawowej modelu wnioskodawcy [AE wnioskodawcy]

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Skuteczność VLPD + KA vs LPD</b>		
Wystąpienie SNN lub 50% redukcja eGFR		NCT02031224 (15 msc)
Potrzeba rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego wśród pacjentów, u których wystąpiło SNN lub 50% redukcja eGFR		NCT02031224 (15 msc)
Zgon w okresie przeddializacyjnym	VLPD + KA	11,36%
	LPD	11,36%
Zgon po progresji choroby	VLPD + KA	14,14%
	LPD	14,14%
Zgon w okresie dializoterapii	VLPD + KA	53,33%
	LPD	53,33%
<b>Założenia</b>		
Długość cyklu	3 miesiące	założenie wnioskodawcy na podstawie schematu oceny skuteczności oraz opinii eksperckiej
Współczynnik <i>compliance</i>	100%	założenie wnioskodawcy na podstawie: Feiten 2005, Malvy 1999
Odsetek pacjentów poddawanych hemodializie	92,73%	Rutkowski 2007
Odsetek pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej	7,27%	Rutkowski 2007
Średnia dawka Ketosterilu	15 tabl./dobę	założenie autorów AE wnioskodawcy na

			podstawie NCT02031224
<b>Prawdopodobieństwa przejść w modelu Markowa</b>			
<b>Progresja PChN/cykl</b>	VLPD + KA		oszacowania wnioskodawcy na podstawie: NCT02031224
	LPD		
<b>Rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego</b>	VLPD + KA		oszacowania wnioskodawcy na podstawie: NCT02031224
	LPD		
<b>Zgon w okresie terapii przeddializacyjnej/cykl</b>	VLPD + KA	0,030	oszacowania wnioskodawcy na podstawie: Go 2004
	LPD		
<b>Zgon po progresji choroby/cykl</b>	VLPD + KA	0,037	oszacowania wnioskodawcy na podstawie: Go 2004
	LPD		
<b>Zgon w okresie dializoterapii/cykl</b>	VLPD + KA	0,057	oszacowania wnioskodawcy na podstawie: Scalone 2010
	LPD		
<b>Użyteczność stanów zdrowia</b>			
<b>GFR 15-30</b>		0,7	Lee 2009
<b>GFR &lt; 15, bez dializ</b>		0,695	
<b>GFR &lt; 15, + dializy</b>		0,63	
<b>Koszty [PLN]</b>			
<b>Koszty produktu Ketosteril/cykl</b>			dane uzyskane od wnioskodawcy
<b>Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia z zastosowaniem produktu Ketosteril/cykl</b>		91,00	oszacowania na podstawie danych dot. wyceny punktowej NFZ
<b>Koszty monitorowania diety niskobiałkowej [PLN]</b>		192,57	
<b>Koszty dializoterapii/cykl [PLN]</b>		16 470,12	Informator o umowach z NFZ

\* autorzy AE wnioskodawcy przytoczyli wyniki z badania NCT02031224 dla populacji mITT (pacjentów w ramieniu VLPD + KA i LPD), natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby oszacowano na podstawie liczebności populacji ITT (pacjentów w ramieniu VLPD + KA i LPD). W nawiasach umieszczono wynik współczynnika RR dla populacji ITT. Różnica w zaprezentowanych jest nieznaczna i nie wpływa znacząco na wartość wskaźnika ICUR, jednakże zabieg taki uznano za niekonsekwencję w podejściu analitycznym

### Komentarz analityków Agencji

- Prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego zostało wg autorów AE wnioskodawcy oszacowane na podstawie współczynnika RR zaczerpniętego z badania NCT02031224. Arbitralnie założono, że prawdopodobieństwo osiągnięcia tego stanu jest równe dla obydwu analizowanych grup i wynosi 0,745, podczas gdy zgodnie z wynikami ww. badania prawdopodobieństwa te różniły się między grupami. Zidentyfikowano również błąd w obliczeniach wartości prawdopodobieństwa rozpoczęcia RRT polegający na uwzględnieniu tejże wartości dla horyzontu czasowego (prawidłowo wartość ta powinna zostać oszacowana dla długości cyklu przyjętego w analizie, tj. dla 3 miesięcy). Z uwagi na powyższe przeprowadzono oszacowania własne Agencji mające na celu wyeliminowanie zidentyfikowanych błędów (patrz Rozdz. 4.5.4).
- Współczynnik *compliance* w analizie ekonomicznej został ustalony na poziomie 100%. Nie jest on tożsamy z wartością współczynnika przyjętą w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego (patrz Rozdz. 5), który ustalono na niższym poziomie 77%. Analizy wnioskodawcy cechują się brakiem spójności pomiędzy poszczególnymi częściami analiz. W AE przyjęto inne źródła danych a co za tym idzie wartości współczynnika *compliance* w porównaniu do BIA (gdzie uwzględniono wartość 74,19%). Model AE zakłada uwzględnienie podanego odsetka wyłącznie względem oszacowań pierwszego cyklu leczenia.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Ograniczenia dostarczonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej zostały podane dla wersji sprzed przekazania uzupełnień. W związku ze zmianami, jakie wprowadzono w aktualnej wersji analiz część z zamieszczonych uprzednio uwag do jakości AE jest zdezaktualizowana. W związku z powyższym w AWA przedstawiono jedynie te uwagi spośród wszystkich wymienionych przez wnioskodawcę, które odnoszą się do konstrukcji modelu po wprowadzeniu uaktualnień.

- „Niewielka liczba badań oceniających efektywność analizowanych schematów leczenia oraz relatywnie krótki czas obserwacji oraz mała próba pacjentów włączonych do badań klinicznych.

- Przedstawione dowody naukowe dotyczące skuteczności preparatu Ketosteril oparte na badaniu [redacted] są niskiej jakości, gdyż pochodzą z nieopublikowanych materiałów dostarczonych przez firmę Zlecającą<sup>2</sup>.
- (...) Pacjenci biorący udział w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej przyjmowali dodatkowo leki przeciwnadciśnieniowe, inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACEI) i/lub blokery receptora angiotensyny (ARBs), wapń, roztwory wodne witamin, sacharozę żelaza, suplementy witaminy B, żelazo, związki wiążące fosforany, suplement witaminy D3, kwas nikotynowy, witaminę C, kwas foliowy, tiaminy, ryboflawinę, witaminy B6 oraz B12, wapń lub wodorotlenek glinu. Przyjmowanie powyższych leków i suplementów diety może wpłynąć na wiarygodność otrzymanych wyników. Jednakże odsetki przyjmowania poszczególnych dodatkowych leków i suplementów były porównywalne między rozważanymi schematami leczenia (VLPD+KA vs LPD) i dlatego można założyć, że mają taki sam wpływ na wyniki analizy w obu grupach terapeutycznych.
- Z powodu braku odpowiednich danych (brak odsetka pacjentów włączonych do badań w stadium IV oraz V) przyjęto prawdopodobieństwo zgonu w okresie przeddializacyjnym dla pacjentów z GFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pacjenci rozpoczynający terapię ketoanalogami aminokwasów w badaniach klinicznych, z których zaczerpnięto dane o skuteczności leczenia mieli szacunkowy GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tak więc część pacjentów może się znajdować już w stadium V PChN.”

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Ocena przedstawiona w niniejszym rozdziale uwzględnia ustalenia podjęte podczas prac zespołu ds. bieżącej oceny analiz ekonomicznych.

Tabela 41. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE/?	Populacja pacjentów włączonych do badań, na podstawie których uzyskano wyniki AE obejmuje chorych poddawanych leczeniu KA będących na diecie 0,3-0,4 g białka/kg m.c., podczas gdy wnioskowany program lekowy dopuszcza stosowanie diety zawierającej do 0,6 g białka/kg m.c. W związku z powyższym ilość białka, która została dopuszczona do spożycia w ramach PL będzie wyższa, a co za tym idzie rzeczywista efektywność kosztowa może różnić się od wartości przedstawionych w AE ze względu na potencjalne różnice w efektywności klinicznej.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Jako komparator w AE przyjęto dietę o zawartości białka ≥ 0,6 g/kg m.c. (LPD).
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Przyjęto założenie, że perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent) jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego (NFZ), co wynika ze sposobu finansowania ocenianej

<sup>2</sup> Uwaga aktualna mimo zmiany źródła danych o efektywności klinicznej; aktualna wersja analiz oparta jest o dane pochodzące z również nieopublikowanego badania [redacted]

		interwencji i komparatora. Nie uwzględniono dodatkowych kosztów ponoszonych przez pacjenta ze względu na trudność w wycenie kosztu diety o obniżonej zawartości białka.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Dodatkowy efekt zdrowotny został wykazany w głównym punkcie końcowym analizy – wystąpienie SNN lub 50% redukcja eGFR.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Zarówno koszty jak i efekty zdrowotne oszacowano w dożywnym horyzoncie czasowym – graniczny wiek pacjentów – 100 lat.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK/?	W analizie podstawowej nie uwzględnione zostały koszty porad dietetyka, które zgodnie z wnioskowanym PL stanowią obligatoryjny element monitorowania stanu klinicznego pacjenta.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	NIE	

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model dostarczony przez wnioskodawcę został utworzony w programie TreeAge 2009, a następnie transponowany do programu MS Excel. W scenariuszu podstawowym analizy wnioskodawcy wykorzystywane są domyślne wartości parametrów, a dodatkowo uwzględniono liczne warianty obliczeniowe umożliwiające przeprowadzenie symulacji przy poszczególnych założeniach przyjętych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Wnioskodawca przedstawił informację, że pierwotny model został poddany walidacji:

- Walidacja wewnętrzna polegała na wprowadzeniu do modelu wartości zerowych i skrajnych; testowano również powtarzalność wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu; nie wykazano błędów.
- W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu Ketosteril w połączeniu z dietą niskobiałkową w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje, które były analizowane w formie pełnych tekstów, jednak żadna z nich nie została włączona do analizy<sup>3</sup>. Z

<sup>3</sup> Powodem wykluczenia były: nieadekwatna interwencja (produkt Alfa Kappa), nieadekwatna populacja (jedynie pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek) oraz brak danych o kosztach i efektach porównywanych interwencji. Ponadto w żadnej z odnalezionych analiz nie wykorzystano techniki analitycznej (CUA, CEA), takiej jak w niniejszej analizie.

tego powodu nie było możliwości porównania wyników analizy z wynikami odnalezionych analiz ekonomicznych.

- Walidacja zewnętrzna modelu nie była możliwa ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność porównywanych interwencji.

Model został stworzony prawidłowo, bez błędów mających znaczący wpływ na wyniki przedstawione w analizie weryfikacyjnej.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 42. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania restrykcyjnej diety niskobiałkowej suplementowanej ketoanalogami aminokwasów z dietą niskobiałkową w dożywotnim horyzoncie czasowym [źródło: AE wnioskodawcy]

Efekty zdrowotne	VLPD + KA	LPD
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	3,642	3,033
Liczba zyskanych lat życia (LYG)	5,359	5,595

Poniższe dane kosztowe odpowiadają perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych. Nie zidentyfikowano istotnych kosztów z perspektywy pacjenta, dlatego wyniki analizy dla poszczególnych perspektyw uznano za tożsame.

Tabela 43. Zestawienie kosztów dla porównania restrykcyjnej diety niskobiałkowej suplementowanej ketoanalogami aminokwasów z dietą niskobiałkową w dożywotnim horyzoncie czasowym [źródło: AE wnioskodawcy]

Kategoria kosztów	VLPD + KA	LPD
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]</b>		
Koszty produktu Ketosteril		0
koszty podania produktu Ketosteril		0
koszty diagnostyki i monitorowania diety		3 354,17
Koszty dializoterapii		157 932,13
Koszty łączne	<b>152 070,73</b>	<b>161 286,30</b>

Tabela 44. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	VLPD + KA vs LPD
Różnica wyników zdrowotnych [QALYG]	<b>0,609</b>
Różnica kosztów [PLN]	<b>-9 215,57</b>
ICUR [PLN/QALYG]	<b>-15 134,92</b>

##### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Ketosteril wynosi **613,76 PLN**.

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

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej przez autorów AE wnioskodawcy jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której testowano parametry modelu uznane za najbardziej niepewne. Parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy oznaczono czcionką **bold**.

Tabela 45. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		VLPD+KA		LPD		ICUR [PLN/QALY]	% zmiana wartości ICUR względem wartości z analizy podstawowej	Progowa CZN [PLN]
				Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			
Wartość z analizy podstawowej	n/d	nd	nd	152 070,73	3,64	161 286,30	3,03	-15 134,92	nd	613,76
Dawka dobową produktu Ketosteril	15 tabl.	Min	12 tabl.	140 796,17	3,64	161 286,30	3,03	VLPD+KA terapia dominująca -33 651,36	-122,34%	767,20
		Max	18 tabl.	<b>163 345,28</b>	<b>3,64</b>	<b>161 286,30</b>	<b>3,03</b>	<b>VLPD+KA terapia wysoce efektywna kosztowo 3 381,51</b>	<b>+122,34%</b>	<b>511,47</b>
Koszt diagnostyki i monitorowania terapii VLPD + KA/cykl	195 PLN	Min	91,00 PLN	149 980,33	3,64	161 286,30	3,03	VLPD+KA terapia dominująca -18 568,02	-22,68%	623,03
Koszt diagnostyki i monitorowania terapii LPD/cykl	195,57	Min	64,19 PLN	152 070,73	3,64	159 050,19	3,03	VLPD+KA terapia dominująca -11 462,51	+24,26%	603,85
Koszt leczenia nerkozastępczego/cykl	16 470,12 PLN	Max	21 474,56 PLN	179 957,57	3,64	209 273,92	3,03	VLPD+KA terapia dominująca -48 146,83	-218,12%	702,91
Prawdopodobieństwo progresji/cykl w grupie LPD	0,096	Min	<b>0,052</b>	<b>152 070,73</b>	<b>3,64</b>	<b>129 696,37</b>	<b>3,32</b>	<b>VLPD+KA terapia efektywna kosztowo 69 946,04</b>	<b>+562,15%</b>	<b>320,41</b>
		Max	0,2	152 070,73	3,64	190 970,73	2,77	VLPD+KA terapia dominująca -44 540,80	-194,29%	885,65
Prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego/cykl VLPD+KA	0,745	Max	0,786	152 269,57	3,64	161 286,30	3,03	VLPD+KA terapia dominująca -14 849,50	+1,89%	612,62
Prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego/cykl LPD	0,745	Max	0,732	152 070,73	3,64	161 104,49	3,03	VLPD+KA terapia dominująca -14 860,83	+1,81%	612,42
Alternatywne wartości użyteczności	GFR 15-30: 0,7 GFR <15 bez dializ:	TTO		152 070,73	4,43	161 286,30	3,70	VLPD+KA terapia dominująca -12 562,58	+17,00%	679,88



Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	VLPD+KA		LPD		ICUR [PLN/QALY]	% zmiana wartości ICUR względem wartości z analizy podstawowej	Progowa CZN [PLN]
			Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			
	0,695 GFR <15 z dializą: 0,63	HUI-3	152 070,73	2,93	161 286,30	2,50	VLPD+KA terapia dominująca -21 338,73	-40,99%	519,89
		EQ-5D	152 070,73	4,37	161 286,30	3,64	VLPD+KA terapia dominująca -12 660,01	+16,35%	676,89
Prawdopodobieństwo zgonu	„Terapia przeddializacyjna”: 0,030 „Progresja”: 0,037 „Leczenie nerko zastępcze”: 0,057	„Terapia przeddializacyjna”: 0,005 „Progresja”: 0,005 „Leczenie nerko zastępcze”: 0,017	434 692,38	8,22	473 552,21	6,95	VLPD+KA terapia dominująca -30 380,42	-100,73%	796,07
Compliance	100%	77%	155 069,55	3,50	161 286,30	3,03	VLPD+KA terapia dominująca -13 259,60	+12,39%	601,58
Dyskontowanie – 0% dla kosztów, 0% dla efektów	5% - koszty 3,5% - efekty	5% dla kosztów, 5% dla efektów	152 070,73	3,42	161 286,30	2,88	VLPD+KA terapia dominująca -17 062,11	-12,73%	577,29
Dyskontowanie – 5% dla kosztów, 0% dla efektów		5% dla kosztów, 0% dla efektów	152 070,73	4,31	161 286,30	3,48	VLPD+KA terapia dominująca -11 074,40	+26,83%	732,16
Dyskontowanie – 5% dla kosztów, 5% dla efektów		0% dla kosztów, 0% dla efektów	206 626,02	4,31	213 916,01	3,48	VLPD+KA terapia dominująca -8 760,42	+42,12%	647,56
Horyzont czasowy	dożywni (górn granica wieku pacjentów – 100 lat)	20 lat	149 836,78	3,60	160 206,89	3,02	VLPD+KA terapia dominująca -17 715,19	-17,05%	607,44

Zmiana wyników analizy, powodująca zmianę wnioskowania dotyczy dwóch spośród 18 testowanych scenariuszy analizy wrażliwości. Zgodnie z przedstawionymi przez wnioskodawcę oszacowaniami, zwiększenie dawki leku podawanej pacjentom w ciągu doby z 15 do 18 tabletek powoduje wzrost wskaźnika ICUR do poziomu **3 381,51 PLN** (tj. o 122% względem wartości początkowej). Ponadto zmiana wartości prawdopodobieństwa wystąpienia progresji w grupie komparatora do poziomu 0,052 (oszacowane na podstawie dolnej granicy przedziału ufności współczynnika RR zaczerpniętego z badania NCT02031224 ) powoduje wzrost ICUR do poziomu **69 946,04 PLN** (tj. o ponad 560% względem wartości wyjściowej). W obydwu omówionych sytuacjach produkt Ketosteril uznaje się za skuteczniejszy i droższy, tj. efektywny kosztowo (wartość wskaźnika ICUR nie przekracza przyjętego progu opłacalności). Wyniki pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości wskazują, że wnioskowana interwencja jest tańsza i skuteczniejsza, a zatem ma charakter dominujący pod względem opłacalności. Największe oszczędności zgodnie z oszacowaniami autorów AE, generowane są w wariancie zakładającym maksymalny koszt leczenia nerkozastępczego, wynikający z założenia, że hemodializa będzie wykonywana 4 razy/tydz. W tym wariancie ICUR wynosi - **48 146,83 PLN**.

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

##### **Deterministyczna analiza – obliczenia Agencji**

W modelu przedstawionym przez wnioskodawcę zidentyfikowano błąd obliczeniowy przy szacowaniu średniego prawdopodobieństwa dializy dla pacjentów w stanie „Progresja” na cykl. Przedstawione w uzupełnieniach oraz w modelu prawdopodobieństwo obliczone zostało dla [ ] nie zaś na cykl 3 miesięczny jak to zostało zaimplementowane.

Tabela 46 Wyniki analizy ekonomicznej – oszacowania własne Agencji

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ/wspólna	
	Interwencja	Komparator
Koszt leczenia [PLN]	144 917,48	142 878,04
Koszt inkrementalny [PLN]	<b>2 039,43</b>	
Efekt [QALY]	3,704	3,136
Efekt inkrementalny [QALY]	<b>0,567</b>	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	<b>3 594,26</b>	

Wyeliminowanie tego błędu obliczeniowego powoduje, iż terapia przestaje być dominująca a staje się efektywna kosztowo. Przy takich założeniach progowa cena zbytu netto wynosi ok. 524,67 PLN a więc jest wyższa niż wnioskowana.

##### **Probabilistyczna analiza wrażliwości**

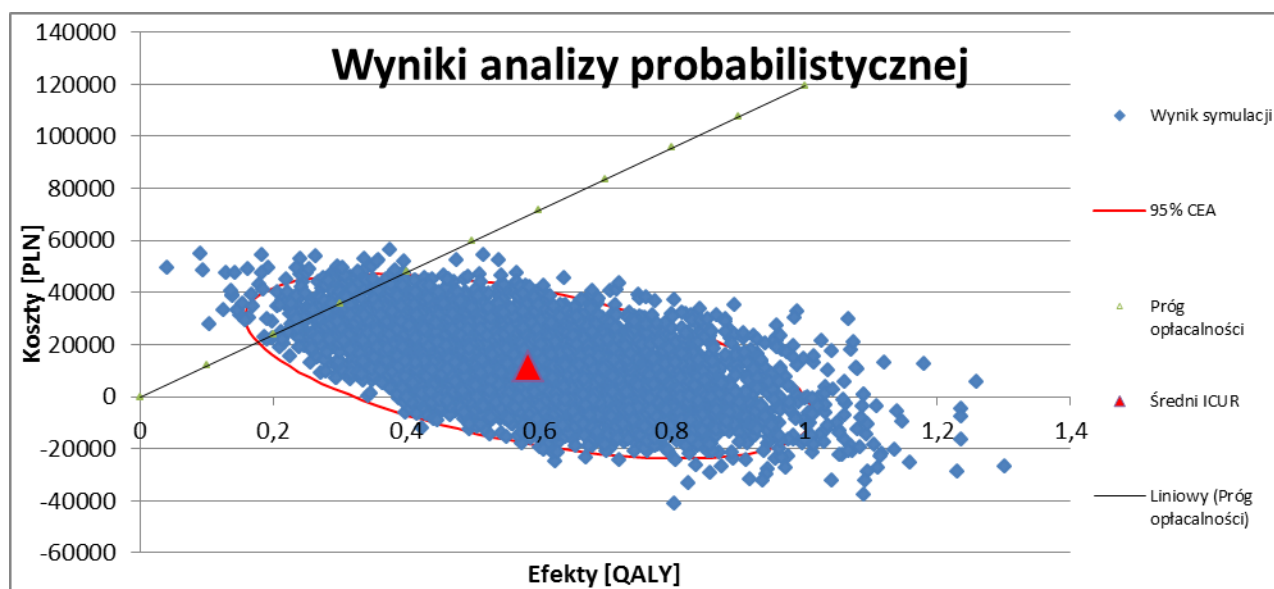
Biorąc pod uwagę niepewność danych wejściowych pochodzących z niepublikowanego doniesienia NCT02031224 (dane dotyczące skuteczności) oraz możliwości przyjęcia różnych wartości na podstawie dostępnych publikacji (np. użyteczności, ilość tabletek dziennie) wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości wykorzystując parametry rozkładów przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 47 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – oszacowania własne Agencji

Parametr	Rozkład	Parametr 1 rozkładu	Parametr 2 rozkładu	Uwagi
Użyteczność stanu "Terapia przedializacyjna"	beta	46,97	17,57	Średnia ze wszystkich wartości przedstawionych przez wnioskodawcę w analizie wrażliwości
Użyteczność stanu "Progresja"	beta	50,93	20,14	Średnia ze wszystkich wartości przedstawionych przez wnioskodawcę w analizie wrażliwości z zastrzeżeniem, że użyteczność stanu "Progresja" nie może być większa niż użyteczność stanu "Terapia przedializacyjna"
Użyteczność stanu "Leczenie nerkozastępcze"	beta	80,09	39,09	Średnia ze wszystkich wartości przedstawionych przez wnioskodawcę w analizie wrażliwości z zastrzeżeniem, że użyteczność stanu "Leczenie nerkozastępcze" nie może być większa niż użyteczność stanu "Progresja"

Parametr	Rozkład	Parametr 1 rozkładu	Parametr 2 rozkładu	Uwagi
Ilość tabletek Ketosterilu dziennie	trójkątny	Min. 12 Max. 24 Dominanta 15		Zgodnie z ChPL Ketosteril pacjent może przyjmować od 3 do 8 tabletek 3 razy dziennie. Dominanta została przyjęta z badania NCT02031224.
Progresja/cykl "Terapia przedializacyjna" - Ketosteril	Log-normal	-3,56	0,259	Wykorzystano odsetek [ ] natomiast błąd standardowy obliczono wykorzystując granice przedziałów ufności dla frakcji obliczone metodą Wilsona
Dializa/cykl "Progresja" - Ketosteril	Log-normal	-1,33	0,273	Wykorzystano odsetek [ ] natomiast błąd standardowy obliczono wykorzystując granice przedziałów ufności dla frakcji obliczone metodą Wilsona
Progresja/cykl "Terapia przedializacyjna" - LPD	Log-normal	-2,34	0,149	Wykorzystano odsetek [ ] natomiast błąd standardowy obliczono wykorzystując granice przedziałów ufności dla frakcji obliczone metodą Wilsona
Dializa/cykl "Progresja" - LPD	Log-normal	-1,46	0,169	Wykorzystano odsetek [ ] natomiast błąd standardowy obliczono wykorzystując granice przedziałów ufności dla frakcji obliczone metodą Wilsona

Wyniki analizy dla 5000 symulacji wskazują, iż wnioskowana interwencja jest opłacalna kosztowo z 97% prawdopodobieństwem.



Rysunek 2 Wyniki symulacji przeprowadzonych w ramach analizy probabilistycznej [źródło: oszacowania własne Agencji]

### Alternatywne podejście analityczne

W niniejszym podrozdziale AWA przedstawiony zostanie alternatywny wariant oszacowań analizy ekonomicznej, w którym porównane zostaną koszty oraz efekty zdrowotne wnioskowanej interwencji i komparatora w [ ], tj. w horyzoncie głównego badania włączonego do analizy klinicznej (NCT02031224), skąd zaczerpnięte zostały dane dot. skuteczności klinicznej i liczebności populacji. Założono takie samo prawdopodobieństwo rozpoczęcia terapii dializacyjnej w każdym miesiącu. Miesięczne koszty terapii Ketosterilem, terapii dializacyjnej oraz monitorowania terapii zaczerpnięto z analizy wnioskodawcy uznając je za wiarygodne. Użyteczności przyjęto zgodnie z założeniem analizy podstawowej wnioskodawcy tj. 0,7 dla stanu „bez dializy” oraz 0,63 dla stanu „dializa”. Założono, że żaden pacjent w tym horyzoncie nie umrze, natomiast po tym okresie nie będą generowane żadne koszty oraz efekty.

Tabela 48. Parametry użyte do alternatywnych obliczeń.

Parametr	Wartość
Koszt Ketosterilu/miesiąc	[ ]
Koszt dializ/miesiąc	5490,04
Koszt monitorowania/miesiąc	65

„Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18)”

Użyteczność stanu zdrowia „dializa”/miesiąc	0,0442
Użyteczność stanu zdrowia „bez dializy”/miesiąc	0,0583
Odsetek pacjentów stosujących Ketosteril pozostających w stanie „bez dializy”/miesiąc	
Odsetek pacjentów stosujących LPD pozostających w stanie „bez dializy”/miesiąc	

Tabela 49. Rozkład kosztów i efektów w zależności od czasu terapii.

Terapia Ketosteril +VLPD						
miesiąc	liczba pacjentów na terapii KD	liczba pacjentów na dializach	koszt terapii Ketosterilem	Koszt dializ	QALY Ketosteril	QALY Dializy
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
Terapia LPD						
miesiąc	liczba pacjentów na terapii LPD	liczba pacjentów na dializach	Koszt terapii LPD	Koszt dializ	QALY LPD	QALY Dializy
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						

Tabela 50. Wyniki alternatywnych obliczeń.

Strategia leczenia	Interwencja	Komparator
Koszt leczenia [PLN]	2 489 110,74	1 472 023,22
Koszt inkrementalny [PLN]	1 017 087,53	

Efekt [QALY]	89,73	86,54
Efekt inkrementalny [QALY]	3,19	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	318 998,34	

Wyniki alternatywnego sposobu obliczeń opartego na założeniach przedstawionych powyżej wskazują, iż w badaniu NCT02031224 ramię leczone Ketosterilem uzyskało 89,73 QALY przy poniesionym koszcie 2 489 110,74 PLN natomiast ramię stosujące dietę LPD uzyskało 86,54 QALY przy poniesionym koszcie 1 472 023,22 PLN. Progowa cena zbytu netto wynosi ok. 166,41 PLN

Patrząc wyłącznie na [REDAKTOWANE] horyzont czasowy należy zauważyć, iż model przedstawiony przez wnioskodawcę jest bardziej konserwatywny niż przedstawione powyżej alternatywne oszacowania.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności leku Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów) stosowanego w ramach programu lekowego (PL) w celu zapobiegania i leczenia następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z PChN.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów z perspektywy NFZ (perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą NFZ) w dożywotnim horyzoncie czasowym (przy założeniu górnej granicy wieku 100 lat, począwszy od 60. r.ż.). Wnioskowana technologia (Ketosteril) w skojarzeniu z dietą o zawartości białka < 0,6 g/kg m.c. była porównywana z dietą  $\geq 0,6$  g/kg m.c.

Z perspektywy NFZ i tożsamej z nią perspektywy wspólnej uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku zastosowania preparatu Ketosteril w połączeniu z dietą bardzo niskobiałkową spowoduje oszczędności rzędu **15 134,92 PLN**. W związku z faktem, że wyniki przedstawionej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej sugerują dominację przedmiotowego produktu nad komparatorem, przy progu opłacalności wynoszącym 119 557 PLN cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Ketosteril wynosi **613,76 PLN**.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych dla niepewnych parametrów analizy zmieniają wnioskowanie dotyczące stosowania ketoanalogów wśród populacji docelowej w przypadku dwóch spośród testowanych parametrów: maksymalny koszt produktu Ketosteril/cykl oraz minimalne prawdopodobieństwo progresji/ cykl w grupie LPD. Wyniki wskazują, że w podanych przypadkach następuje zmiana wnioskowania: technologia z terapii dominującej staje się efektywna kosztowo. Płatnik publiczny ponosi najniższe koszty przy założeniu, że monitorowanie diety niskobiałkowej następuje co 3 miesiące (w przeciwieństwie do comiesięcznych wizyt z analizy podstawowej). Najwyższe koszty będą z kolei generowane w sytuacji, gdy hemodializa będzie przeprowadzana 4 razy w tygodniu.

#### Oszacowania własne Agencji

Wyeliminowanie z przedstawionego przez wnioskodawcę modelu zidentyfikowanego błędu obliczeniowego (błąd polegający na szacowaniu średniego prawdopodobieństwa dializy dla pacjentów w stanie „Progresja” dla [REDAKTOWANE] horyzontu, zamiast na cykl 3-miesięczny) powoduje zmianę wnioskowania względem oszacowań wnioskodawcy. Wskaźnik ICUR na poziomie **3 594,26 PLN** wskazuje, że wnioskowana interwencja jest kosztowo efektywna.

Z powodu niepewności danych pochodzących z manuskryptu NCT02031224 w Agencji przeprowadzono również analizę probabilistyczną. Wyniki analizy dla 5000 symulacji wskazują, iż wnioskowana interwencja jest **opłacalna kosztowo z 97% prawdopodobieństwem**.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu podjęcia decyzji o refundacji w Polsce produktu Ketosteril stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18)” na budżet płatnika publicznego w czteroletnim horyzoncie czasowym (lata 2016-2019).

#### Populacja

W BIA wnioskodawcy przeprowadzono oszacowania populacji docelowej zgodnie z następującym schematem postępowania:

- Kalkulacja przewidywanej liczby osób dorosłych w Polsce na lata 2015-2019 na podstawie danych GUS;
- Określenie wielkości populacji pacjentów z PChN w Polsce na podstawie polskich danych epidemiologicznych - wyniki pilotażu epidemiologicznego PolNef (**Rutkowski 2010, Król 2009**);
- Ustalenie odsetka pacjentów znajdujących się w IV i V stadium zaawansowania PChN na podstawie wyników pilotażu epidemiologicznego PolNef (**Rutkowski 2010**);
- Określenie częstości występowania poszczególnych stadiów PChN w populacji osób dorosłych w USA z ekstrapolacją na liczbę chorych w Polsce (**Myśliwiec 2011**);
- Określenie wielkości populacji pacjentów świadomych choroby i podejmujących leczenie na podstawie publikacji **Coresh 2007**;
- Ustalenie odsetka pacjentów stosujących się do zalecanej diety niskobiałkowej w oparciu o publikację **Boratyńska 1988**;
- Kalkulacja liczby pacjentów w V stadium PChN leczonych terapią nerkozastępczą na podstawie raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce w latach 1992-2007 (**Rutkowski 2009**) - dopasowanie trendu liniowego do wartości z lat 1992-2007 i oszacowanie liczby chorych leczonych w latach 2016-2019;
- Kalkulacja prawdopodobieństwa rocznego przejścia z prowadzonej VLPD+KA lub LPD na leczenie nerkozastępcze na podstawie badania **NCT02031224**.
- Kalkulacja liczby chorych rozpoczynających dializy w latach 2016-2019 w grupie LPD oraz VLPD+KA przy założeniu, że przejście na dializoterapię ma miejsce średnio po pół roku leczenia;
- Ustalenie średniej długości dializowania pacjentów na podstawie publikacji **Śnit 2004** (pacjenci którzy rozpoczęli dializy w danym roku, będą je kontynuować średnio przez kolejne dwa lata).
- Połowa rocznych kosztów leczenia nerkozastępczego doliczana jest do grupy pacjentów, która przeszła na leczenie nerkozastępcze w każdym kolejnym roku horyzontu czasowego.

#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Pominięto przedstawienie wyników analizy z perspektywy pacjenta ze względu na brak jego partycypacji w kosztach terapii.

#### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym (2016 - 2019).

#### Rozpatrywane scenariusze

Scenariusz „istniejący” - brak refundacji produktu Ketosteril w ramach programu lekowego u chorych z PNN w połączeniu z dietą o bardzo niskiej zawartości białka.

Scenariusz „nowy” zakłada refundację produktu Ketosteril w ramach programu lekowego u chorych z PNN w połączeniu z dietą o bardzo niskiej zawartości białka.

#### Kluczowe założenia

W BIA wnioskodawcy oszacowano zmianę kosztów płatnika publicznego wynikającą z leczenia populacji docelowej uwzględnionymi metodami w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. Przedstawiono również wpływ zmian w założeniach przyjętych w analizie na uzyskane wyniki w ramach oceny scenariuszy skrajnych (minimalnego i maksymalnego).

W scenariuszu „istniejącym” założono, brak osób stosujących dietę ubogobiałkową wraz z produktem Ketosteril (VLPD+KA) - udział w rynku określono na poziomie 0%.

W scenariuszu „nowym” opierając się na danych węgierskich **Zakar 2011** oraz wynikach badania **NCT02031224** przyjęto, że w pierwszym roku programu lekowego z terapii skorzysta 4 433 osób pacjentów. W celu wyznaczenia udziałów w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy przyjęto, że rokrocznie o 800 pacjentów więcej skorzysta z diety. Na tej podstawie założono, że 22,22, 26,24, 30,28 i 34,33% pacjentów stosujących obecnie dietę ubogobiałkową przejdzie na dietę o bardzo niskiej podaży białka wspomaganą suplementacją produktem Ketosteril (VLPD+KA) w kolejno pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku działania programu lekowego.

Dawkowanie produktu Ketosteril przyjęto na poziomie 15 tabletek/dobę/pacjenta, zgodnie z zakresem dawkowania określonym w **ChPL Ketosteril** (4 - 8 tabletek 3x/dobę).

#### Założenia analizy scenariuszy skrajnych

W scenariuszu minimalnym przyjęto stały, wynoszący 17,96% w każdym roku horyzontu czasowego analizy, udział w rynku diety oraz brak zwiększania liczby pacjentów leczonych dietą, VLPD+KA lub LPD, w scenariuszu nowym.

W scenariuszu maksymalnym przyjęto 100% udział diety w rynku.

#### **Koszty**

Przedstawiane przez Wnioskodawcę oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na:

- danych dotyczących kosztów leczenia produktem Ketosteril, w szczególności cenę ex-factory produktu uzyskaną od firmy Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
- zarządzeniach i danych NFZ

W niniejszej analizie wnioskodawca uwzględnił następujące kategorie kosztów:

- koszty ketoanalogów aminokwasów (produkt Ketosteril);
- koszty związane z podaniem leku w ramach programu lekowego;
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem ketoanalogów aminokwasów w ramach programu lekowego;
- koszty monitorowania diety niskobiałkowej;
- koszty leczenia nerkozastępczego.

Ze względu na trudności związane z oszacowaniem w analizie nie uwzględniono niemedycznych kosztów bezpośrednich. Nie przedstawiono również kosztów pośrednich z uwagi na przyjętą perspektywę analizy. W celu oszacowania kosztów posłużono się metodą kosztów ogólnych.

#### **Ograniczenia według wnioskodawcy**

„Z powodu trudności, jakie sprawia dokładne oszacowanie udziałów poszczególnych metod leczenia, stosowanych u chorych z PNN posłużono się danymi od firmy Zlecającej. W rzeczywistości liczba pacjentów objętych programem leczenia za pomocą ketoanalogów aminokwasów (produktem Ketosteril) może być inna. Należy mieć jednak na uwadze, że rzeczywisty udział terapii jest trudny do skalkulowania, ponieważ wybór terapii w praktyce zależy od lekarza i stanu zdrowia chorego i siłą rzeczy opiera się na pewnych założeniach”.

#### **Uwagi analityków Agencji**

- Wnioskodawca w oszacowaniu populacji docelowej nie uwzględnił pacjentów z cechami niedożywienia według skali SGA, którzy nie kwalifikują się do wnioskowanego programu lekowego. Oszacowanie liczby pacjentów niedożywionych w populacji docelowej może być bardzo trudne (w przypadku pacjentów dializowanych niedożywienie może występować u 18-76% chorych - **Rutkowski 2010**). W takim wypadku podejście wnioskodawcy, który nie ograniczył pacjentów w IV i V stadium PChN do osób bez cech niedożywienia wydaje się zasadne. Biorąc jednak pod uwagę, że liczba pacjentów z niedożywieniem na etapie kwalifikacji do wnioskowanego programu może stanowić istotny odsetek populacji docelowej, w analizie BIA wnioskodawca powinien odnieść się do omawianego zagadnienia i/lub zastosować odpowiedni wariant w analizie wrażliwości;
- Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, raz w miesiącu pacjent odbywa konsultacje nefrologiczne i dietetyczne. Biorąc pod uwagę fakt, że poradnictwo dietetyczne z udziałem wykwalifikowanego dietetyka może być finansowane z budżetu płatnika publicznego tylko w ramach hospitalizacji, w BIA wnioskodawcy koszt tego świadczenia nie został uwzględniony. W ramach obowiązującego systemu finansowania opieki zdrowotnej konsultacja z wykwalifikowanym dietetykiem nie może być włączona w koszt wizyty ambulatoryjnej (patrz Rozdz. 7 „Uwagi do zapisów programu lekowego”). Poradnictwo dietetyczne dla chorych z PChN powinno być zindywidualizowane, gdyż wymaga opracowania indywidualnego jadłospisu oraz szkolenia w zakresie sposobów przygotowywania potraw. Co więcej, przy ustalaniu zaleceń niezbędne jest

uwzględnienie stadium choroby, szybkości jej progresji, występowania chorób towarzyszących oraz preferencji żywieniowych chorego. Dlatego też, w zespole zaangażowanym w leczenie chorych z PChN powinien znaleźć się wykwalifikowany dietetyk (konieczność udziału wykwalifikowanego dietetyka w terapii PChN podkreślają również wytyczne praktyki klinicznej opisane w rozdziale 3.1.1.). Zatrudnienie wykwalifikowanego dietetyka bądź ewentualne przeszkolenie personelu z zakresu monitorowania diety z pewnością generuje wysokie koszty dla świadczeniodawców. Wątpliwe jest zatem, czy w obecnej sytuacji świadczeniodawcy są w stanie spełnić warunki związane z realizacją programu;

- W ramach programu Kidney Early Evaluation Program (KEEP) nadzorowanego przez NKF zidentyfikowano przeszło 29 tys. osób z PChN (populacja osób dorosłych w USA w okresie 2000-2010), wśród których przeprowadzono ankietę dot. świadomości posiadanej choroby nerek. Ustalono, że wśród osób w IV i V stadium PChN świadomych swojej choroby było odpowiednio 49% i 66% ankietowanych (**Shah 2011**). Z kolei wg. danych NHANES (**USRDS 2014**) w latach 2007-2012 świadomość dorosłych pacjentów w IV stadium wyniosła ok 52%. Wnioskodawca ograniczył populację docelową do pacjentów świadomych PChN jedynie w przypadku subpopulacji w IV stadium choroby (42%) powołując się na mniej aktualne dane, tj. publikację **Coresh 2007** (okres badania: 1999-2004). Powyższe dane wskazują, że świadomość społeczna PChN jest coraz większa. Obserwowany wzrost świadomości społecznej PChN może wynikać m.in. z prowadzonych programów edukacyjnych (w Polsce taką działalność prowadzi np. Polska Federacja Pacjentów Dialtransplant). Z powyższych względów, wnioskodawca szacując populację pacjentów świadomych choroby powinien uwzględnić bardziej aktualne dane z publikacji **Shah 2011 i USRDS 2014**, pierwsza z nich dodatkowo określa odsetek osób świadomych choroby w V stadium PChN (66%). Powyższe uwagi zostały uwzględnione w obliczeniach własnych Agencji.
- Odnoszące się do ogólnej populacji Polski dane wejściowe (źródło: **Rutkowski 2009 i 2010**) na temat odsetka chorych na PChN oraz liczby pacjentów leczonych nerkozastępczo wnioskodawca zaimplementował do obliczeń bazujących na liczebności populacji Polski ograniczonej wyłącznie do osób dorosłych (powyżej 18 r.ż.). W efekcie uzyskana w modelu liczba dorosłych pacjentów chorych na PChN oraz leczonych nerkozastępczo w Polsce jest wyraźnie zaniżona. Potwierdzają to również bardziej aktualne dane raportowane przez European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) (**ERA-EDTA 2008-2012**), według których w 2012 roku w Polsce było ok 28,2 tys. pacjentów leczonych nerkozastępczo (zgodnie z prognozą wnioskodawcy, w 2012 roku leczonych nerkozastępczo miało być jedynie ok. 23,2 tys. chorych).
- Stwierdzono błędy w ekstrakcji danych źródłowych dot. leczenia nerkozastępczego ogółem na mln mieszkańców w latach 1996, 1997 i 2004;
- W oszacowaniach liczby pacjentów w V stadium PChN leczonych nerkozastępczo w Polsce (osoby dorosłe) zastosowano wartość parametru (0,0813%), który opiera się na analizie BIA wnioskodawcy z 2012 r. „Produkt Ketosteril® stosowany w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek - analiza wpływu na system ochrony zdrowia”. W przytoczonej analizie wartość omawianego parametru została wyznaczona na podstawie prognozy pacjentów leczonych nerkozastępczo w latach 2012-2014 z uwzględnieniem danych z 1992-2007 r. (**Rutkowski 2009**). W bieżącym opracowaniu BIA wnioskodawca powinien uaktualnić prognozę pacjentów leczonych nerkozastępczo na lata 2016-2019 z uwzględnieniem bardziej aktualnych danych, tj. corocznego raportu ERA-EDTA (**ERA-EDTA 2008-2012**).
- Zdanie z bieżącego opracowania BIA wnioskodawcy, tj. „(...) Analogicznie, jak w pierwotnej wersji BIA [19] w celu wyznaczenia udziałów w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy przyjęto, że rokrocznie o 800 pacjentów więcej skorzysta z diety (...)” jest nieprawdziwe. W pierwotnej wersji BIA wnioskodawca przyjął, że w kolejnych latach liczba pacjentów, która skorzysta z terapii w ramach programu lekowego będzie sukcesywnie wzrastać o 20% w skali roku.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowania oparto na danych demograficznych GUS, wynkach pilotażu epidemiologicznego PolNef oraz publikacjach naukowych stanowiących wiarygodne źródła danych.



Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Horyzont czasowy obejmuje cztery lata (2016-2019).
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	Nie dotyczy	We wnioskowanym wskazaniu brak jest alternatywnych opcji terapeutycznych dla wnioskowanej interwencji.
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	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Nie otrzymano danych z NFZ
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Podmiot odpowiedzialny wnioskując o objęcie leku refundacją w ramach programu lekowego, gdzie lek będzie dostępny dla pacjenta bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Na wykazie leków refundowanych brak jest innych substancji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Podmiot odpowiedzialny wnioskując o włączenie preparatu Ketosteril do nowej grupy limitowej.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	?	Konsultacja dietetyczna nie może być finansowana z budżetu płatnika publicznego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej;
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stwierdzono błędy w ekstrakcji danych dot. liczby pacjentów leczonych nerkozastępczo i odsetka pacjentów świadomych PChN.</li> <li>Liczby pacjentów leczonych nerkozastępczo w Polsce jest niedoszacowana ze względu na odniesienie danych o liczbie pacjentów na milion mieszkańców ogółem do populacji osób &gt;18 r.ż.</li> </ul>

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	2015: 3 627 409 Rok 1: 3 626 577 Rok 2: 3 624 251 Rok 3: 3 621 390 Rok 4: 3 617 242
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	2015: 19 958 Rok 1: 19 954 Rok 2: 19 941 Rok 3: 19 925 Rok 4: 19 902

Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	2015: <b>2</b>
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: <b>0</b> Rok 2: <b>0</b> Rok 3: <b>0</b> Rok 4: <b>0</b>
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: <b>4 433</b> Rok 2: <b>5233</b> Rok 3: <b>6 033</b> Rok 4: <b>6 833</b>

źródło: : Rozdz. 2 BIA wnioskodawcy (wersja 2015)

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący – wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
VLPD+KA	■	■	■	■
Koszt produktu Ketosteril	■	■	■	■
Koszt monitorowania diety	■	■	■	■
Leczenie nerkozastępcze po VLPDD+KA (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)	■	■	■	■
Leczenie nerkozastępcze po VLPD+KA (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)	■	■	■	■
LPD	■	■	■	■
Koszt produktu Ketosteril	■	■	■	■
Koszt monitorowania diety	■	■	■	■
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)	■	■	■	■
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)	■	■	■	■
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>171 754 742</b>	<b>488 114 578</b>	<b>804 246 092</b>	<b>803 596 989</b>

źródło: Rozdz. 2 BIA wnioskodawcy (wersja 2015), pl k „Uzupełnienie\_minimalne\_wymagania\_Ketosteril.xlsm” wnioskodawcy

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy - wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
VLPD+KA	■	■	■	■
Koszt produktu Ketosteril	■	■	■	■
Koszt monitorowania diety	■	■	■	■
Leczenie nerkozastępcze po VLPDD+KA (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)	■	■	■	■
Leczenie nerkozastępcze po VLPD+KA (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)	■	■	■	■
LPD	■	■	■	■
Koszt produktu Ketosteril	■	■	■	■
Koszt monitorowania diety	■	■	■	■
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)	■	■	■	■
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)	■	■	■	■
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>215 260 873</b>	<b>501 701 245</b>	<b>781 187 443</b>	<b>782 220 859</b>

źródło: Rozdz. 2 w BIA wnioskodawcy (wersja 2015), pl k „Uzupełnienie\_minimalne\_wymagania\_Ketosteril.xlsm” wnioskodawcy

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
VLPD+KA				
Koszt produktu Ketosteril				
Koszt monitorowania diety				
Leczenie nerkozastępcze po VLPDD+KA (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
Leczenie nerkozastępcze po VLPD+KA (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
LPD				
Koszt produktu Ketosteril				
Koszt monitorowania diety				
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>43 506 131</b>	<b>13 586 668</b>	<b>-23 058 649</b>	<b>-21 376 131</b>

źródło: Rozdz. 2 BIA wnioskodawcy (wersja 2015), pl k „Uzupelnienie\_minimalne\_wymagania\_Ketosteril.xlsm” wnioskodawcy

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż finansowanie ze środków publicznych terapii preparatem Ketosteril w populacji docelowej analizy spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 43,5 i 13,6 mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji. Natomiast w kolejnych latach finansowanie wnioskowanej technologii wygeneruje dla NFZ oszczędności w wys. ok. 23,1 i 21,4 mln PLN w kolejno trzecim i czwartym roku działania programu.

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne –warianty skrajne [PLN]

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
WARIANT MINIMALNY	VLPD+KA				
	Koszt produktu Ketosteril				
	Koszt monitorowania diety				
	Leczenie nerkozastępcze po VLPDD+KA (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
	Leczenie nerkozastępcze po VLPD+KA (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
	LPD				
	Koszt produktu Ketosteril				
	Koszt monitorowania diety				
	Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
	Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>35 172 827</b>	<b>-1 490 148</b>	<b>-38 134 831</b>	<b>-38 122 656</b>	
WARIANT MAKSYMALNY	VLPD+KA				
	Koszt produktu Ketosteril				
	Koszt monitorowania diety				
	Leczenie nerkozastępcze po VLPDD+KA (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
	Leczenie nerkozastępcze po VLPD+KA (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
	LPD				
	Koszt produktu Ketosteril				
	Koszt monitorowania diety				
	Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				

Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>195 837 860</b>	<b>48 515 111</b>	<b>-143 088 092</b>	<b>-126 905 914</b>

źródło: Rozdz. 2 BIA wnioskodawcy (wersja 2015), pl k „Uzupełnienie\_minimalne\_wymagania\_Ketosteril.xlsm” wnioskodawcy

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono również oszacowania wariantów skrajnych, minimalnego i maksymalnego. Oszacowania przeprowadzone przez autorów BIA wnioskodawcy sugerują, że w przypadku przyjęcia założeń wariantu minimalnego (stały, wynoszący 17,96% w każdym roku horyzontu czasowego analizy, udział w rynku ketodiety oraz brak zwiększania liczby pacjentów leczonych dietą, VLPD+KA lub LPD, w scenariuszu nowym) budżet płatnika publicznego zostanie obciążony dodatkowym kosztem rządu ok 35,2 mln PLN w pierwszym roku działania programu lekowego, natomiast w następnych 3 latach wnioskowana technologia wygeneruje oszczędności w wys. kolejno 1,5, 38,13 i 38,12 mln PLN. Zgodnie z wynikami oszacowań wariantu maksymalnego (przejęcia całego rynku przez produkt Ketosteril) wprowadzenie wnioskowanego produktu na listę leków refundowanych spowoduje obciążenie NFZ dodatkowym kosztem ok. 195,9 i 48,5 mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku działania programu. W tym samym wariantcie, w kolejnych latach refundacji wnioskowana technologia przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego w wys. ok 143,1 mln PLN (3 rok programu) i 126,9 mln PLN (4 rok programu).

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z tym, że BIA przedłożone przez wnioskodawcę oprócz nieaktualnych danych zawiera również błędy w konstrukcji modelu, analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne. W modelu wnioskodawcy wprowadzono następujące zmiany:

- Odsetek chorych na PChN w Polsce ustalono na podstawie danych NHANES za lata 2007-2010 dla populacji osób dorosłych w USA (13,6%) (**USRDS 2014**), przy założeniu że współczynnik chorobowości dla PChN w Polsce jest podobny jak w USA (**Myśliwiec 2011**). Dostępne krajowe dane epidemiologiczne na temat odsetka chorych na PChN (**Rutkowski 2009 i 2010**) dotyczą ogólnej populacji Polski i nie można ich implementować do obliczeń bazujących na liczebności populacji osób dorosłych.
- Ograniczono liczebność populacji w V stadium PChN do osób świadomych choroby na podstawie publikacji **Shah 2011** (66%). Wnioskodawca nie przedstawił danych źródłowych na temat świadomości PChN w V stadium choroby i nie uwzględnił tego parametru w oszacowaniu liczebności populacji docelowej.
- Odsetek pacjentów świadomych PChN w IV stadium choroby określono jako średnią z dwóch danych źródłowych (50,5%), tj. **Shah 2011** (49%) i **USRDS 2014** (52%);
- W celu oszacowania liczby pacjentów w V stadium PChN leczonych nerkozastępczo w Polsce wykorzystano dane na temat liczby pacjentów leczonych nerkozastępczo uzyskanych z raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce w latach 1992-2007 (**Rutkowski 2009**) oraz corocznych raportów ERA-EDTA za okres 2008-2012 (**ERA-EDTA 2008-2012**). Liczbę chorych leczonych nerkozastępczo w latach 2016-2019 oszacowano na podstawie trendu liniowego dopasowanego do wartości z lat 2005-2012. W obliczeniach wnioskodawcy trend liniowy dopasowano jedynie do wartości z lat 1992-2007 (**Rutkowski 2009**), a w prognozie liczby chorych leczonych nerkozastępczo na lata 2016-2019 zastosowano nieaktualną wartość parametru „liczba pacjentów w V stadium PChN leczonych nerkozastępczo w Polsce” (0,0813%).
- Prognozowaną liczbę pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do terapii produktem Ketosteril w ramach programu lekowego oszacowano na podstawie parametrów źródłowych wnioskodawcy oraz ustaleniu, że w kolejnych latach liczba ta będzie sukcesywnie wzrastać o 20% w skali roku, analogicznie do pierwotnej wersji BIA (wnioskodawca błędnie przyjął, że rokrocznie o 800 pacjentów więcej skorzysta z ketodiety).

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący – wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
VLPD+KA				
Koszt produktu Ketosteril				
Koszt monitorowania diety				
Leczenie nerkozastępcze po VLPDD+KA (dializoterapia -				

„Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18)”

przejsie w polowie danego roku)				
Leczenie nerkozastępcze po VLPD+KA (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
LPD				
Koszt produktu Ketosteril				
Koszt monitorowania diety				
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>206 998 928</b>	<b>585 762 463</b>	<b>959 740 846</b>	<b>947 602 644</b>

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy - wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
VLPD+KA				
Koszt produktu Ketosteril				
Koszt monitorowania diety				
Leczenie nerkozastępcze po VLPDD+KA (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
Leczenie nerkozastępcze po VLPD+KA (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
LPD				
Koszt produktu Ketosteril				
Koszt monitorowania diety				
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>255 823 802</b>	<b>598 635 995</b>	<b>930 545 704</b>	<b>919 412 417</b>

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
VLPD+KA				
Koszt produktu Ketosteril				
Koszt monitorowania diety				
Leczenie nerkozastępcze po VLPDD+KA (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
Leczenie nerkozastępcze po VLPD+KA (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
LPD				
Koszt produktu Ketosteril				
Koszt monitorowania diety				
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>48 824 873</b>	<b>12 873 531</b>	<b>-29 195 142</b>	<b>-28 190 226</b>

Wyniki obliczeń własnych wskazują, iż finansowanie ze środków publicznych terapii preparatem Ketosteril w populacji docelowej analizy spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 48,8 i 12,9 mln PLN w

odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji. Natomiast w trzecim i czwartym roku działania programu w finansowanie wnioskowanej technologii wygeneruje dla NFZ oszczędności w wys. kolejno ok. 29,2 i 28,2 mln PLN.

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne –warianty skrajne [PLN]

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
WARIANT MINIMALNY	VLPD+KA				
	Koszt produktu Ketosteril				
	Koszt monitorowania diety				
	Leczenie nerkozastępcze po VLPDD+KA (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
	Leczenie nerkozastępcze po VLPD+KA (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
	LPD				
	Koszt produktu Ketosteril				
	Koszt monitorowania diety				
	Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
	Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>42 389 896</b>	<b>-2 310 642</b>	<b>-46 428 061</b>	<b>-45 841 317</b>
WARIANT MAKSYMALNY	VLPD+KA				
	Koszt produktu Ketosteril				
	Koszt monitorowania diety				
	Leczenie nerkozastępcze po VLPDD+KA (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
	Leczenie nerkozastępcze po VLPD+KA (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
	LPD				
	Koszt produktu Ketosteril				
	Koszt monitorowania diety				
	Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
	Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>236 023 918</b>	<b>50 224 911</b>	<b>-182 197 997</b>	<b>-161 814 451</b>

Obliczenia własne przeprowadzono również w ramach wariantów skrajnych. Przyjęcie założenia wariantu minimalnego (stały, wynoszący 17,96% w każdym roku horyzontu czasowego analizy, udział w rynku ketodiety oraz brak zwiększania liczby pacjentów leczonych dietą, VLPD+KA lub LPD, w scenariuszu nowym) budżet płatnika publicznego zostanie obciążony dodatkowym kosztem rządu ok 42,4 mln PLN w pierwszym roku działania programu lekowego, natomiast w następnych 3 latach wnioskowana technologia wygeneruje oszczędności w wys. kolejno 2,3, 46,4 i 45,8 mln PLN. Zgodnie z wynikami oszacowań wariantu maksymalnego (przejęcia całego rynku przez produkt Ketosteril) wprowadzenie wnioskowanego produktu na listę leków refundowanych spowoduje obciążenie NFZ dodatkowym kosztem ok. 236,0 i 50,2 mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku działania programu. W tym samym wariantcie, w kolejnych latach refundacji wnioskowana technologia przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego w wys. ok 182,2 mln PLN (trzeci rok programu) i 161,8 mln PLN (czwarty rok programu).

Z uwagi na fakt, że w bieżącej wersji BIA wnioskodawcy nie przedstawiono uaktualnionej analizy wrażliwości, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne. Uwzględniono następujące założenia (każde założenie stanowi oddzielny wariant obliczeniowy):

- maksymalny odsetek pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w populacji osób dorosłych w Polsce określony na podstawie publikacji **Król 2009** (18,4%);
- minimalny (0,9%) i maksymalny (1,82%) odsetek pacjentów w IV stadium PChN wśród wszystkich chorych na PChN w Polsce oszacowany na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych (**Rutkowski 2010, Myśliwiec 2011**);

- ograniczenie populacji pacjentów w IV stadium choroby do pacjentów z poziomem wskaźnika GFR mieszczącym się w przedziale 15-25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (66,67%) (**ChPL Ketosteril**; odsetek oszacowano zakładając jednostajny rozkład pacjentów ze względu na parametr GFR).

W niniejszej analizie wrażliwości nie uwzględniono wariantu z minimalnym odsetkiem pacjentów z PChN w populacji osób dorosłych w Polsce. Zawarte w prezentacji **Rutkowski 2009** szacunkowe dane epidemiologiczne na temat odsetka pacjentów z PChN w Polsce prawdopodobnie odnoszą się do ogółu społeczeństwa.

Tabela 61. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne [PLN]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
<b>Maksymalny odsetek pacjentów z PChN</b>				
VLPD+KA				
Koszt produktu Ketosteril				
Koszt monitorowania diety				
Leczenie nerkozastępcze po VLPDD+KA (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
Leczenie nerkozastępcze po VLPD+KA (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
LPD				
Koszt produktu Ketosteril				
Koszt monitorowania diety				
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>67 191 853</b>	<b>18 644 028</b>	<b>-37 971 019</b>	<b>-35 433 290</b>
<b>Minimalny odsetek pacjentów w IV stadium PChN</b>				
VLPD+KA				
Koszt produktu Ketosteril				
Koszt monitorowania diety				
Leczenie nerkozastępcze po VLPDD+KA (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
Leczenie nerkozastępcze po VLPD+KA (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
LPD				
Koszt produktu Ketosteril				
Koszt monitorowania diety				
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>39 849 505</b>	<b>10 051 992</b>	<b>-24 885 104</b>	<b>-24 616 735</b>
<b>Maksymalny odsetek pacjentów w IV stadium PChN</b>				
VLPD+KA				
Koszt produktu Ketosteril				
Koszt monitorowania diety				
Leczenie nerkozastępcze po VLPDD+KA (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
Leczenie nerkozastępcze po VLPD+KA (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				

LPD				
Koszt produktu Ketosteril				
Koszt monitorowania diety				
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>59 052 618</b>	<b>16 087 165</b>	<b>-34 085 900</b>	<b>-32 229 539</b>
<b>Ograniczenie populacji w IV stadium PChN do wskaźnika GFR z przedziału 15-25 ml/min/m<sup>2</sup></b>				
VLPD+KA				
Koszt produktu Ketosteril				
Koszt monitorowania diety				
Leczenie nerkozastępcze po VLPDD+KA (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
Leczenie nerkozastępcze po VLPD+KA (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
LPD				
Koszt produktu Ketosteril				
Koszt monitorowania diety				
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - przejście w połowie danego roku)				
Leczenie nerkozastępcze po LPD (dializoterapia - kontynuacja z poprzedniego roku - maksymalnie 3 lata)				
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>39 572 125</b>	<b>9 964 753</b>	<b>-24 751 386</b>	<b>-24 505 459</b>

Przyjęcie założenia o maksymalnym odsetku pacjentów z PChN wiąże się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o ok 67,2 i 18,6 mln PLN w kolejno pierwszym i drugim roku działania wnioskowanego programu lekowego oraz z uzyskaniem oszczędności w wys. 38,0 i 35,4 mln PLN w kolejnych dwóch latach refundacji.

Realizacja założenia o minimalnym odsetku pacjentów w IV stadium PChN w pierwszych dwóch latach działania programu przyczyni się do wzrostu wydatków płatnika publicznego o kolejno ok. 38,8 i 10,1 mln PLN, natomiast w trzecim i czwartym roku refundacji NFZ uzyska oszczędności na poziomie odpowiednio ok. 24,9 i 24,6 mln PLN.

Przyjęcie założenia o maksymalnym odsetku pacjentów w IV stadium PChN wskazuje na wzrost kosztów poniesionych przez płatnika publicznego o ok. 59,1 i 16,1 mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji preparatu Ketosteril w ramach wnioskowanego programu lekowego. Następne dwa lata działania programu przyniosą NFZ oszczędności w kwocie kolejno 34,1 i 32,2 mln PLN.

Przyjęcie założenia o ograniczeniu populacji w IV stadium PChN do wskaźnika GFR z przedziału 15-25 ml/min/m<sup>2</sup> sugeruje wzrost kosztów poniesionych przez płatnika publicznego o ok. 39,6 i 10,0 mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku działania wnioskowanego programu lekowego. W trzecim i czwartym roku, refundacja ocenianej technologii przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności w wys. kolejno 24,8 i 24,5 mln PLN.

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy jest ocena wpływu podjęcia decyzji o refundacji w Polsce produktu Ketosteril **stosowanego w ramach programu lekowego** „Leczenie chorób nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18)” na budżet płatnika publicznego **w czteroletnim horyzoncie czasowym** (lata 2016-2019). Analizę przeprowadzono wyłącznie z **perspektywy płatnika publicznego (NFZ)**. W BIA wnioskodawcy oszacowano zmianę kosztów płatnika publicznego wynikającą z leczenia populacji docelowej uwzględnionymi metodami w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy.

W **scenariuszu „istniejącym”** założono brak refundacji produktu Ketosteril, zaś w **scenariuszu „nowym”** przyjęto, że produkt Ketosteril uzyskuje refundację w populacji docelowej zgodnej z opisem zamieszczonym



w proponowanym programie lekowym. W **scenariuszu minimalnym** przyjęto stały, wynoszący 17,96% w każdym roku horyzontu czasowego analizy, udział w rynku ketodiety oraz brak zwiększania liczby pacjentów leczonych dietą, VLPD+KA lub LPD, w scenariuszu nowym. W **scenariuszu maksymalnym** przyjęto 100% udział ketodiety w rynku.

W niniejszej analizie wnioskodawca uwzględnił następujące **kategorie kosztów**: koszty ketoanalogów aminokwasów (produkt Ketosteril); koszty związane z podaniem leku w ramach programu lekowego; koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem ketoanalogów aminokwasów w ramach programu lekowego; koszty monitorowania diety niskobiałkowej; koszty leczenia nerkozastępczego.

Wyniki inkrementalne analizy w **wariacie podstawowym** wskazują, że finansowanie ze środków publicznych terapii preparatem Ketosteril w populacji docelowej analizy spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. **43,5 i 13,6 mln PLN** w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji, a w kolejnych latach finansowanie wnioskowanej technologii wygeneruje dla NFZ oszczędności w wys. ok. **23,1 i 21,4 mln PLN** (kolejno trzeci i czwarty roku działania programu). Przyjęcie założenia **wariantu minimalnego** budżet płatnika publicznego zostanie obciążony dodatkowym kosztem ok **42,4 mln PLN** w pierwszym roku działania programu lekowego, natomiast w następnych 3 latach wnioskowana technologia wygeneruje oszczędności w wys. kolejno **2,3, 46,4 i 45,8 mln PLN**. Zgodnie z wynikami oszacowań **wariantu maksymalnego** wprowadzenie wnioskowanego produktu na listę leków refundowanych spowoduje obciążenie NFZ dodatkowym kosztem ok. **236,0 i 50,2 mln PLN** w odpowiednio pierwszym i drugim roku działania programu. W tym samym wariacie, w kolejnych latach refundacji wnioskowana technologia przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego w wys. ok **182,2 mln PLN** (trzeci rok programu) i **161,8 mln PLN** (czwarty rok programu).

W związku z istotnymi błędami w konstrukcji modelu przedłożonego przez wnioskodawcę analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne, korygujące zidentyfikowane w procesie weryfikacji błędy. W obliczeniach własnych uwzględniono korektę sposobu oszacowania populacji docelowej i udziału wnioskowanej interwencji w rynku. Według przeprowadzonych **obliczeń własnych**, finansowanie ze środków publicznych terapii preparatem Ketosteril w populacji docelowej analizy (**wariant podstawowy**) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. **48,8 i 12,9 mln PLN** w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji. Natomiast w trzecim i czwartym roku działania programu finansowanie wnioskowanej technologii wygeneruje dla NFZ oszczędności w wys. kolejno ok. **29,2 i 28,2 mln PLN**. W wyniku przyjęcia założenia **wariantu minimalnego** budżet płatnika publicznego zostanie obciążony dodatkowym kosztem ok **42,4 mln PLN** w pierwszym roku działania programu lekowego, natomiast w następnych 3 latach wnioskowana technologia wygeneruje oszczędności w wys. kolejno **2,3, 46,4 i 45,8 mln PLN**. Zgodnie z wynikami oszacowań **wariantu maksymalnego** wprowadzenie wnioskowanego produktu na listę leków refundowanych spowoduje obciążenie NFZ dodatkowym kosztem ok. **236,0 i 50,2 mln PLN** w odpowiednio pierwszym i drugim roku działania programu. W tym samym wariacie, w kolejnych latach refundacji wnioskowana technologia przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego w wys. ok **182,2 mln PLN** (trzeci rok programu) i **161,8 mln PLN** (czwarty rok programu).

W ramach **analizy wrażliwości** przedstawiono wyniki inkrementalne (koszty/oszczędności[-]; mln PLN) obliczeń własnych dla 1/2/3/4 roku refundacji preparatu Ketosteril przeprowadzonych na podstawie oszacowań uwzględniających następujące założenia założenia o

- maksymalnym odsetku pacjentów z PChN (67,2/18,6/-38,0/-35,4),
- minimalnym odsetku pacjentów w IV stadium PChN (38,8/10,1/-24,9/-24,6),
- maksymalnym odsetku pacjentów w IV stadium PChN (59,1/16,1/-34,1/-32,2),
- ograniczeniu populacji w IV stadium PChN do wskaźnika GFR z przedziału 15-25 ml/min/m<sup>2</sup> (39,6/10,0/-24,8/-24,5).

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja odnosi się do wymienionych poniżej fragmentów programu lekowego.

- Kryteria włączenia – do programu mają być kwalifikowani pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia nerkozastępczego.

Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca przedstawił analizę kliniczną zakładającą, że w populację korzystającą z terapii preparatem Ketosteril spodziewana jest korzyść zdrowotna w postaci spowolnienia progresji PChN w postaci wydłużenia czasu do wprowadzenia terapii nerkozastępczej. Nie mamy danych, wskazujących, czy że w analizowanej populacji byli pacjenci z przeciwwskazaniami do terapii nerkozastępczej.

- Kryteria włączenia – przestrzeganie ubogobiałkowej diety (spożycie białka równe lub niższe niż 0,6 g/kg/ d) pod indywidualnym nadzorem dietetyka nad dietą pacjenta. Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii Prof. dr hab. Marian Klinger podnosił (opinia z 2013r. i podtrzymanie opinii z 2015r.) kwestię konieczności zapewnienia nadzoru dietetyka nad dietą pacjenta, gdzie w praktyce na oddziałach nefrologicznych nie zatrudnia się dietetyków, a porady dietetyczne polegają na przeszkoleniu pacjenta przez nefrologa lub pielęgniarkę nefrologiczną podczas wizyty ambulatoryjnej.

Zdaniem Agencji wymóg zapewnienia pacjentom na wskazanej diecie nadzoru dietetyka (w postaci wizyty ambulatoryjnej) jest niezbędne w zapewnieniu przestrzegania takiej diety, która jest bardzo trudna do wyegzekwowania u pacjenta przez dłuższy czas, szczególnie w warunkach domowych, w jakich będzie większość pacjentów objętych programem. Jest to szczególnie ważne dla zapewnienia utrzymania pacjenta w leczeniu w ramach programu.

Podmiot wnioskujący o refundację argumentuje, iż po stronie świadczeniodawcy leży zapewnienie warunków realizacji świadczenia tj. zapewnienie fachowych konsultacji dietetycznych pacjentom zakwalifikowanym do programu. Dalej podaje, iż świadczeniodawca powinien spełnić ten warunek poprzez zatrudnienie wykwalifikowanego dietetyka bądź przeszkolenie odpowiedniego personelu z zakresu przestrzegania i monitorowania diety przez pacjentów.

Agencja nie zgadza się z twierdzeniem, iż porady dietetyczne mogą być udzielane przez przeszkolony z zakresu przestrzegania i monitorowania diety przez pacjentów personel poradni nefrologicznej. Zdaniem Agencji należy zapewnić pacjentom wizyty prowadzone przez wykwalifikowanego dietetyka.

- Kryteria włączenia – wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR wg wzoru MDRD) = eGFR) < niż 25 ml/min/1,73m<sup>2</sup> p.c. przy jednoczesnym kryterium zakończenia udziału w programie opisanym, jako GFR > niż 30 ml/min (Agencja przyjmuje, że mowa jest o eGFR wyrażony w ml/min/1,73m<sup>2</sup> p.c.)

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie w ramach AR polega na wygenerowaniu oszczędności poprzez upowszechnienie wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników tańszych od podstawy limitu, co przełoży się na częstsze korzystanie z leków o cenie detalicznej niższej od limitu. Przedstawione w AR formy udostępniania informacji pacjentom to m.in. udostępnienie internetowej bazy, rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu i ogłoszenia społeczne w mediach, przy czym podkreślono, że istnieje wiele innych sposobów upowszechniania takich informacji. Komunikat kierowany do pacjenta powinien zawierać informacje o lekach w ramach tej samej grupy limitowej (w tym skład grup limitowych), odpłatności za dany produkt leczniczy i kwocie refundacji obciążającej płatnika, a także o jednostkowym koszcie dla pacjenta i NFZ (koszcie dziennej dawki leku) ze wskazaniem na leki najtańsze z perspektywy pacjenta i płatnika. Podjęte działania doprowadzą do finansowania leków tańszych niż limit oraz wzrostu konkurencyjności cenowej i presję na obniżenie cen przez producentów leków o wyższych cenach. Zdaniem wnioskodawcy, głównym mechanizmem generowanych oszczędności ma być wzrost udziału w rynku leków tańszych i w efekcie obniżenie podstawy limitu.

Wnioskodawca przeprowadził symulację interwencji oszczędnościowej na dwóch przykładowych grupach limitowych, tj. 219.2 ("Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi") i 77.0 ("Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy"). W scenariuszu pesymistycznym wygenerowane oszczędności w budżecie NFZ obliczono jedynie w obrębie powyższych

dwóch grup limitowych, zaś w scenariuszu bazowym i optymistycznym uwzględniono wszystkie grupy limitowe. AR przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym, a roczny koszt inkrementalny wynikający z zastosowania interwencji oszczędnościowej jest taki sam w obu latach.

Tabela 62 Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Wariant	2016	2017
<b>Inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika [PLN]</b>		
Analiza podstawowa	43 506 131	13 586 668
Scenariusz minimalny	35 172 827	-1 490 148
Scenariusz maksymalny	195 837 860	48 515 111
<b>Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej – wielkość uwolnionych środków [PLN]</b>		
Scenariusz pesymistyczny	-69 884 665	-139 769 330
Scenariusz bazowy	-203 147 059	-406 294 118
Scenariusz optymistyczny	-503 853 110	-1 007 706 220

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

#### Uwagi:

Jedynym uwzględnionym przez wnioskodawcę ograniczeniem interwencji oszczędnościowej jest założenie, że „(...) na liście leków refundowanych na pewno znajdują się grupy limitowe, które aktualnie (bez wprowadzenia interwencji oszczędnościowej) posiadają limity ustalone na najtańszych produktach w grupie.” Można zatem zakładać, że wnioskodawca przyjmuje 100% skuteczność interwencji oszczędnościowej, w wyniku której produkt o najniższej cenie detalicznej w przeliczeniu na DDD (lub jednostkę wyrobu medycznego) w określonej grupie limitowej osiąga 15,1% obrotu ilościowego. Zdaniem Agencji, interwencja polegająca na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników tańszych od podstawy limitu w rzeczywistości będzie dużo mniej efektywna. Mniejsza skuteczność proponowanej interwencji, może być związana z tym, że:

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

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 13.07.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących diety o bardzo niskiej podaży białka suplementowanej produktem leczniczym Ketosteril stosowanej u pacjentów z PChN w okresie przeddializacyjnym. W przypadku braku odnalezienia dokumentów odnoszących się bezpośrednio do nazwy handlowej wnioskowanej interwencji przedstawiono wytyczne i rekomendacje odnoszące się do ketoanalogów aminokwasów ogółem. Odnaleziono łącznie 5 dokumentów odnoszących się do przedmiotu wyszukiwania. Zestawienie rekomendacji zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 63. Rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanej technologii

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Zespół Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii (ZKKMDN), Polska, 2011	Stosowania ketoanalogów aminokwasów i roztworu aminokwasów w leczeniu niedożywienia i zapobieganiu mu u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek	Nie podano uzasadnienia wydanych rekomendacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>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 <u>zaleca się stosowanie diety niskobiałkowej wraz z ketoanalogami aminokwasów (KA) lub aminokwasami</u>. W warunkach polskich – ketosteril;</li> <li>Typowa dawka początkowa ketosterilu to 100 mg/kg nmc./dobę, czyli 1 tabl./6 kg m.c./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.</li> <li>Konieczne jest w trakcie terapii comiesięczne monitorowanie czynności nerek oraz stężeń wapnia i fosforu w osoczu.</li> <li>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);</li> <li>Leczenie ketodieta należy zakończyć, jeżeli pacjent nie utrzymuje diety z ograniczeniem białka 0,4–0,6 g/kg mc/dobę, co można stwierdzić nie wcześniej niż po 3 miesiącach terapii. Leczenie należy również przerwać po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego.</li> <li>Dobra współpraca chorych w procesie leczenia z zastosowaniem ketodiety szacowana jest na 50%.</li> </ul>
American Dietetic Association (ADA), USA, 2010	Odżywianie w PChN	Konsensus ekspertów na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych	Dieta z bardzo niską podażą białka w przypadku eGFR <20 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> . Przy dostępności do terapii KA kontrolowana dieta z restrykcyjną podażą białka może być brana pod uwagę. <u>Dopuszcza się stosowanie kontrolowanej diety z podażą białka na poziomie 0,3-0,5 g/kg m.c./dzień z dodatkiem KA u dorosłych pacjentów z PChN, niedializowanych, bez cukrzycy z eGFR &lt;20 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.</u>
European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Europa, 2006	Żywnienie dojelitowe u dorosłych z niewydolnością nerek	Rekomendacje na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych	Rekomendacje dot. podaży białka dla pacjentów stabilnych metabolicznie (szeroki zakres podanych wartości zależy od stopnia niewydolności nerek, nawyków żywieniowych, podaży energii i innych czynników) (B): <ul style="list-style-type: none"> <li>GFR = 25–70 ml/min: 0,55–0,60 g/kg m.c./dzień (2/3 HBV),</li> <li>GFR &lt; 25 ml/min: 0,55–0,60 g/kg m.c./dzień (2/3 HBV) lub 0,28 g/kg m.c./dzień +niezbędne aminokwasy (EAA) lub EAA + KA</li> </ul> <u>W celu ochrony funkcji nerek proponuje się niezbędne aminokwasy i KA w połączeniu z preparatami niskobiałkowymi.</u>
Indian Society of Nephrology (ISN), Indie, 2005	Dieta pacjentów w okresie przeddializacyjnym	Nie podano uzasadnienia wydanych rekomendacji	Pacjenci ze stwierdzonym białkomoczem nerczycowym: Dieta o bardzo niskiej podaży białka (0,3 g/kg m.c./dzień) z dodatkiem KA podana pacjentom z PChN w fazie V znacznie zmniejsza ilość azotu mocznikowego, pozwala na utrzymanie wagi ciała, równowagi w zakresie stężenia azotu, surowiczej albuminy, i transferyn w standardowym zakresie czasu od 4-19 miesięcy. Restrykcyjna dieta białkowa w połączeniu z KA może poprawić nietolerancję glukozy w mocznicę poprzez zwiększenie wrażliwości tkanki na insulinę nietolerancję. Należy jednak zaznaczyć, że suplementy w postaci niezbędnych aminokwasów i KA nie wykazują właściwości odżywczych u pacjentów z PChN, którzy jedzą więcej niż

			<p>minimalną ilość białka, ponieważ wzrasta u nich stopień oksydacji spowodowany nadmiarem aminokwasów .  <u>Dieta suplementowana KA nie zapewnia istotnej korzyści w zakresie tempa progresji PChN, ale redukuje produkcję metabolitów azotowych, co może opóźnić konieczność dializy.</u></p>
<p><b>International Advisory Board – American Journal of Nephrology IAB-AJN, Świat, 2005</b></p>	<p><b>Restrykcyjna dieta białkowa suplementowana keto-/amino-kwasami</b></p>	<p><b>Nie podano uzasadnienia wydanych rekomendacji</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Dobrze zaplanowana restrykcyjna dieta białkowa suplementowana keto-/amino-kwasami jako element terapii:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>jest bezpieczna, nie powoduje niedożywienia i może poprawić zaburzenia metaboliczne związane z niewydolnością nerek,</u></li> <li>○ <u>może spowolnić progresję choroby nerek i wydłużyć czas do dializy.</u></li> </ul> </li> <li>• Niezbędna jest współpraca między lekarzami i dietetykami różnych specjalizacji;</li> <li>• Restrykcyjna dieta białkowa suplementowana keto-/amino-kwasami jest terapią kosztowo-efektywną i może poprawić jakość życia pacjentów w okresie przeddializacyjnym;</li> <li>• Dzielne spożycie białka w diecie niskobiałkowej suplementowanej ketokwasami nie powinna przekraczać 0,6 g/kg m.c, zaś optymalna podaż to 0,3–0,4 g/kg m.c.;</li> <li>• Zalecana dawka keto-/amino-kwasów (Ketosteril) to 0,1g/kg m.c./dzień;</li> <li>• Zalecana dzienna podaż kaloryczna to 35 kcal/kg/m.c.;</li> <li>• Dieta niskobiałkowa (0,6 g/kg/m.c./dzień) jest wskazana przy klirensie kreatyniny na poziomie 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, zaś w przypadku diety z zastosowaniem ketoanalogów - 20–25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (rekomendacja może nie mieć zastosowania praktycznego ze względu na różnice w wytycznych obowiązujących w różnych krajach);</li> <li>• W pierwszych 3 miesiącach po rozpoczęciu diety z bardzo niską podażą białka suplementowaną keto-/amino-kwasami (Ketosteril), zaleca się co miesięczne badania kontrolne, później badania mogą odbywać się 2-3 razy w miesiącu;</li> <li>• Badania kontrolne powinny obejmować pomiar następujących parametrów : azotu mocznikowego, masy ciała, elektrolitów, wapnia, fosforu, PTH, kreatyniny surowiczej, klirensu kreatyniny, równowagi kwasowo-zasadowej, dwuwęglanów, liczby komórek krwi, hemoglobiny, lipidów, glikemii, transferyny (tylko na początku);</li> <li>• Witaminy i żelazo stanowią ważne suplementy w diecie niskobiałkowej;</li> <li>• Podaż fosforu powinna być na poziomie 5–7 mg/kg m.c./dzień;</li> <li>• Dzienna podaż sodu powinna być w zakresie 100 mmol NaCl, zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem lub innymi znakami przeciążenia objętości zewnątrzkomórkowej;</li> </ul>

Wszystkie odnalezione wytyczne odnoszące się do wnioskowanej technologii rekomendują stosowanie ketoanalogów, w tym Ketosterilu, w danych wskazaniach. Powyższe opracowania nie są jednak zgodne w kwestii kryteriów kwalifikujących pacjentów do stosowania diety o bardzo niskiej podaży białka z dodatkiem ketoanalogów. Według ZKKMDN 2011 Ketosteril należy stosować w 3-5 fazie PChN. Wytyczne ADA 2010 rekomendują dietę z ograniczoną podażą białka i dodatkiem ketoanalogów przy z eGFR <20 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, wytyczne ESPEN 2006 przy GFR < 25 ml/min, a wytyczne IAB-AJN 2005 przy klirensie kreatyniny w zakresie 20-25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (autorzy zwracają jednak uwagę, że w podanej wartości mogą występować różnice ze względu na odmienne wytyczne krajowe). Z informacji przedstawionych w dokumencie ISN 2005 wynika, że dieta o podaży białka 0,3 g/kg m.c./dzień uzupełniona KA wskazana jest w V fazie PChN u pacjentów z białkomoczem nerczycowym.

Polskie wytyczne ZKKMDN 2011 sugerują, że dobra współpraca chorych w procesie leczenia z zastosowaniem ketodiety szacowana jest na 50%.

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

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

## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 64. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Ketosterilu - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje kliniczne	Polska	ZKKMDN, 2011	+			3-5 stadium PChN
	USA	ADA, 2010	+			eGFR <20 mL/min/1,73m <sup>2</sup>
	Europa	ESPEN, 2006	+			eGFR < 25 ml/min
	Indie	ISN, 2005	+			5 stadium PChN
	Świat	IAB-AJN, 2005	+			-
Rekomendacje refundacyjne	brak					

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 65. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	nie	-	-	-
Belgia	nie	-	-	-
Bułgaria	tak	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Cypr	nie	-	-	-
Czechy	nie	-	-	-
Dania	nie	-	-	-
<b>Estonia</b>	nie	-	-	-
Finlandia	nie	-	-	-
Francja	nie	-	-	-
<b>Grecja</b>	nie	-	-	-
Hiszpania	nie	-	-	-
Holandia	nie	-	-	-
Irlandia	nie	-	-	-
Islandia	nie	-	-	-
<b>Litwa</b>	nie	-	-	-
Luksemburg	nie	-	-	-
Liechtenstein	nie	-	-	-
<b>Łotwa</b>	nie	-	-	-
Malta	nie	-	-	-
Niemcy	tak	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Norwegia	nie	-	-	-
<b>Portugalia</b>	nie	-	-	-
Rumunia	tak	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
<b>Słowacja</b>	tak	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie

Słowenia	nie	-	-	-
Szwajcaria	nie	-	-	-
Szwecja	nie	-	-	-
<b>Węgry</b>	tak	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Wielka Brytania	nie	-	-	-
Włochy	nie	-	-	-

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ketosteril jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany ze 100% odpłatnością, bez ograniczeń finansowania. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 2 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>4</sup> (w tabeli oznaczone czcionką bold), a w 5 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych. We wspomnianych krajach lek jest finansowany ze 100% refundacją, bez ograniczeń finansowania. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

<sup>4</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 66. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu Ketosteril u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p><b>Prof. dr hab. med. Mirosław Jarosz</b></p>	<p>Wytyczne National Kidney Federation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF KDOQI) oraz rekomendacje European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) u pacjentów z PChN zalecają dietę o zawartości białka 0,8-1,0 g/kg/dobę. Wraz ze spadkiem GFR &lt; 25 ml/min zalecają dietę niskobiałkową 0,4-0,6 g/kg/dobę, która obniża stężenie fosforu, zmniejsza ryzyko kwasicy metabolicznej, hiperkalcemii oraz spowalnia postęp PChN. Istnieją dowody, że u pacjentów w IV i V stadium PChN zastosowanie diety z podażą białka 0,4-0,6 g/kg nmc z suplementacją ketoanalogami aminokwasów (SVLPD + KA) spowalnia rozwój SNN i opóźnia leczenie nerkozastępcze od kilku do kilkunastu miesięcy. Również u pacjentów z przeszczepem nerki zaleca się stosowanie diety niskobiałkowej tyko wraz z ketoanalogami aminokwasów.</p> <p>Gdy poradnictwo dietetyczne jest nieskuteczne w zwiększaniu spożycia energii i składników odżywczych do poziomu zapewniającego realizację minimalnych celów żywieniowych, wówczas eksperci zalecają zastosować doustne suplementy żywieniowe lub żywienie enteralne. Ze względu na ryzyko niedożywienia oraz obecne zaburzenia metaboliczne u pacjentów z PChN (stadia 3-5) w postaci niedoboru egzogennych aminokwasów oraz aminokwasów BCAA także zaleca się stosowanie diety niskobiałkowej wraz z ketoanalogami aminokwasów lub aminokwasami (w Polsce – Ketosteril).</p> <p>Wyniki badań przeprowadzonych w Polsce wskazują, że stosowanie Ketosterilu z ograniczeniem spożycia białka &lt; 40g dobowo może umożliwić średnio kilkumiesięczne opóźnienie leczenia nerkozastępczego przy braku rozwoju niedożywienia.</p> <p>Badania Tzekova przeprowadzone u 20 pacjentów z 2 i 3 stopniem przewlekłej niewydolności nerek wykazały, że dodatek Ketosterilu do niskobiałkowej diety (białko do 40 g/dobę) w ilości 6 tabletek na dobę nie pogarszała równowagi azotu. Autorzy stwierdzili, że suplementacja diety tym produktem spowalnia progresję niewydolności nerek.</p> <p>Dotychczasowe dane niekliniczne badań farmakologicznych dotyczące bezpieczeństwa ketoanalogu, badań toksycznego</p>	<p>-</p>	<p>“W świetle powyższych danych na temat bezpieczeństwa oraz działania wnioskowanej technologii medycznej pod nazwą Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów), tabletki powlekane, kod EAN 5909990338511 uważam, że produkt ten powinien być stosowany w leczeniu pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N18) m.in. w celu zapobiegania niedożywieniu lub też wyrównania niedożywienia u pacjentów z PChN oraz powinien być finansowany na zasadach leku dostępnego w ramach programu lekowego.”</p>



	wplywu na rozród i rozwój potomstwa oraz genotoksyczności, nie przedstawiają zagrożeń dla człowieka. Ketosteril nie wykazuje działania teratogennego. Należy podkreślić, że brakuje danych na temat stosowania produktu leczniczego u dzieci.		
<b>Prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik</b>	„Doniesienia literaturowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa Ketosterilu czy też diet bardzo nisko białkowych z suplementacją ketoanalogów są nieliczne i kontrowersyjne. Ketosteril nie działa pojedynczo, jedynie w skojarzeniu z dietą niskobiałkową (spożycie mialka równe lub niższe niż 0,6 g/kg masy ciała). Opisywane korzyści u osób przestrzegających zaleceń to opóźnienie rozpoczęcia leczenia nerko zastępczego, zmniejszenie stężenia toksyn mocznicowych, lepsza kontrola ciśnienia tętniczego, zmniejszenie białkomoczu, poprawa wrażliwości na insulinę, profilu lipidowego i zaburzeń mineralnych i kostnych w 4 i 5 stadium PChN.”	„Nie ma dowodów w badaniach klinicznych, że taka terapia spowalnia progresję niewydolności nerek (badanie MDRD i inne). U pacjentów z PChN często obserwuje się niedożywienie energetyczno-białkowe i sarkopenię, te objawy są złym rokowniczo czynnym, zwiększającym śmiertelność u pacjentów z PChN. Poza skutecznością Ketosterilu w skojarzeniu z dietą nisko białkową należy uwzględnić efektywność leczenia. Nawet w ściśle wyselekcjonowanych grupach tylko 40-50% jest w stanie dostosować się do zaleceń dietetycznych. Spożycie przez pacjenta dodatkowo 24 tabletek na dobę nie rokuje dostosowania się do zaleceń lekarskich, pacjenci ci i tak spożywają kilkanaście tabletek innych podstawowych leków.”	„Uważam, że wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych. Nie ma dowodów w badaniach klinicznych, że taka terapia spowalnia progresję niewydolności nerek (badanie MDRD i inne). (...) Dodatkowo widzę trudności realizacji tego programu w poradniach nefrologicznych, wymagałoby to zatrudnienia dietetyka do indywidualnego nadzoru (w większości poradni nie ma dietetyków), jak również dużego zaangażowania czasowego lekarzy prowadzących program a nefrologów w poradniach brakuje i są przeciążeni pracą. Z terapii Ketosterilem w połączeniu z dietą niskobiałkową korzyść może bardzo nieliczna grupa pacjentów, jest ona tańsza od dializoterapii ale nie jest też tania, dieta z ograniczeniem białka też ma spowalniać progresję PChN i jest możliwa u większości chorych bez udziału środków publicznych, które są bardzo ograniczone.”
<b>Prof. dr hab. Marian Klingler</b>	„Nie znajduję dostatecznych argumentów na rzecz finansowania programu lekowego z wykorzystaniem Ketosterilu ze środków publicznych.”	„Preparat Ketosteril podawany jest doustnie w dawce 4 do 8 tabletek 3 razy na dobę. Oznacza to dodatkowe obciążenie pacjenta ilością od 12 do 24 tabletek na dobę. Trzeba pamiętać, że są to chorzy, którzy przyjmują z reguły co najmniej kilka leków (...). Tak duża liczba dodatkowych tabletek może łatwo prowadzić do braku adherencji ze strony pacjenta. Warunkiem osiągnięcia efektu terapeutycznego przez Ketosteril, a więc spowolnienia postępu ubytku filtracji kłębuszkowej jest przestrzeganie bardzo ubogobiałkowej diety $\leq 0,6$ g/kg/24h. Tyko przy takim reżimie dietetycznym można oczekiwać neutralnego bilansu azotowego i zahamowania rozpadu ustrojowych białek, prowadzącego do niedożywienia. W badaniach nad zastosowaniem ubogobiałkowej diety w hamowaniu progresji przewlekłej choroby nerek niezwykle istotny jest udział wykwalifikowanej dietetyczki, prowadzącej indywidualny nadzór nad dietą pacjenta. W warunkach pracy Poradni Nefrologicznej nie jest możliwe spełnienie tego wymogu z powodu niezatrudnienia etatowych specjalistów dietetyków. Literaturowe wsparcie zastosowania Ketosterilu w leczeniu osób dotkniętych zaawansowaną fazą przewlekłej choroby nerek jest skromne i w bazie pubmed znalazłem tyko 16 pozycji. Spis tych pozycji załączam. Ostatnia pozycja pochodzi z 2009 roku, wskazując, że zastosowanie Ketosterilu nie mieści się w głównym nurcie badań nad hamowaniem postępu przewlekłej choroby nerek. Dodam, że w 2009 roku AOTM nie udzielił pozytywnej rekomendacji	„Swoje negatywne stanowisko w sprawie finansowania ze środków publicznych programu lekowego z wykorzystaniem Ketosterilu przedstawiłem obszernie w (poprzednim) punkcie.”

		zastosowaniu Ketosterilu w hamowaniu postępu przewlekłej choroby nerek, a więc od czasu tej decyzji AOTM nie pojawiły się nowe publikacje. Podsumowując, w sytuacji ograniczenia środków na ochronę zdrowia i konieczności dawania pierwszeństwa najbardziej wartościowym metodom terapeutycznym, nie znajduję dostatecznych przesłanek do poparcia programu z użyciem preparatu Ketosteril.”	
<b>Prof. dr hab. n. med. Andrzej Oko</b>	1.„opóźnienie konieczności leczenia nerkozastępczego; 2.zmniejszenie niedożywienia w warunkach diety niskobiałkowej”	„Koszt terapii: 500 - 1000 PLN/miesiąc”	„Korzyści z terapii > koszty terapii”

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.06.2015 r., znak PLA.4600.175.A.2015/BRB idk 214442 MZ zlecił AOTMiT przygotowanie analizy weryfikacyjnej, 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. 122 poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ketosteril, 200 mg, tabletki powlekane, 100 tabletek (5 blistrów po 20 tabletek), kod EAN: 5909990338511;

Lek ma być refundowany we wskazaniu zgodnym z treścią uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N18)”.

Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych aktualnych na dzień złożenia wniosku, tj. 12.11.2012 r. Wnioskodawca, w ramach wyjaśnień i uzupełnienia niezgodności względem wymagań minimalnych, przekazał do Agencji zaktualizowane na 2015 rok dokumenty, odnoszące się do zidentyfikowanych braków.

### Problem zdrowotny

Przewlekła Choroba Nerek (PChN) to utrzymujące się powyżej 3 miesięcy nieprawidłowości budowy lub czynności nerek, mające znaczenie dla zdrowia. Szacuje się, że w Polsce omawiany problem zdrowotny dotyczy ok 4,24 mln osób. W końcowym stadium choroby dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek, której objawy dotyczą prawie wszystkich narządów i układów (chorzy wymagają leczenia nerkozastępczego - dializoterapii lub przeszczepienia nerki). Celem leczenia PChN jest ograniczenie procesu uszkodzenia nerek oraz wydłużenie i poprawa jakości życia. Wczesne rozpoczęte leczenie chroni nerki przed nieodwracalnym uszkodzeniem, a w zaawansowanej PChN opóźnia leczenie nerkozastępcze o kilka lub nawet kilkanaście lat. Chorzy z PChN umierają głównie z powodu powikłań sercowo-naczyniowych i zakażeń.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla ocenianej technologii (preparat Ketosteril podawany doustnie w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białek (0,3 - 0,4 g/kg mc/d) we wnioskowanym wskazaniu (zapobieganie i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek) wybrano dietę niskobiałkową (0,6 - 0,65 g/kg mc/d).

Wnioskodawca stwierdza, iż w odniesieniu do komparatora wybór był podyktowany praktyką kliniczną i wynikał z postawionego pytania klinicznego, gdzie porównuje się interwencję z konwencjonalną dietą niskobiałkową (0,6 - 0,65 g/kg mc/d).

Zdaniem Agencji w aspekcie wyboru komparatora należy zwrócić uwagę na fakt, iż przedłożony z wnioskiem refundacyjnym program lekowy określa w jednym z kryteriów włączenia konieczność przestrzeganie bardzo ubogobiałkowej diety – spożycie białka **równe lub niższe niż 0,6g/kg mc/d**, czyli poziom zbliżonej do poziomu dla wybranego przez wnioskodawcę komparatora. Utrzymanie diety z tak ograniczonym poziomem białka jest trudne, wymaga współpracy i wysiłku ze strony pacjenta. Dlatego w programie wymagany jest indywidualny nadzór dietetyka nad dietą pacjenta (konsultacje co 30 dni). Można w związku z tym zakładać, iż większość pacjentów leczonych w ramach programu będzie utrzymywać poziom w granicach 0,6 g/kg mc/d. Dalsze ograniczenie spożycia białka jest wyjątkowo trudne. Poziom 0,3g/kg mc/d będą w stanie osiągnąć tylko nieliczni pacjenci, a na podstawie wyników takiej populacji oceniano w analizie wnioskodawcy efektywność kliniczną Ketosterilu.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przedstawiona analiza kliniczna dotyczy oceny efektywności klinicznej preparatu Ketosteril stosowanego w połączeniu z dietą VLPD + K (ze znacznie ograniczoną podażą białka: 0,3-0,4g/kg mc/d) w porównaniu z dietą LPD (niskobiałkowa: 0,6-0,65g/kg mc/d) u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium IV lub V.



Dla 12-miesięcznego okresu obserwacji zaobserwowano spadek mediany eGFR w obu grupach, jednak mniejszy w grupie stosującej ketodiety -0,2 (95% CI: -2,4; -1,7) w porównaniu do grupy komparatora -5,2 (-5,7; -4,7)).

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

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

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

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

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

Proponowany program lekowy jako kryterium włączenia podaje poziom białka w diecie pacjenta na poziomie  $\leq 0,6\text{g/kg mc/d}$ . Zdaniem Agencji analiza kliniczna nie daje obrazu stosowania Ketosterilu w populacji objętej proponowanym programem lekowym. Przedstawione w analizie wnioskodawcy dowody naukowe wykazują korzyści zdrowotnych tylko dla pacjentów stosujących Ketosteril z dietą z drastycznym ograniczeniem podaży białka do  $0,3\text{g/kg mc/d}$ , która to populacja stanowi teoretycznie niewielką część populacji mając na względzie z dietę opisaną w programie. Zdaniem Agencji w codziennej praktyce klinicznej większość pacjentów będzie funkcjonowała na diecie o zawartości białka ok.  $0,6\text{g/kg mc/d}$ , a pacjencie na diecie o drastycznie obniżonej zawartości białka ok.  $0,3\text{g/kg mc/d}$  mogą stanowić marginalną część pacjentów objętych programem lekowym.

Przeprowadzona analiza wnioskodawcy nie pozwala wnioskować o skuteczności terapii Ketosterilem w leczeniu pacjentów wskazanych w przedłożonym do oceny programie zdrowotnym, z uwagi na fakt, że wykazana skuteczność Ketosterilu nie odnosi się do stosowania produktu w ramach zaproponowanego programu lekowego.

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

Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w przeglądzie wnioskodawcy jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa produktu Ketosteril przedstawioną w ChPL. Zamieszczono tam informację, iż jedynym działaniem niepożądanym, jakie może się rozwinąć w trakcie stosowania tego preparatu jest hiperkalcemia (zaburzenia metabolizmu i odżywiania), której częstość występowania oceniono na bardzo rzadką ( $<1/10000$ ).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności leku Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów) stosowanego w ramach programu lekowego (PL) w celu zapobiegania i leczenia następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z PChN.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów z perspektywy NFZ (perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą NFZ) w dożywnym horyzoncie czasowym (przy założeniu górnej granicy wieku 100 lat, począwszy od 60. r.ż.). Wnioskowana technologia (Ketosteril) w skojarzeniu z dietą o zawartości białka  $< 0,6\text{ g/kg m.c.}$  była porównywana z dietą  $\geq 0,6\text{ g/kg m.c.}$

Z perspektywy NFZ i tożsamej z nią perspektywy wspólnej uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku zastosowania preparatu Ketosteril w połączeniu z dietą bardzo niskobiałkową spowoduje oszczędności rzędu **15 134,92 PLN**. W związku z faktem, że wyniki przedstawionej przez wnioskodawcę

analizy ekonomicznej sugerują dominację przedmiotowego produktu nad komparatorem, przy progu opłacalności wynoszącym 119 557 PLN cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Ketosteril wynosi **613,76 PLN**.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych dla niepewnych parametrów analizy zmieniają wnioskowanie dotyczące stosowania ketoanalogów wśród populacji docelowej w przypadku dwóch spośród testowanych parametrów: maksymalny koszt produktu Ketosteril/cykl oraz minimalne prawdopodobieństwo progresji/ cykl w grupie LPD. Wyniki wskazują, że w podanych przypadkach następuje zmiana wnioskowania: technologia z terapii dominującej staje się efektywna kosztowo. Płatnik publiczny ponosi najniższe koszty przy założeniu, że monitorowanie diety niskobiałkowej następuje co 3 miesiące (w przeciwieństwie do comiesięcznych wizyt z analizy podstawowej). Najwyższe koszty będą z kolei generowane w sytuacji, gdy hemodializa będzie przeprowadzana 4 razy w tygodniu.

### **Oszacowania własne Agencji**

Wylimitowanie z przedstawionego przez wnioskodawcę modelu zidentyfikowanego błędu obliczeniowego (błąd polegający na szacowaniu średniego prawdopodobieństwa dializy dla pacjentów w stanie „Progresja” dla [redacted] horyzontu, zamiast na cykl 3-miesięczny) powoduje zmianę wnioskowania względem oszacowań wnioskodawcy. Wskaźnik ICUR na poziomie **3 594,26 PLN** wskazuje, że wnioskowana interwencja jest kosztowo efektywna.

Z powodu niepewności danych pochodzących z manuskryptu NCT02031224 w Agencji przeprowadzono również analizę probabilistyczną. Wyniki analizy dla 5000 symulacji wskazują, iż wnioskowana interwencja jest **opłacalna kosztowo z 97% prawdopodobieństwem**.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy jest ocena wpływu podjęcia decyzji o refundacji w Polsce produktu Ketosteril stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorób nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18)” na budżet płatnika publicznego w czteroletnim horyzoncie czasowym (lata 2016-2019). Analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W scenariuszu „istniejącym” założono brak refundacji produktu Ketosteril, zaś w scenariuszu „nowym” przyjęto, że produkt Ketosteril uzyskuje refundację w populacji docelowej zgodnej z opisem zamieszczonym w proponowanym programie lekowym. W scenariuszu minimalnym przyjęto stały, wynoszący 17,96% w każdym roku horyzontu czasowego analizy, udział w rynku ketodiety oraz brak zwiększania liczby pacjentów leczonych dietą, VLPD+KA lub LPD, w scenariuszu nowym. W scenariuszu maksymalnym przyjęto 100% udział ketodiety w rynku.

**Wyniki inkrementalne analizy** w wariancie podstawowym wskazują, że finansowanie ze środków publicznych terapii preparatem Ketosteril w populacji docelowej analizy spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. **43,5 i 13,6 mln PLN** w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji, a w kolejnych latach finansowanie wnioskowanej technologii wygeneruje dla NFZ oszczędności w wys. ok. **23,1 i 21,4 mln PLN** (kolejno trzeci i czwarty rok działania programu). Przyjęcie założenia wariantu minimalnego budżet płatnika publicznego zostanie obciążony dodatkowym kosztem ok 42,4 mln PLN w pierwszym roku działania programu lekowego, natomiast w następnych 3 latach wnioskowana technologia wygeneruje oszczędności w wys. kolejno **2,3, 46,4 i 45,8 mln PLN**. Zgodnie z wynikami oszacowań wariantu maksymalnego wprowadzenie wnioskowanego produktu na listę leków refundowanych spowoduje obciążenie NFZ dodatkowym kosztem ok. **236,0 i 50,2 mln PLN** w odpowiednio pierwszym i drugim roku działania programu. W tym samym wariancie, w kolejnych latach refundacji wnioskowana technologia przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego w wys. ok **182,2 mln PLN** (trzeci rok programu) i **161,8 mln PLN** (czwarty rok programu).

W związku z istotnymi błędami w konstrukcji modelu przedłożonego przez wnioskodawcę analitycy Agencji przeprowadzili **oszacowania własne**, korygujące zidentyfikowane w procesie weryfikacji błędy. W obliczeniach własnych uwzględniono korektę sposobu oszacowania populacji docelowej i udziału wnioskowanej interwencji w rynku. Według przeprowadzonych obliczeń własnych, finansowanie ze środków publicznych terapii preparatem Ketosteril w populacji docelowej analizy (wariant podstawowy) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. **48,8 i 12,9 mln PLN** w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji. Natomiast w trzecim i czwartym roku działania programu finansowanie wnioskowanej technologii wygeneruje dla NFZ oszczędności w wys. kolejno ok. **29,2 i 28,2 mln PLN**. W wyniku przyjęcia założenia wariantu minimalnego budżet płatnika publicznego zostanie obciążony dodatkowym kosztem ok **42,4 mln PLN** w pierwszym roku działania programu lekowego, natomiast w następnych 3 latach wnioskowana technologia wygeneruje oszczędności w wys. kolejno **2,3, 46,4 i 45,8 mln PLN**. Zgodnie z wynikami oszacowań wariantu maksymalnego wprowadzenie wnioskowanego produktu na listę leków refundowanych spowoduje obciążenie NFZ dodatkowym kosztem ok. **236,0 i 50,2 mln PLN** w odpowiednio pierwszym i drugim roku działania programu. W tym samym wariancie, w kolejnych latach refundacji wnioskowana

technologia przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego w wys. ok **182,2 mln PLN** (trzeci rok programu) i **161,8 mln PLN** (czwarty rok programu). W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki inkrementalne (koszty/oszczędności[-]; mln PLN) obliczeń własnych dla 1/2/3/4 roku refundacji preparatu Ketosteril przeprowadzonych na podstawie oszacowań uwzględniających następujące założenia założenia o maksymalnym odsetku pacjentów z PChN (**67,2/18,6/-38,0/-35,4**); minimalnym odsetku pacjentów w IV stadium PChN (**38,8/10,1/-24,9/-24,6**); maksymalnym odsetku pacjentów w IV stadium PChN (**59,1/16,1/-34,1/-32,2**), ograniczeniu populacji w IV stadium PChN do wskaźnika GFR z przedziału 15-25 ml/min/m<sup>2</sup> (**39,6/10,0/-24,8/-24,5**).

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Zgodnie z przedstawionym projektem do programu lekowego mają być kwalifikowani pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia nerkozastępczego.

Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca przedstawił analizę kliniczną zakładającą, że w populację korzystającą z terapii preparatem Ketosteril spodziewana jest korzyść zdrowotna w postaci spowolnienia progresji PChN w postaci wydłużenia czasu do wprowadzenia terapii nerkozastępczej. Nie mamy danych, wskazujących, czy że w analizowanej populacji byli pacjenci z przeciwwskazaniami do terapii nerkozastępczej.

W przedstawionym programie założone jest przestrzeganie ubogobiałkowej diety (spożycie białka równe lub niższe niż 0,6 g/kg/ d) pod indywidualnym nadzorem dietetyka nad dietą pacjenta.

Zdaniem Agencji wymóg zapewnienia pacjentom nadzoru wykwalifikowanego dietetyka (w postaci wizyty ambulatoryjnej) jest niezbędne w zapewnieniu przestrzegania wskazanej diety, która jest bardzo trudna do wyegzekwowania u pacjenta przez dłuższy czas, szczególnie w warunkach domowych, w jakich będzie większość pacjentów objętych programem.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Wszystkie odnalezione wytyczne odnoszące się do wnioskowanej technologii rekomendują stosowanie ketoanalogów, w tym Ketosterilu, w danych wskazaniach. Powyższe opracowania nie są jednak zgodne w kwestii kryteriów kwalifikujących pacjentów do stosowania diety o bardzo niskiej podaży białka z dodatkiem ketoanalogów. Według ZKKMDN 2011 Ketosteril należy stosować w 3-5 fazie PChN. Wytyczne ADA 2010 rekomendują dietę z ograniczoną podażą białka i dodatkiem ketoanalogów przy z eGFR <20 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, wytyczne ESPEN 2006 przy GFR < 25 ml/min, a wytyczne IAB-AJN 2005 przy klirensie kreatyniny w zakresie 20-25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (autorzy zwracają jednak uwagę, że w podanej wartości mogą występować różnice ze względu na odmienne wytyczne krajowe). Z informacji przedstawionych w dokumencie ISN 2005 wynika, że dieta o podaży białka 0,3 g/kg m.c./dzień uzupełniona KA wskazana jest w V fazie PChN u pacjentów z białkomoczem nerczycowym.

#### **Uwagi dodatkowe**

Brak

## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
ADA 2010	Wytyczne American Dietetic Association, <i>Chronic kidney disease evidence-based nutrition practice guideline</i> , 2010 <a href="http://www.guideline.gov/content.aspx?id=23924">http://www.guideline.gov/content.aspx?id=23924</a>
AHS 2013	Wytyczne Alberta Health Services, <i>Nutrition Guideline Renal</i> , 2013, <a href="http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-ed-cdm-ns-5-5-1-renal.pdf">http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-ed-cdm-ns-5-5-1-renal.pdf</a>
ASPEN 2010	Wytyczne American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, <i>A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support in Adult Acute and Chronic Renal Failure</i> , 2010 <a href="http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38684">http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38684</a>
CARI 2007	Wytyczne Caring for Australasians with Renal Impairment, <i>Nutrition and growth in kidney disease</i> , 2007 <a href="http://www.cari.org.au/CKD/ckd_guidelines.html">http://www.cari.org.au/CKD/ckd_guidelines.html</a>
CSN 2014	Wytyczne Canadian Society of Nephrology, <i>Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis</i> , 2014 <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3903737/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3903737/</a>
ESPEN 2006	Wytyczne European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, <i>ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult Renal Failure</i> , 2006 <a href="http://espen.info/documents/enkidney.pdf">http://espen.info/documents/enkidney.pdf</a>
GAIN 2010	Wytyczne Guidelines And Audit Implementation Network, <i>Northern Ireland Guidelines for Management of Chronic Kidney Disease</i> , 2010 <a href="http://www.gain-ni.org/images/Uploads/Guidelines/chronic-kidney-disease-guidelines.pdf">http://www.gain-ni.org/images/Uploads/Guidelines/chronic-kidney-disease-guidelines.pdf</a>
IAB-AJN 2005	Wytyczne International Advisory Board – American Journal of Nephrology, <i>Keto Acid Therapy in CKD Patients</i> , 2005
ISN 2005	Wytyczne Indian Society of Nephrology, <i>Guidelines for the Management of Nutrition</i> , 2005 <a href="http://medind.nic.in/iav/t05/s1/iavt05s1p42.pdf">http://medind.nic.in/iav/t05/s1/iavt05s1p42.pdf</a>
KDIGO 2012	Wytyczne Kidney Disease Improving Global Outcomes, <i>KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease</i> , 2012 <a href="http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf">http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf</a>
KDOQI 2014	Wytyczne Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, <i>KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD</i> , 2014 <a href="https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/inker_et_al_ajkd_ckd_commentary_epub.pdf">https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/inker_et_al_ajkd_ckd_commentary_epub.pdf</a>
MHM 2011	Wytyczne Ministry of Health Malaysia, <i>Management of Chronic Kidney Disease In Adults</i> , 2011 <a href="https://www.google.pl/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=1&amp;ved=0CCYQFjAAahUKEwizkvuqnlFHahVJjiwKHV59A4E&amp;url=http%3A%2F%2Fwww.acadmed.org.my%2Fview_file.cfm%3Ffileid%3D497&amp;ei=6YzVVbP6AcmcsgHeo2ICA&amp;usq=AFQjCNFRU4u83Z6Y830SD58ywwrOBagtEQ&amp;sig2=Aaf2gjkFmkQUmDYJn_RT_g&amp;bvm=bv.99804247_d.bGg&amp;cad=ria">https://www.google.pl/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=1&amp;ved=0CCYQFjAAahUKEwizkvuqnlFHahVJjiwKHV59A4E&amp;url=http%3A%2F%2Fwww.acadmed.org.my%2Fview_file.cfm%3Ffileid%3D497&amp;ei=6YzVVbP6AcmcsgHeo2ICA&amp;usq=AFQjCNFRU4u83Z6Y830SD58ywwrOBagtEQ&amp;sig2=Aaf2gjkFmkQUmDYJn_RT_g&amp;bvm=bv.99804247_d.bGg&amp;cad=ria</a>
MQIC 2013	Wytyczne Michigan Quality Improvement Consortium, <i>Diagnosis and Management of Adults with Chronic Kidney Disease</i> , 2013 <a href="http://mqic.org/pdf/mqic_diagnosis_and_management_of_adults_with_chronic_kidney_disease_cpq.pdf">http://mqic.org/pdf/mqic_diagnosis_and_management_of_adults_with_chronic_kidney_disease_cpq.pdf</a>
NICE 2015	Wytyczne National for Health and Care Excellence, <i>Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care</i> , 2015 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/evidence/cg182-chronic-kidney-disease-update-full-guideline3">https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/evidence/cg182-chronic-kidney-disease-update-full-guideline3</a>
NZMH 2015	Wytyczne New Zealand Ministry of Health, <i>Managing Chronic Kidney Disease in Primary Care: National Consensus Statement</i> , 2015 <a href="http://d20umr41za4hgv.cloudfront.net/1003/chronic-kidney-disease.pdf">http://d20umr41za4hgv.cloudfront.net/1003/chronic-kidney-disease.pdf</a>
ZKKMDN 2011	Wytyczne Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii, <i>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> , 2011 <a href="http://czasopisma.viamedica.pl/fn/article/view/18551/14580">http://czasopisma.viamedica.pl/fn/article/view/18551/14580</a>
SIGN 2008	Wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <i>Diagnosis and management of chronic kidney disease: A national clinical guideline</i> , 2008 <a href="http://www.sign.ac.uk/pdf/sign103.pdf">http://www.sign.ac.uk/pdf/sign103.pdf</a>
UKRA 2010	Wytyczne UK Renal Association, <i>Nutrition in CKD</i> , 2010 <a href="http://www.renal.org/guidelines/modules/nutrition-in-ckd#sthash.7Svn01Yl.dpbs">http://www.renal.org/guidelines/modules/nutrition-in-ckd#sthash.7Svn01Yl.dpbs</a>
UMHS 2014	Wytyczne University of Michigan Health System, <i>Management of Chronic Kidney Disease</i> , 2014 <a href="http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/kidney/CKD.pdf">http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/kidney/CKD.pdf</a>
Badania wtórne	
Case 2015	Catherine M. Clase, Andrew Smyth, <i>Chronic Kidney Disease</i> , Clinical Evidence 2015;06:2004
Pancho 2013	Pancho GAO, Paningbatan JC, Shiu LAB. <i>A Meta-Analysis on Keto Analogues and Low Protein Diet in the Retardation of Progression of Kidney Failure in Chronic Kidney Disease</i> ; Philippine Journal of Internal Medicine 2013; 51(3):1-4
Fouque 2009	Fouque D, Laville M. <i>Low protein diets for chronic kidney disease in non-diabetic adults (review)</i> . Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD001892. DOI: 10.1002/14651858.CD001892.pub3
Problem zdrowotny	
Czekalski 2004	Czekalski S., Przewlekła niewydolność nerek (stadia progresji przewlekłej choroby nerek) w: Nefrologia, red. Książek A., Rutkowski B., wyd. Czelej, Lublin 2004
Szczeklik 2011	Szczeklik A. red., Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna 2011.
Szczeklik 2014	Gajewski, P. (2014). Interna Szczeklik A. <i>Podręcznik chorób wewnętrznych</i>
KDIGO 2012	Wytyczne Kidney Disease Improving Global Outcomes, <i>KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease</i> , 2012
Książek 2004	Książek A., Rutkowski B., Nefrologia, Lublin 2004.
Myśliwiec	Myśliwiec M. red. Nefrologia, Wielka interna, Medical Tribune
Myśliwiec 2007	Myśliwiec M., Ryzewska-Rosołowska A, <i>Nowości terapii nerkozastępczej – zalecenia i wytyczne</i> , Top Medical Trends, 2007
Analiza kliniczna	
Aparicio	Aparicio M. Chauveau P. De Precigout V. Bouchet J.-L. Lasseur C. Combe C. Nutrition and outcome on renal

<b>2000</b>	replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet. Journal of the American Society of Nephrology 2000; 11 (4): 708-716.
<b>Baillet 2001</b>	Baillet L. Rigalleau V. Aparicio M. Barthe N. Gin H. Energy expenditure following oral glucose load in ten uremic patients before and after three months on a ketoacid-supplemented very-low-protein diet. Metabolism: Clinical and Experimental 2001; 50 (3): 335-341.
<b>Brunori 2007</b>	Brunori G, Battista FV, Parrinello G et al., Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study, American Journal of Kidney Diseases, vol 49, no 5, 2007: 569-580.
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Ketosteril [data ostatniej aktualizacji 22.03.2013 r.]
<b>Feiten 2015</b>	Feiten S.F. Draibe S.A. Watanabe R. Duenhas M.R. Baxmann A.C. Nerbass F.B. Cuppari L. Short-term effects of a very low- protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients. European Journal of Clinical Nutrition (2005) 59:1 (129-136).
<b>F</b>	
<b>F</b>	
<b>Jungers 1987</b>	Jungers P. Chauveau P. Ployard F. Lebki B. Ciancioni C. Man N.K. Comparison of ketoacids and low protein diet on advanced chronic renal failure progression. Kidney International (1987) 32:SUPPL. 22 (S-67-S-71).
<b>Kampf 1980</b>	Kampf D. Fischer Ch. H. Kessel M. Efficacy of an unselected protein diet (25 g) with minor oral supply of essential amino acids and keto analogues compared with a selective protein diet (40 g) in chronic renal failure. American Journal of Clinical Nutrition 1980; 33 (7): 1673-1677.
<b>Lindenau 1990</b>	Lindenau K, Abendroth K, Kokot F et al., Therapeutic effect of keto acids on renal osteodystrophy, a prospective controlled study, Nephron 1990; 55: 133-135.
<b>Malvy 1999</b>	Malvy D. Maingourd C. Pengloan J. Bagros P. Nivet H. Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure. Journal of the American College of Nutrition (1999) 18:5 (481-486).
<b>Meisinger 1987</b>	Meisinger E. Strauch M. Controlled trial of two keto acid supplements on renal function, nutritional status, and bone metabolism in uremic patients. Kidney international. Supplement 1987; 22: S170-173.
<b>Mircescu 2007</b>	Mircescu G. Garneata L. Stancu S.H. Capusa C. Effects of a Supplemented Hypoproteic Diet in Chronic Kidney Disease. Journal of Renal Nutrition (2007) 17:3 (179-188).
<b>Stanowisko KK</b>	Czekalski S, Rutkowski B, Małgorzewicz S, Dębska-Ślizień A, 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, Forum Nefrologiczne, 2011, tom 4, nr 2, 183–188.
<b>Prakash 2004</b>	Prakash S. Pande D.P. Sharma S. Sharma D. Bal C.S. Ku karni H. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. Journal of Renal Nutrition 2004; 14 (2): 89-96.
<b>Analiza ekonomiczna i BIA</b>	
<b>Boratyńska 1988</b>	Boratyńska M, Szewczyk Z, Mazanowska O. Effect of low-protein diet on the control of progression of chronic renal failure. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 1988; 79(2):63-74.
<b>Coresh 2007</b>	Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2007; 298 (17): 2038-2047.
<b>Dale 2008</b>	Dale P.L., Hutton J., Elgazzar H. Utility of health states in chronic kidney disease: a structured review of the literature. Curr Med Res Opin. 2008 Jan;24(1):193-206.
<b>EFPIA 2012</b>	Report European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, 2012 <a href="http://www.efpia.eu/uploads/Modules/Documents/efpia_figures_2012_final-20120622-003-en-v1.pdf">http://www.efpia.eu/uploads/Modules/Documents/efpia_figures_2012_final-20120622-003-en-v1.pdf</a>
<b>Go 2004</b>	Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. The new England journal of medicine 2004;351:1296-305
<b>Gorodetskaya a 2005</b>	Gorodetskaya I., Zenios S., McCulloch C.E., Bostrom A., et al. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. Kidney Int. 2005 Dec;68(6):2801-8
<b>Greiner 2001</b>	Greiner W., Obermann K., Graf v.d. Schulenburg J.-M. Socio-economic evaluation of kidney transplantation in Germany. Archives of Hellenic Medicine 2001, 18 (2): 147-155
<b>Jungers 1987</b>	Jungers P., Chauveau Ph., Ployard F., et al. Comparison of ketoacids and low protein diet on advanced chronic renal failure progression. Kidney International, Vol. 32, Suppl. 22 (1987), pp. S-67-S-71
<b>Król 2009</b>	Król E, Czarniak P, Szcześniak R, Magdoń R, Rutkowski B. Co wiemy o progresji przewlekłej choroby nerek? Wyniki programu PolNef 2007. Nef. Dial. Pol. 2009, 13: 53-57.
<b>Lee 2009</b>	Lee C.P., Chertow G.M., Zenios S.A. An empiric estimate of the value of life: updating the renal dialysis cost-effectiveness standard. Value Health. 2009 Jan-Feb;12(1):80-7.
<b>Myśliwiec 2011</b>	Myśliwiec M, Rutkowski B, Wańkiewicz Z, Durlik M. Ostre uszkodzenie nerek i przewlekła choroba nerek. W: Choroby wewnętrzne. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, str. 1353-1378
<b>NCT02031224</b>	(The full manuscript is currently in the process of being accepted pending some revisions)
<b>Rutkowski 2009</b>	Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Grenda R, Czekalski S, Durlik M, Bautembach. Polski Rejestr Nefrologiczny. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2007. Gdańsk 2009.
<b>Rutkowski 2010</b>	Rutkowski B. PChN – epidemiologia. Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych. Konferencja prasowa. Warszawa 04.03.2010
<b>Scalone 2010</b>	Scalone L., Borghetti F., Brunori G., et al. Cost-benefit analysis of supplemented very low-protein diet versus dialysis in elderly CKD5 patients. Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 907-913
<b>Śnit 2004</b>	Śnit M, Żukowska-Szczechowska E, Grzeszczak W, i inni. Analiza czasu przeżycia pacjentów oraz metody leczenia dializą otrzewnową chorych na cukrzycę i terminalną niewydolność nerek – 10-letnia obserwacja własna. Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna 2004, 4, 6, 469–475.
<b>Zakar 2011</b>	Zakar G.; Pharmacoeconomic aspects of Ketosteril treatment in stage 3-4 CKD patients; <a href="http://www.healthware.hu/files/public/Poszter_Ketosteril_2011.pdf">http://www.healthware.hu/files/public/Poszter_Ketosteril_2011.pdf</a>
<b>ChPL Ketosteril</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Ketosteril



