

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMIT:	
Numer:	AOTMIT-OT-4351-28/2015
Tytuł:	Wnioski o objęcie refundacją leku Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przelać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

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

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMIT².

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

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

..... *Maciej Chmielowski*

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

..... *dotyczy DA w sprawie 2015*

Czego dotyczy DKI⁴:

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

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

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

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015, poz. 581),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015, poz. 581.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

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

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKl 24.08.15

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
CZŁONEK ZARZĄDU

Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMIT

Numer	Uwagi	Maciej Chmielowski
-------	-------	--------------------

⁵ niepotrzebne skreślić

* (rozdziału , tabeli, wykresu, strony)	
Rozdział 2.4., str. 15	<p>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).</p> <p>Zgodnie z wytycznymi NKF z 2006 roku rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (np. dializy) jest wskazane u pacjentów będących w V stadium PChN (eGFR<15 ml/min/1,73 m²), a w zależności od objawów związanych z pogarszającą się funkcją nerek i chorobami współistniejącymi – czasami nawet we wcześniejszych stadiach PChN. Autorzy analizy klinicznej zgadzają się jednak, iż wskazania do dializoterapii (poza niskim GFR) określa również ogólny stan kliniczny pacjenta (wystąpienie mocznicy, przewodnienia, niekontrolowanego nadciśnienia lub cech niedożywienia) i zgodnie z wytycznymi <i>European Best Practice Guidelines 2002</i> dializę należy rozpocząć zanim eGFR obniży się do 6 ml/min/1,73 m². Istotnym jest, iż <u>oszczędzanie populacji w V stadium PChN (58 tys) dotyczy pacjentów, którzy wymagają lub najprawdopodobniej wkrótce będą wymagać terapii nerkozastępczej lub dializy.</u> Na podstawie danych z publikacji Rutkowski 2007 w Polsce ponad 20 tyś pacjentów było natenczas leczonych metodami nerkozastępczymi, a liczba osób, wymagających tej terapii ciągle rośnie (w tempie 6-8%/rok).</p>
Rozdział 3.3.1.2., str. 32	<p>Uwaga Agencji: Do analizy klinicznej z 2012r. włączono nieopublikowaną prezentację konferencyjną <i>Gameata 2012-unpublished</i> 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 wykonanie przez wnioskodawcę oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu Ketosteril.</p> <p>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 <u>skrypt publikacji <i>Gameata 2015</i></u>, 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 <i>Gameata 2012-unpublished</i>.</p> <p>Zgadza się, nie wykorzystano danych z dokumentu <i>Gameata 2012 – unpublished</i> z uwagi na aktualniejsze dane przedstawione w skrypcie publikacji <i>Gameata 2015</i>.</p>

<p>Rozdział 3.3.1.3., str. 34</p>	<p>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.</p> <p>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 określonemu 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.</p> <p>Dostępność danych odnośnie efektywności preparatu Ketosteril w analizowanej populacji pacjentów dotyczy jedynie interwencji podawanej w połączeniu z dietą o znacznie ograniczonej podaży białka (0,3-0,4 g/kg mc/d). Poszerzenie kryterium interwencji w PICOS do stosowania preparatu z dietą niższą od 0,6 g/kg mc/d nie wniosłoby żadnych dodatkowych dowodów o wysokiej wiarygodności na skuteczność analizowanej interwencji. Wykluczony z analizy klinicznej abstrakt konferencyjny z 16 Międzynarodowego Kongresu (Nutrition and Metabolism in Renal Disease) Choi 2012⁶ do wielośrodkowego badania randomizowanego na 67 pacjentach z PChN, przedstawia dane na skuteczność LPD + KA (<0,6 g/kg mc/d + ketoanalog) w porównaniu do LPD w zachowaniu funkcji nerek i poprawy zaburzeń w gospodarce wapniowo-fosforowej. Dodatkowo poszerzając kryteria językowe, odnaleziono badanie węgierskie (Molnar 2009⁷), w którym wykazano skuteczność terapii z ketodieta (przy diecie białkowej 0,4 -0,6 g/kg mc/d) w porównaniu do grupy leczonej dietą bez suplementacji ketoanalogiem w długim okresie leczenia od 12 – 57 miesięcy (średnio 26 miesięcy)). Istotne jest, iż przy wyższym stadium choroby nerek (IV i V) niewątpliwie większe korzyści odnoszą pacjenci, którzy stosują się do diety ze znacznie ograniczoną podażą białka (tj. 0,3 g/kg mc/d) niż pacjenci stosujący konwencjonalną dietę niskobiałkową (0,6 g/kg mc/d). To również potwierdzają zalecenia do coraz większego ograniczenia podaży białka wraz z postępem choroby (kolejne stadia PChN), co działa ochronnie na funkcję nerek oraz przyczynia się do obniżenia stężenia toksyn mocznicowych. Dobrze zaplanowana dieta o znacznie ograniczonej podaży białka wzbogacona w ketoanalogi jest bezpieczna, nie powoduje niedożywienia i może regulować zaburzenia metaboliczne związane z niewydolnością nerek, a co więcej może opóźnić progresję choroby i czas do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (a co za tym idzie obniżyć wysokie koszty związane z prowadzeniem dializ u tych pacjentów).</p> <p>Wniosek wysunięty przez analityka AOTMiT: „w rzeczywistości pacjenci będą prowadzeni na diecie o zawartości białka bliższej poziomowi 0,6 g/kg mc/d” jest zbyt pochopny. Choć jak wiadomo przestrzeganie diety ubogobiałkowej jest trudne i rzeczywiście wymaga restrykcyjnego stosowania się do zaleceń obniżonego przyjmowania białek z odpowiednią suplementacją ketoanalogów, witamin i minerałów, jednak jest możliwe w praktyce klinicznej, co potwierdzają rejestry: Włochy (Cupisti), Meksyk (Dario), Francja (Aparicio)⁸, gdzie stosowano diety 0,3 – 0,4 g/kg mc/d wraz z podaniem preparatu Ketosteril. Co więcej, odpowiednia długotrwała i prawidłowa edukacja, indywidualne zalecenia żywieniowe, opieka i monitoring pacjentów w tym zakresie może wspomóc utrzymanie compliance do zalecanej diety⁹.</p> <p>Podsumowując, przeprowadzona ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Ketosteril oparta na badaniach włączonych do analizowanego przeglądu systematycznego, dostarcza wystarczających</p>
---	--

⁶ Choi HY, Lee YK, Kim BS, Park HC, Shin SK, Ha SK et al. Effects of a keto-amino acid supplemented low protein diet on the delay of progressive renal failure in chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract* 2012; 31: A25.

⁷ Molnar M, Szekeresne IM, Nagy J, Figler M. The effect of low-protein diet supplemented with ketoacids in patients with chronic renal failure. *Klinikai Tanulmányok* 2009; 150 (5): 217-224.

⁸ Keto Acid Therapy in CKD Patients. *Am J Nephrol* 2005 (suppl 1): 1-28.

⁹ Tokarska A, Bidas K. Zachowania żywieniowe u chorych leczonych hemodializą. *Probl Hig Epidemiol* 2011; 92 (1): 77-82.

	<p>dowodów (choć o nieco obniżonej wiarygodności z uwagi na rozbieżność kryteriów dotyczących przestrzeganej diety ubogobiałkowej) na skuteczność analizowanej interwencji w populacji ujętej we wnioskowanym programie lekowym.</p>
Rozdział 3.3.1.3., str. 39	<p>Uwagi Agencji: Kryteria kwalifikacji do dializoterapii zawierają poziom GFR, ale decyzja każdorazowo zależy od stanu klinicznego pacjenta min. występowaniu objawów mocznicy.</p> <p>Nie istnieją ściśle sprecyzowane jednoznaczne wytyczne co do kwalifikacji do dializoterapii. Wg. zaleceń K/DOQI przy braku wskazań klinicznych dializę należy rozpocząć przy oszacowanym GFR < 15 ml/min/1,73 m² w przypadku chorych na cukrzyce, i przy < 10 ml/min/1,73 m² w przypadku pozostałych pacjentów. Zalecenia European Best Practice Guidelines zalecają dializoterapię zanim eGFR osiągnie 5 ml/min/1,73 m², a rozważają przy eGFR 8-10 ml/min/1,73 m². Zwykle drugim kryterium rozpoczęcia terapii nerkozastępczej jest stan odżywienia pacjenta (niskie stężenie kreatyniny może świadczyć o bardziej zaawansowanej chorobie nerek)¹⁰. Analitycy zgadzają się, iż podejmując decyzję odnośnie rozpoczęcia dializoterapii powinno się wziąć pod uwagę nie tylko niski poziom GFR, ale również stan kliniczny pacjenta (zagrożenie życia), co może wiązać się z koniecznością wcześniejszego przeprowadzenia dializoterapii (wcześniejsze stadium PChN).</p>
Rozdział 3.3.1.4., str. 40	<p>Uwaga Agencji:</p> <p>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 zaślepieniu ramion badania biorąc pod uwagę długi okres obserwacji pacjentów w badaniu.</p> <p>Autorzy analizy klinicznej pisząc „nietypowe interwencje, stanowiące dietę niskobiałkową uzupełnianą bądź nie preparatem dietetycznym” uznali za oczywiste i nie doprecyzowali, iż w kontekście zaślepienia trudność jego przeprowadzenia związana jest z odmienną dietą (LPD vs VLPD), jak zwrócili na to uwagę analitycy AOTMiT.</p>
Rozdział 3.3.1.4., str. 40-41	<p>Uwaga Agencji:</p> <p>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.</p> <p>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 dobowa 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).</p> <p>Ograniczenie wiarygodności przedstawionych w analizie klinicznej dowodów na skuteczność preparatu Ketosteril, który wnioskuje o refundację w ramach programu lekowego wynika jedynie z faktu, iż pacjenci w badaniach włączonych stosowali ketodietę przy bardziej restrykcyjnym ograniczeniu podaży białka (0,3 – 0,4 g/kg mc/d) w porównaniu do pacjentów w rzeczywistej praktyce klinicznej (w ramach programu lekowego), którzy potencjalnie mogą stosować niskobiałkową dietę z mniejszym ograniczeniem podaży białka (≤ 0,6 g/kg mc/d). Ograniczenie to wynika z braku innych wiarygodnych dowodów na stosowanie ketoanalogu z dietą niskobiałkową (0,6 g/kg mc/d), poza wyłączonej z analizy z uwagi na język randomizowanym badaniem węgierskim wspomnianym powyżej (Molnar 2009), na podstawie którego można wnioskować, iż nie tyle sama dieta o znacznie ograniczonej podaży białka jest skuteczna, co dieta (0,4 – 0,6 g.kg mc/d) wraz z suplementacją preparatem</p>

¹⁰ Mysliwiec M, Rydzewska-Rosofowksa A. Nowości terapii nerkozastępczej – zalecenia i wytyczne 2007

	<p>Ketosteril, który poprawia bilans azotowy, obniża poziom mocznika i kreatyniny, wpływa korzystnie na metabolizm węglowodanów i lipidów oraz gospodarkę wapniowo-fosforanową, zapewniając przy tym prawidłowy stan odżywienia.</p>
<p>Rozdział 3.3.2.1., str. 42</p>	<p>Uwagi Agencji:</p> <p>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 Gameata 2015.</p> <p>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 Gameata 2015, 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”).</p> <p>W nawiązaniu do punktu końcowego „schyłkowa niewydolność nerek (SNN) lub 50% redukcja szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR)” Agencja ma kolejne wątpliwości. W manuskrypcie Gameata 2015 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 Gameata 2015 „The primary composite endpoint was set as the need for initiation or more than 50% reduction in the initial eGFR any time during assessment phase”.</p> <p>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 „RRT - renal replacement therapy or more than 50% reduction in the initial GFR” przetłumaczono ma „schyłkowa niewydolność nerek (SNN) lub 50% redukcja szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR)”, 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 m²) i opisywana jest jako występowanie objawów ze strony prawie wszystkich narządów i układów, gdzie <u>zwykle</u> konieczne jest leczenie nerkozastępcze. Wytyczne kliniczne¹ 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.</p> <p>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 Gameata 2015 o treści „Moreover, RRT initiation was required in a lower proportion in the KD group (11 vs 30%); p,0,001. The number of patient needed to treat one year to avoid dialysis initiation in one was 22,4”, na podstawie którego zdaniem Agencji wnioskodawca oblicza liczbę pacjentów, którzy rozpoczęli dializoterapię.</p> <p>Autorzy analizy klinicznej podejmując nazewnictwo odnośnie stosowanych w badaniach punktów końcowych wzięli pod uwagę pierwotnie włączone do analizy klinicznej z 2012 roku źródło danych <i>Gameata 2012-unpublished</i>, na podstawie którego przetłumaczyli pierwszorzędowy punkt końcowy: „ESRD or 50% reduction in eGFR” jako SNN lub 50% redukcja eGFR (gdzie ESRD – end stage renal disease to SNN – schyłkowa niewydolność nerek). Nie jest zatem jasne, czy tłumaczenie użyte w analizie jest błędne. [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Odnośnie punktu końcowego „potrzeba rozpoczęcia RRT”, zdaniem autorów analizy klinicznej, jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy został przetłumaczony jako [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

<p>Rozdział 3.3.2.2., str. 46-47</p>	<p>Uwaga Agencji:</p> <p>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.</p> <p>W badaniu Malvy 1999 marny do czynienia z grupą 50 pacjentów (25 osób w każdym ramieniu badania) z zaawansowanym uszkodzeniem nerek (eGFR <20 ml/min/1,73 m²). 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.</p> <p>Autorzy analizy klinicznej potwierdzają, iż w badaniu nie podano przyczyny wystąpienia zgonu, tym samym nie jest więc wiadomo, czy wystąpienie zgonów było, czy nie było związane z analizowanymi interwencjami. Zatem istotne jest, by dostępne dane z zakresu bezpieczeństwa tj. zgony, zostały uwzględnione w analizie efektywności klinicznej.</p>
<p>Rozdział 3.3.2.3.2., str. 48</p>	<p>Uwaga analityka AOTMIT:</p> <p>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).</p> <p>W analizie klinicznej w celu uproszczenia/ujednoczenia nazewnictwa na potrzeby metaanalizy (okres obserwacji w miesiącach) wprowadzono umownie, iż zdefiniowany w badaniu <i>Mircescu 2007 follow-up</i> równy 48 tygodni (opisany w analizie) to około 12 miesięcy. Natomiast w badaniu Malvy 1999 na podstawie danych, iż okres leczenia wynosił co najmniej 3 miesiące, a maksymalnie około 37 miesięcy (dane z wykresu) analitycy wprowadzili uproszczenie (średnio 18 miesięcy) mając na uwadze, iż nie jest to rzeczywista średnia okresu obserwacji (stąd możliwa heterogeniczność wyników).</p>
<p>Rozdział 3.3.6., str. 60</p>	<p>Uwagi Agencji:</p> <p>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.</p> <p>Dodać należy, iż proponowany program uwzględnia 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 oceniania 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.</p> <p>Pomimo ograniczeń związanych z szerzej ujętą dietą niskobiałkową we wnioskowanym programie lekowym (≤0,6 g/kg mc/d) suplementowaną produktem Ketosteril w analizowanej populacji pacjentów w IV i V stadium PChN względem interwencji sprecyzowanej w analizie klinicznej (0,3 – 0,4 g/kg mc/d + preparat Ketosteril) wykazano wyższą skuteczność ketodiety ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu do diety niskobiałkowej bez ketoanalogu (0,6 – 0,65 g/kg m/d). Na podstawie innych źródeł (np. Molnar 2009, wspomnianym powyżej) wykazano także wyższość terapii niskobiałkowej (0,4 – 0,6 g/kg mc/d) suplementowanej preparatem Ketosteril w porównaniu do konwencjonalnej diety niskobiałkowej, co potwierdza skuteczność analizowanej interwencji odnośnie poprawy bilansu azotowego, obniżenia poziomu mocznika i kreatyniny, korzystnego wpływu na metabolizm</p>

	<p>węglowodanów i lipidów oraz gospodarkę wapniowo-fosforanową.</p> <p>Oдноśnie GFR</p> <p>Przyjęte w badaniach kryteria GFR <30 ml/min wynikają z powszechnie stosowanej definicji stadium 4 (ciężka) i 5 (schyłkowa) PChN (zdefiniowane w APD). Jeśli do badania włączano pacjentów w 4 i 5 stadium PChN stąd zamiennie stosowano kryterium (<30 ml/min lub <15 ml/min).</p> <p> a do badania Małwy 1999 pacjentów z średnim GFR wynoszącym 13,9 – 14,8 ml/min/1,73 m². Zatem, zarzut niezgodności względem parametru GFR jest bezpodstawny.</p>
<p>Rozdział 4.2., str. 68 oraz Rozdział 4.5.4. str.74</p>	<p>Uwagi analityków AOTMiT zamieszczone w AWA:</p> <p>Komentarz analityków Agencji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 noryzonu 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). <p>Odpowiedź na powyższą uwagę (fragment oznaczony ramką powyżej):</p> <p>Uaktualnione dane o przejściu na dializoterapię zaczerpnięto z badania NCT02031224: nie wykazano istotnej statystycznie (p=0,67) różnicy pomiędzy rozważanymi interwencjami w zakresie odsetka pacjentów wymagających rozpoczęcia RRT wśród chorych, u których wystąpiła progresja (nerkozastępcze), stąd w modelu prawdopodobieństwo przejścia do stanu „Leczenie nerkozastępcze” obliczono, jako iloraz liczby pacjentów, u których wystąpiła konieczność terapii RRT („rozpoczęcie RRT”) przez łączną liczbę pacjentów, u których stwierdzono pierwszorzędowy punkt końcowy („rozpoczęcie RRT” lub 50% redukcja eGFR).</p> <p>W związku z powyższym uwaga o arbitralności przyjęcia równych prawdopodobieństw w obu analizowanych grupach jest bezzasadna i świadczy o braku zrozumienia istoty przeprowadzonych oszacowań (parametry OR/RR).</p> <p>Zaproponowane przez analityków Agencji AOTMiT podejście nieuwzględniające konieczności uzyskania istotności statystycznej danego parametru w celu możliwości wnioskowania o ewentualnych różnicach między porównywanymi opcjami terapeutycznymi prowadziłoby właśnie do „arbitralnego” przyjmowania w modelach CUA wartości z badań</p>

Na podstawie powyższego prostego przykładu wykazano, iż zaproponowane przez analityków Agencji podejście nieuwzględniające konieczności uzyskania istotności statystycznej danego parametru w celu możliwości wnioskowania o ewentualnych różnicach między porównywanymi opcjami terapeutycznymi jest nieprawidłowe.

Uwagi analityków AOTMiT zamieszczone w AWA:

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).

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 RT/zwspólna	
	Interwencja	Komparator
Koszt leczenia [PLN]	144 917,48	142 878,04
Koszt inkrementalny [PLN]	2 039,43	
Efekt [QALY]	3,704	3,136
Efekt inkrementalny [QALY]	0,567	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	3 594,26	

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.

Odpowiedź na powyższe uwagi (fragmenty oznaczony ramką powyżej):

Uwaga analityków Agencji AOTMiT sugerująca błędne przyjęcie w modelu CUA wartości prawdopodobieństwa rozpoczęcia RRT jest bezzasadna i może jedynie wskazywać na brak zrozumienia struktury modelu.

Zgodnie z opisem modelu CUA pacjenci rozpoczynający terapię przeddializacyjną pozostają w tym stanie („Terapia przeddializacyjna”) do czasu wystąpienia progresji choroby (wówczas pacjenci przechodzą do stanu „Progresja”) lub zgonu (stan terminalny). Po progresji choroby może nastąpić potrzeba leczenia nerkozastępczego („rozpoczęcie RRT”) lub pacjent kontynuuje leczenia VLPD+KA albo LPD do momentu rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego („rozpoczęcie RRT”). W modelu prawdopodobieństwo przejścia do stanu „Leczenie nerkozastępcze” obliczono, jako iloraz liczby pacjentów, u których wystąpiła konieczność terapii RRT („rozpoczęcie RRT”) przez łączną liczbę pacjentów, u których stwierdzono pierwszorzędowy punkt końcowy („rozpoczęcie RRT” lub 50% redukcja eGFR). Należy zauważyć, iż powyższe prawdopodobieństwo obliczono bazując na liczbie pacjentów, u których „rozpoczęto RRT” wśród wszystkich chorych, u których nastąpiła progresja zdefiniowana, jako: konieczność rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego („rozpoczęcie RRT”) lub 50% redukcja eGFR. Obliczone prawdopodobieństwo w sensie matematycznym jest zwykłą proporcją liczby pacjentów, u których „rozpoczęto RRT” w grupie osób z pierwszorzędowym punktem końcowym (tj. chorych u których albo „rozpoczęto RRT” albo nastąpiła 50% redukcją eGFR), stąd interpretacja analityków AOTMiT sugerująca zależność powyższej proporcji od czasu wydaje się nieprawidłowa.

	<p>Ponadto zgodnie z zaproponowanym błędnym podejściem analityków AOTMiT przeskalowano pierwotną proporcję [REDAKTOWANO] pacjentów z RRT wśród grupy chorych, u których wystąpiło „rozpoczęcie RRT” lub 50% redukcja eGFR do poziomu [REDAKTOWANO]. Błędna wartość [REDAKTOWANO] wprowadzono do modelu CUA dla ramienia VLPD+KA oraz LPD i otrzymano identyczne wyniki analizy jak przedstawione w analizie weryfikacyjnej AOTMiT (patrz rozdział 4.5.4., str. 74 AWA). Analitycy AOTMiT nie przedstawili w analizie weryfikacyjnej danych z modelu CUA dotyczących chociażby odsetka chorych poddanych leczeniu nerkozastępczemu („rozpoczęcie RRT”; przejście do stanu „Leczenie nerkozastępcze [REDAKTOWANO]” odpowiadającym długości obserwacji z badania NCT02031224:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ W ramieniu VLPD+KA [REDAKTOWANO] pacjentów zostało objętych leczeniem nerkozastępczym ➤ W ramieniu LPD po [REDAKTOWANO] pacjentów zostało objętych leczeniem nerkozastępczym. <p>W badaniu NCT02031224 [REDAKTOWANO] pacjentów leczonych VLPD+KA oraz [REDAKTOWANO] leczonych LPD zostało objętych terapią RRT, co potwierdza błędny sposób szacowania prawdopodobieństwa przez analityków Agencji AOTMiT (zbyt duże rozbieżności w stosunku do wyników badania wykorzystanego w ramach CUA)</p> <p>Na podstawie powyższych odpowiedzi nieprawdziwa jest sugestia analityków Agencji AOTMiT dotycząca błędnego przyjęcia w modelu CUA prawdopodobieństwa rozpoczęcia dializoterapii (RRT) u pacjentów w stanie „Progresja”.</p> <p>W związku z powyższym przedstawione w analizie weryfikacyjnej w rozdziale rozdział 4.5.4. <i>Obliczenia własne Agencji</i> są nieprawidłowe i mogą wprowadzać w błąd potencjalnego odbiorcę (m.in. Prezesa Agencji AOTMiT oraz osoby wchodzące w skład Rady Przejrzystości działającej przy Prezesie AOTMiT).</p> <p>Analogicznie wykonana przez analityków Agencji AOTMiT <i>Probabilistyczna analiza wrażliwości</i> (patrz rozdział 4.5.4. <i>Obliczenia własne Agencji</i>) powieliła błąd w rozkładzie Log-normalnym określającym prawdopodobieństwo rozpoczęcia dializoterapii u osób w stanie „Progresja”. Przyjęcie prawidłowych rozkładów prawdopodobnie doprowadziłoby do potwierdzenia, iż w większości przypadków leczenie z użyciem produktu Ketosteril jest strategią dominującą (tj. opcja tańsza oraz bardziej efektywna).</p> <p>Podsumowując, wyniki analizy ekonomicznej przedstawione w ramach uzupełnienia wykonanego w roku 2015 (patrz rozdział 4.5.1. <i>Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy</i>) są bardziej wiarygodnym źródłem informacji dla potencjalnych odbiorców. Leczenie z wykorzystaniem produktu Ketosteril (VLPDKA) jest opcją dominującą tj. strategią tańszą oraz bardziej efektywną względem standardowej opcji terapeutycznej (LPD).</p>
Rozdział 4.2., str. 68	<p>Uwagi analityków AOTMiT zamieszczone w AWA:</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <p>Współczynnik <i>compliance</i> 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 <i>compliance</i> w porównaniu do BIA (gdzie uwzględniono wartość 74,19%). Model AE zakłada uwzględnienie podanego odsetka wyłącznie względem oszacowań pierwszego cyklu leczenia.</p> </div> <p>Odpowiedź na powyższą uwagę (fragment oznaczony ramką powyżej):</p> <p>Uwaga analityków Agencji AOTMiT bezzasadna, gdyż zarówno w analizie ekonomicznej w wariancie podstawowym przyjęto 100% <i>compliance</i> (patrz rozdział 1.3.4. <i>Compliance</i>; str.15 w uaktualnieniu przeprowadzonym w roku 2015), jak i w analizie wpływu na budżet (BIA) poziom <i>compliance</i> wynosił 100% (patrz rozdział 2.1.7. <i>Współczynnik compliance</i>; str. 28 w uaktualnieniu przeprowadzonym w roku 2015).</p> <p>Wartość współczynnika <i>compliance</i> na poziomie 77% została uwzględniona w ramach analizy wrażliwości przeprowadzonej w analizie ekonomicznej, natomiast wartość 74,19% o której wspomniano w powyższej uwadze AOTMiT nie została wykorzystana w modelu BIA, stąd uwaga Agencji AOTMiT jest bezpodstawną.</p>
Rozdział 5.3.2., str.	<p>Uwagi analityków AOTMiT zamieszczone w AWA:</p>

84	<p>5.3.2 Obliczenia własne Agencji</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>Odpowiedź na powyższą uwagę (fragment oznaczony ramką powyżej): Uwaga analityków Agencji AOTMiT dotycząca błędów w konstrukcji modelu wydaje się bezzasadna ze względu na wykorzystanie modelu BIA w obliczeniach własnych Agencji. Drobna modyfikacja w zakresie przyjętych odsetków w celu oszacowania populacji docelowej oraz modyfikacja w zakresie odsetka chorych leczonych produktem Ketosteril (sukcesywny rokroczny wzrost o 20%) nie wpływa na pierwotny kształt modelu BIA i wykonanych kalkulacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Wyniki analizy BIA po wprowadzeniu „poprawek” analityków Agencji w zakresie liczebności populacji docelowej oraz udziałów w rynku produktu Ketosteril nadal wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego (budżet NFZ) w pierwszym roku refundacji oraz że względu na wyraźnie pozytywny wpływ ketodiety na ograniczenie w zakresie progresji choroby począwszy od drugiego roku refundacji wydatki płatnika publicznego będą systematycznie zmniejszane, tak, iż począwszy od trzeciego roku po wprowadzeniu refundacji produktu Ketosteril wystąpią wyraźne oszczędności dla płatnika. <p>W związku z powyższym nie jest zasadne dyskredytowanie przez analityków Agencji AOTMiT modelu BIA oraz wyników uaktualnienia wykonanego w roku 2015</p>
Rozdział 8, str. 91	<p>Uwagi AOTMiT do założeń Analizy racjonalizacyjnej.</p> <p>Nie ma podstaw do podważania biorównoważności leków generycznych i oryginalnych, a więc twierdzenia, że „tańsze leki generyczne” mogą być mniej skuteczne” są pozbawione uzasadnienia zarówno formalnego jak i dowodów praktycznych.</p> <p>Oszczędności wykazane w przykładowych grupach pokazują, że przedstawione podejście oszczędnościowe ma ogromny potencjał gdy jest odniesione do wszystkich grup limitowych. Spełnia więc wszystkie wymagania ustawowe.</p>

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

2. Uwagi do analiz wnioskodawcy¹¹

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

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

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

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

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

¹¹ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz I ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

--	--

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

