



## **Rekomendacja nr 94/2013**

**z dnia 29 lipca 2013 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renilon 7,5 o smaku morelowym, płyn, 500 ml (4x125 ml), Renilon 7,5 o smaku karmelowym, płyn, 500 ml (4x125 ml), we wskazaniu: leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renilon 7,5 o smaku morelowym, płyn, 500 ml (4x125 ml), EAN 8716900557514, Renilon 7,5 o smaku karmelowym, płyn, 500 ml (4x125 ml), EAN 8716900557439, we wskazaniu: leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18).

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renilon 7,5 o smaku morelowym, płyn, 500 ml (4x125 ml), EAN 8716900557514, Renilon 7,5 o smaku karmelowym, płyn, 500 ml (4x125 ml), EAN 8716900557439, we wskazaniu: leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18).

Niedożywienie jest istotnym problemem pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, wiążącym się z poważnym zwiększeniem chorobowości i śmiertelności. Dane naukowe odnoszące się do skuteczności Renilonu są jednak bardzo skąpe i niewystarczające do wydania pozytywnej opinii. Oparte są na zaledwie dwóch badaniach pierwotnych niskiej jakości, o populacjach odmiennych od określonej we wnioskowanym programie, gdzie w jednym utrata z badania wyniosła 20%, a drugie wykazało statystycznie istotną poprawę tylko surogatowych punktów końcowych, bez zmian w klinicznie istotnych dla pacjenta badanych parametrach.

Narodowy Fundusz Zdrowia, opiniujący projekt programu lekowego, zauważył ponadto, że opis świadczenia zawiera szereg nieprawidłowości. Zakwestionowane zostały kryteria włączenia do programu, a także stwierdzono, że proces monitorowania realizacji programu (wykonywany co 3 miesiące, oceniający wzrost poziomu BMI, stężenia albuminy we krwi i liczby punktów w skali SGA), nie zakłada możliwości wyłączenia z udziału w programie w przypadku stwierdzenia nieskuteczności „terapii”.

#### **Przedmiot wniosku**



Podmiot odpowiedzialny, wystąpił z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renilon 7,5 o smaku morelowym (EAN 8716900557514), Renilon 7,5 o smaku karmelowym (EAN 8716900557439) we wskazaniu: leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18) z kategorią dostępności refundacyjnej: w programie lekowym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej.

Proponowana cena zbytu netto to

### **Problem zdrowotny**

Przewlekła choroba nerek (PChN), według wytycznych The National Kidney Foundation Kidney Diseases Outcome Quality Initiative (NKF-K/DOQI), to stan, w którym spełnione jest co najmniej jedno z następujących kryteriów: uszkodzenie nerek utrzymujące się  $\geq 3$  miesiące, definiowane jako strukturalne lub czynnościowe nieprawidłowości nerek, z prawidłowym lub zmniejszonym GFR, co objawia się nieprawidłowościami morfologicznymi lub markerami uszkodzenia nerek, w tym nieprawidłowościami w badaniach krwi lub moczu (albuminuria), bądź w badaniach obrazowych; bądź GFR  $<60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> przez  $\geq 3$  miesiące, z uszkodzeniem nerek lub bez.

Obecnie coraz rzadziej używa się określenia „przewlekła niewydolność nerek” (PNN), które odnosi się do stadiów 2-5 PChN; stadium 5 nazywa się schyłkową niewydolnością nerek (SNN) lub mocnicą.

Niedożywienie to zespół objawów niedoboru podstawowych składników odżywczych (węglowodanów, tłuszczów, białek, witamin lub pierwiastków śladowych) spowodowany ich niedostateczną podażą (w sytuacji normalnego lub zwiększonego zapotrzebowania), zaburzeniami wchłaniania lub nadmierną utratą, w chorobie lub po urazie, nasilany przez reakcję zapalną (ostrą lub przewlekłą). Niedożywienie u chorych leczonych nerkozastępczo stanowi poważny problem kliniczny. Szacuje się, że (w zależności od stosowanej metody i badanej populacji) problem dotyczy 23-76% pacjentów hemodializowanych i 18-50% pacjentów dializowanych otrzewnowo.

Należy zwrócić uwagę na kontrowersje odnośnie przyczyn niedożywienia u pacjentów dializowanych. Uważa się, że niedożywienie w PChN ma dwa komponenty. Pierwszy, odnoszący się do niedostatecznej podaży składników odżywczych, który jest odwracalny pod wpływem leczenia dietetycznego i drugi, odnoszący się do stanu zapalnego, w którym suplementacja składników odżywczych nie zmniejsza śmiertelności ani nie podwyższa stężenia albumin. Udział obu tych komponentów w obserwowanym u większości chorych procesie wyniszczania się może być różny, najczęściej jednak wydaje się on w dużo większej mierze konsekwencją stanu zapalnego niż niedostatecznego poboru pokarmów.

W mechanizmie niedożywienia, w przebiegu stanu zapalnego, biorą udział: nasilenie procesów katabolicznych w ustroju, z proteolizą w mięśniach szkieletowych, wzrost spoczynkowego zużycia energii, zmniejszenie syntezy albumin i niektórych innych białek, jak transferyna i hemoglobina. Cytokiny hamują również apetyt i zwalniają opróżnianie się żołądka albo wskutek działania miejscowego albo za pośrednictwem centralnego układu nerwowego; niektóre badania sugerują również rolę podwyższonych stężeń leptyny. Badania eksperymentalne wskazują, że niedożywienie może być nie tylko skutkiem, ale i przyczyną zapalenia.

Zachorowalność roczna na PChN wynosi  $\sim 15/100\ 000$ . W USA PChN występuje u  $\sim 11\%$  osób dorosłych ( $\sim 30\% >65$ . roku życia), a PNN – u  $\sim 8\%$ . Ekstrapolowana chorobowość w Polsce dla stadium 4 i 5 PChN wynosi odpowiednio  $7,7/1\ 000$  i  $5,7/1\ 000$  chorych.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Renilon to dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Zawiera wodę demineralizowaną, maltodekstrynę, oleje roślinne, białka serwatki (z mleka), fruktozę, aromat, barwniki (kwas karminowy, kurkumina), karotenoidy – zawierają soję (beta-karoten, luteina, likopen), cytrynian choliny, wodorotlenek potasu, cytrynian sodu, L-askorbinian sodu, tauryna, L-karnityna, mleczan żelazawy, wodorotlenek sodu, octan DL-alfa-tokoferolu, siarczan cynku, nikotynamid,

selenin sodu, glukonian miedzi, siarczan manganu, chlorowodorek pirydoksyny, D-panotienian wapnia, kwas pteroilomonoglutaminowy, chlorek chromu (III), D-biotynę, chlorowodorek tiaminy, fluorek sodu, ryboflawina, molibdenian (IV) sodu, jodek potasu, fitomenadion, cyjanokobalaminę, witaminy, składniki mineralne.

Średnia zawartość w 100 ml: białko (15% energii): 7,5 g; węglowodany (40% energii): 20 g, w tym cukry: 4,8 g i laktoza: 0,06 g; tłuszcze (45% energii): 10 g, w tym tłuszcze nasycone: 0,9 g; błonnik pokarmowy (0% energii): 0 g. Wartość energetyczna 100ml to 835 kJ / 200 kcal.

Renilon wnioskowany jest do refundacji ze środków publicznych we wskazaniu: leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18) z kategorią dostępności refundacyjnej: w programie lekowym zatytułowanym: „Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N18)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.

Do programu kwalifikowani będą świadczeniobiorcy, dializowani ponad 6 miesięcy i spełniający poniższe kryteria: stężenie albuminy: - <38 g/l dla mężczyzn, - <36 g/l dla kobiet; niedożywienie w badaniu SGA ≤ 4 (Subjective Global Assessment); wskaźnik masy ciała BMI < 23,0.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Rekomendacje EBP 2007, jak również opinie ekspertów, wskazują poradnictwo żywieniowe, jako standard postępowania. W terapii niedożywienia u pacjentów przewlekle dializowanych rekomenduje się również stosowanie suplementów diety dedykowanych tej grupie pacjentów: Renilon 7.5, Nutricia; Nepro Carb Steady, Abbott Nutrition (nieдоступny w Polsce); Novasource Renal, Nestle (nieдоступny w Polsce).

W przypadku poważnego niedożywienia i/lub braku uzyskiwania poprawy, stosuje się żywienie dojelitowe, pozajelitowe lub leki anaboliczne.

### **Skuteczność kliniczna**

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 2 publikacje dotyczące stosowania preparatu Renilon 7,5 u pacjentów przewlekle dializowanych, u których wystąpiło niedożywienie. Spośród włączonych badań, jedno było niezaślepionym, randomizowanym badaniem z grupą kontrolną (Fouque 2008), pozostałe było badaniem obserwacyjnym (Małgorzewicz 2011). Z uwagi na różnice metodyczne pomiędzy włączonymi badaniami, wyniki obu badań przedstawiono oddzielnie.

W badaniu Fouque 2008 statystycznie istotne różnice zaobserwowano dla punktów końcowych odnoszących się do przyjmowanych wartości odżywczych: energia (kalorie) w przeliczeniu na kg masy ciała (Renilon 7.5 vs. kontrola,  $p < 0,001$  i  $t=0$  vs.  $t=3$  miesiące,  $p=0,03$ ) i spożycie białek w przeliczeniu na kg masy ciała ( $t=0$  vs.  $t=3$ ,  $p < 0,01$ ) (dane przedstawione w formie graficznej) oraz spożycie tłuszczu ( $-7,4 \pm 17,3$  (kontrola) vs.  $1,8 \pm 21,3$  (Renilon)) [g/dzień].

Nie zaobserwowano różnic pomiędzy badanymi grupami dla pozostałych punktów końcowych (analiza PP i ITT). Jakość życia oceniono w oparciu o kwestionariusz SF-36. Istotnie statystycznie różnice zaobserwowano pomiędzy grupą przyjmującą analizowany preparat, a grupą kontrolną (analiza PP) dla dwóch domen kwestionariusza (ogólny stan zdrowia, ból). Nie zaobserwowano różnic dla pozostałych domen (analiza PP oraz ITT).

W badaniu Małgorzewicz 2011 porównując wyniki sprzed rozpoczęcia i po zakończeniu badania, zaobserwowano istotną statystycznie różnicę dla stężenia albumin ( $p=0,02$ ) i prealbumin ( $p=0,03$ ). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic dla pozostałych analizowanych parametrów.

W opinii Agencji, wyniki płynące z analizy klinicznej należy traktować z bardzo dużą ostrożnością. Za takim wnioskiem, przemawia niewielka ilość badań, ich jakość oraz niska jakość syntezy wyników w analizie wnioskodawcy. W kontekście analizowanego wskazania i kryteriów wnioskowanego programu lekowego, wyniki wskazują na brak skuteczności preparatu Renilon 7.5 w terapii niedożywienia u pacjentów przewlekle dializowanych (brak spełnienia warunków wyłączenia z programu w kryteriach odnoszących się do oceny stanu odżywienia – brak zmiany SGA, BMI).

Odmiennej kwestią jest interpretacja wyników w kontekście analizowanego problemu zdrowotnego i poruszanych w literaturze naukowej kontrowersji odnośnie przyczyny niedożywienia, która jest związana nie tylko z nieodpowiednią podażą składników żywieniowych, ale również z procesami zapalnymi występującymi u pacjentów poddanych dializie.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Dane odnośnie bezpieczeństwa terapii raportowano tylko w jednym badaniu. Raportowano 43 działania niepożądane, z których 21 uznano za poważne (udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, zakrzepica przetoki, niedokrwienie kończyn dolnych i sepsa). Żaden z raportowanych efektów niepożądanych nie został uznany, jako związany z przyjmowaniem suplementu oraz nie zaobserwowano różnic w częstości występowania pomiędzy badanymi grupami. Zidentyfikowano 6 działań niepożądanych, które mogły być związane z przyjmowaniem preparatu Renilon 7.5 – hiperglikemia (n=1), wymioty (n=2), łagodny ból brzucha (n=2) oraz luźny stolec (n=1).

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności zastosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renilon 7,5 stosowanego w terapii niedożywienia u przewlekle dializowanych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Przeprowadzono analizę efektywności kosztów, w oparciu o prosty model ekonomiczny (model Markowa), w którym wykorzystano dostępne dane z badania Fouque 2008 dotyczące zmiany jakości życia pacjentów leczonych preparatem Renilon. Dodatkowo, w analizie wrażliwości wykorzystano dane z badania Małgorzewicz 2011 dotyczące zmiany poziomu albumin, przekładające się bezpośrednio na ryzyko zgonu w badanej populacji. Analizę przeprowadzono uwzględniając dwa modele finansowania świadczenia: finansowanie w ramach programu lekowego oraz finansowanie w ramach listy leków refundowanych. W przypadku modelu finansowania w ramach programu lekowego, w analizie uwzględniono jedynie perspektywę płatnika publicznego. Dla modelu finansowania w ramach listy leków refundowanych analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjentów). Niezależnie od modelu finansowania świadczenia analizę przeprowadzono w 3-miesięcznym i rocznym horyzoncie obserwacji, uwzględniając bezpośrednio koszty medyczne związane z nabyciem preparatu Renilon oraz w przypadku modelu finansowania w ramach programu lekowego, zryczałtowane koszty monitorowania leczenia.

Wnioskodawca założył, że komparatorem w analizowanym wskazaniu jest standardowa dieta i za jej koszt przyjął 0 zł. Przyjęcie takiego założenia jest uproszczeniem, gdyż pacjenci dializowani stosują dietę, a wystąpienie u nich niedożywienia powoduje jej zmianę, co przekłada się na odmienne koszty standardowej diety osoby dializowanej i koszty diety u pacjenta z niedożywieniem. W opinii Agencji, uzasadniona byłaby próba oszacowania kosztów diety osoby niedożywionej i uwzględnienie jej w analizie.

Zdaniem Agencji, do najważniejszych ograniczeń analizy należy oparcie analizy o ograniczone dowody naukowe. W szczególności, dotyczy to oparcia analizy podstawowej na wynikach badania Fouque 2008 dla populacji PP, z której utrata z badania wyniosła 20%. Wyniki analizy wrażliwości dla populacji ITT wskazują na nieefektywność kosztową suplementacji preparatem Renilon w każdej analizowanej perspektywie w 3 miesięcznym horyzoncie czasowym.

Analiza wykazała, że niezależnie od przyjętego modelu finansowania świadczenia oraz perspektywy analizy, suplementacja diety preparatem Renilon jest w wariacie podstawowym, strategią efektywną kosztowo.

Dla modelu finansowania świadczenia w ramach listy leków refundowanych oszacowane roczne koszty leczenia wyniosą [redacted] odpowiednio dla perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy. Zysk QALY związany ze stosowaniem preparatu Renilon oszacowano na poziomie [redacted]

[redacted] odpowiednio dla perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy. W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym ICUR dla 12-miesięcznego horyzontu analizy wynosi [redacted] [redacted] odpowiednio dla perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, tj. blisko dwukrotnie mniej niż ustawowy próg opłacalności (3xPKB *per capita*). Dla modelu finansowania świadczenia w ramach programu lekowego oszacowane roczne koszty leczenia wyniosą [redacted] a wartość ICUR dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego wyniesie [redacted]

Analiza wrażliwości wykazała, że suplementacja preparatem Renilon w horyzoncie 3 miesięcy i perspektywie programu lekowego jest nieefektywna kosztowo w przypadku uwzględnienia w analizie populacji ITT (ICUR = 121 775,23) oraz czasu do wystąpienia efektu poprawy jakości życia równym 3 miesiące (ICUR = 127 507,01). W przypadku perspektywy płatnika publicznego, w horyzoncie równym 3 miesiące, otrzymano zbliżone wyniki – suplementacja preparatem Renilon okazała się nieefektywna kosztowo odnośnie uwzględnienia w analizie populacji ITT (ICUR = 129 873,32) oraz czasie do wystąpienia efektu poprawy jakości życia równym 3 miesiące (ICUR = 135 986,27).

Analiza wrażliwości w perspektywie wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, terapia preparatem Renilon okazała się nieefektywna kosztowo w przypadku uwzględnienia w analizie populacji ITT w 3 miesięcznym (ICUR = 141 940,53) i 12 miesięcznym horyzoncie czasowym (ICUR = 114 627,33) oraz czasu do wystąpienia efektu poprawy jakości życia równym 3 miesiące w 3 miesięcznym horyzoncie czasowym (ICUR = 148 621,46).

W analizie wrażliwości uwzględniono wpływ stosowania preparatu Renilon na ryzyko zgonu. Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Małgorzewicz 2011, w którym oceniano wpływ suplementacji preparatem Renilon na poziom albumin w surowicy krwi, przy czym należy podkreślić, że było to badanie obserwacyjne w którym grupą kontrolną byli pacjenci dobrze odżywieni.

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

Obliczenia Agencji zostały oparte o dane Narodowego Funduszu Zdrowia odnoszące się do dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ICD 10 N 18).

[redacted]

[redacted]

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

Narodowy Fundusz Zdrowia, w piśmie skierowanym do Agencji, opiniując projekt programu lekowego zauważył, że opis świadczenia zawiera szereg nieprawidłowości. Zakwestionowane zostały kryteria włączenia do programu, a także stwierdzono, że proces monitorowania realizacji programu (wykonywany co 3 miesiące, oceniający wzrost poziomu BMI, stężenia albumin we krwi i liczby punktów w skali SGA), nie zakłada możliwości wyłączenia z udziału w programie w przypadku stwierdzenia nieskuteczności „terapii”.

## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, jako rozwiązanie zaproponował wprowadzenie odpowiednika dla leku: kapecytabina (grupa limitowa 1006.0). Wybór uzasadnił zbliżającym się terminem wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla wymienionych substancji, co spowoduje wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku i tym samym obniżenie limitu finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Nie odnaleziono rekomendacji wydanych w odniesieniu do ocenianej technologii.

## **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.05.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-16088-66/KKU/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Renilon 7,5 o smaku morelowym, płyn, 500 ml (4x125 ml), EAN 8716900557514, Renilon 7,5 o smaku karmelowym, płyn, 500 ml (4x125 ml), EAN 8716900557439, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 147/2013 z dnia 29 lipca 2013 w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renilon 7,5 o smaku morelowym, płyn, 500 ml (4x125 ml), EAN: 8716900557514, we wskazaniu: „Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18) i 148/2013 z dnia 29 lipca 2013 w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renilon 7,5 o smaku karmelowym, płyn, 500 ml (4x125 ml), EAN: 8716900557439, we wskazaniu: „Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)”.

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2013 z dnia 29 lipca 2013 w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renilon 7.5 o smaku morelowym, płyn, 500 ml (4x125 ml), EAN: 8716900557514, we wskazaniu: „Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18).
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 148/2013 z dnia 29 lipca 2013 w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renilon 7.5 o smaku karmelowym, płyn, 500 ml (4x125 ml), EAN: 8716900557439, we wskazaniu: „Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)”.
3. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-BK-4351-6. Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Renilon 7.5 we wskazaniu: Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18).
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego.