



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)”

*Rada uważa za niezasadne finansowanie 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)”.*

**Uzasadnienie**

*Niedożywienie jest istotnym problemem pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, gdyż związane jest z istotnym zwiększeniem chorobowości i śmiertelności. Dane naukowe na skuteczność Renilonu są jednak bardzo skąpe i niewystarczające do wydania pozytywnej opinii. Oparte są na zaledwie dwóch badaniach pierwotnych, głównie badaniu Fouque i wsp. z 2008 r – kontrolowanym, ale o niskiej jakości (2 punkty w skali Jadad), niezaślepionym, obejmującym 46 chorych (w grupie kontrolnej 40), trwającym tylko 3 miesiące, przy czym utrata z badania wyniosła u 20%. Wyniki analizy wrażliwości dla populacji ITT wskazują na nieefektywność kosztową suplementacji preparatem Renilon w każdej analizowanej perspektywie, w 3 miesięcznym horyzoncie czasowym (ICUR >121 tys zł).*

*Obserwacyjne badanie Małgorzewicz i wsp. obejmowało 27 pacjentów leczonych Renilonem i 25 z grupy kontrolnej (stanowili ją dobrze odżywieni chorzy) wykazało statystyczny wzrost stężenia albuminy i prealbuminy w surowicy krwi, bez zmian w innych badanych parametrach.*

*Charakterystyka populacji w obu badaniach jest inna niż w proponowanym programie lekowym (SGA, BMI). Badanie Fouque 2008 obejmowało chorych z BMI >23 kg/m<sup>2</sup>; natomiast badanie Małgorzewicz 2011 obejmowało pacjentów z SGA >4 oraz BMI >23 kg/m<sup>2</sup>.*

*Narodowy Fundusz Zdrowia, opiniujący 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 albuminy we krwi i liczby punktów w skali SGA), nie zakłada*



*możliwości wyłączenia z udziału w programie w przypadku stwierdzenia nieskuteczności „terapii”.*

### **Przedmiot wniosku**

W dniu 15 maja 2013 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 15 maja 2012 r., znak: MZ-PL-460-16088-66/KKS/13, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, odnośnie do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Renilon 7.5 o smaku morelowym, płyn, 500 ml, (4x125 ml), kod EAN: 8716900557514 i Renilon 7.5 o smaku karmelowym, płyn, 500 ml, (4x125 ml), kod EAN: 8716900557439 we wskazaniu: „Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)”, na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania: Renilon 7.5 o smaku morelowym, płyn, 500 ml, (4x125 ml), kod EAN: 8716900557514.

### **Problem zdrowotny**

Przewlekła choroba nerek (PChN) wg 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:

- 1) 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;
- 2) 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.

Pacjenci, u których zdiagnozowano 4 stadium choroby powinni rozpoczynać leczenie nerkozastępcze, natomiast chorzy z stadium 5 wymagają leczenia nerkozastępczego.

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).

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

Niedożywienie u chorych leczonych nerkozastępczo stanowi poważny problem kliniczny. Szacuje się, że (w zależności od stosowanej metody i badanej populacji) niedożywienie występuje u 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.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego przeznaczony dla pacjentów poddanych dializoterapii w przewlekłej chorobie nerek.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Rekomendacje EBPB 2007, jak również opinie ekspertów wskazują jako standard postępowania poradnictwo żywieniowe. 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 spożycia białek w przeliczeniu na kg masy ciała ( $t=0$  vs.  $t=3$ ,  $p < 0,01$ ) (dane przedstawione w formie graficznej) oraz spożycia tłuszczu ( $7,4 \pm 17,3$  (kontrola) vs.  $1,8 \pm 21,3$  (Renilon)) [g/dzień].

Powyższe różnice zaobserwowano tylko w grupie suplementowanej w porównaniu wyników przed i po rozpoczęciu badania (analiza *per protocol* – PP). Nie zaobserwowano różnic pomiędzy badanymi grupami dla pozostałych punktów końcowych (analiza PP i *intention-to-treat* – 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 analityka AOTM, wyniki analizy klinicznej należy traktować z bardzo dużą ostrożnością. Za takim wnioskiem przemawia niewielka liczba badań, ich jakość oraz jakość syntezy wyników w analizie Wnioskodawcy. W kontekście analizowanego wskazania i kryteriów wnioskowanego programu lekowego, wyniki nie wskazują skuteczności preparatu Renilon 7.5 w terapii niedożywienia u pacjentów przewlekle dializowanych.

Odmianą 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.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie dotyczy.

### **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 za związany z przyjmowaniem suplementu oraz nie zaobserwowano różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy badanymi grupami. Zidentyfikowano 6 działań niepożądanych, które zidentyfikowano, jako potencjalnie 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**

Nie dotyczy.

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

Celem analizy była ocena opłacalności zastosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego 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 pacjenta. Niezależnie od modelu finansowania świadczenia analizę przeprowadzono w 3-miesięcznym i rocznym horyzoncie obserwacji, uwzględniając bezpośrednie 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 analityków AOTM, zasadnym rozwiązaniem byłaby próba oszacowania kosztów diety osoby niedożywionej i uwzględnienie jej w analizie.

Analiza wykazała, że niezależnie od przyjętego modelu finansowania świadczenia oraz perspektywy analizy suplementacja diety preparatem Renilon jest w wariantach 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 pacjenta. Zysk QALY związany ze stosowaniem preparatu Renilon oszacowano na poziomie od 0,08827 do 0,12592, co przekłada się na ICUR na poziomie od [redacted] i od [redacted], odpowiednio dla perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym ICUR dla 12-miesięcznego horyzontu analizy wynosi [redacted], odpowiednio dla perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, tj. blisko dwukrotnie mniej niż ustawowy próg opłacalności (3xPKB per capita). Dla modelu finansowania świadczenia w ramach programu lekowego oszacowane roczne koszty leczenia wyniosą

[REDAKTOWANE], a wartość ICUR dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego wyniesie [REDAKTOWANE].

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 PLN/QALYG) oraz czasu do wystąpienia efektu poprawy jakości życia równego 3 miesiące (ICUR = 127 507,01 PLN/QALYG). W przypadku perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie równym 3 miesiące, otrzymano zbliżone wyniki – suplementacja preparatem Renilon okazała się nieefektywna kosztowo przy uwzględnieniu w analizie populacji ITT (ICUR = 129 873,32 PLN/QALYG) oraz czasu do wystąpienia efektu poprawy jakości życia równego 3 miesiące (ICUR = 135 986,27 PLN/QALYG).

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

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801,00 zł, cena progowa zbytu netto środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renilon 7.5 wynosi [REDAKTOWANE].

#### Ograniczenia analizy

W opinii analityków 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.

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.

W opinii Wnioskodawcy, ograniczeniem analizy są założenia dotyczące dynamiki zmiany wartości użyteczności między 1. a 4. miesiącem. W analizie podstawowej przyjęto, że zmiana jakości życia jest stała i zmienia się liniowo w czasie, podczas gdy w analizie wrażliwości testowano scenariusze skokowej zmiany jakości życia – po 1. lub po 3. miesiącu leczenia. Zmienność tego parametru nie wpłynęła w sposób istotny na wyniki analizy dla 12-miesięcznego horyzontu obserwacji, ale miała istotny wpływ na wyniki dla 3 miesięcznego horyzontu obserwacji.

#### Wpływ na budżet płatnika publicznego

W wariantcie podstawowym, koszty inkrementalne przedstawione w analizie Wnioskodawcy wyniosły 3 012 932 zł dla 1 roku, 5 489 074 zł dla 2 roku i 5 939 566 zł dla 3 roku finansowania. W wariantcie minimalnym, koszty inkrementalne kształtują się następująco: 927 261 zł dla 1 roku, 1 689 051 zł dla 2 roku i 1 835 958 zł dla 3 roku; natomiast w wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne wyniosły 11 158 890 zł dla 1 roku, 20 322 729 zł dla 2 roku i 22 009 890 zł dla 3 roku finansowania.

W wariantcie najbardziej prawdopodobnym, w porównaniu do wyników analizy Wnioskodawcy, obliczone przez Agencję kwoty są ok. dwukrotnie niższe. Analitycy Agencji swoje obliczenia oparli o dane Narodowego Funduszu Zdrowia odnoszące się do dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ICD 10 N 18).

W przypadku wariantu minimalnego, kwoty obliczone przez Agencję są ok. 5-krotnie niższe, a w przypadku wariantu maksymalnego ok. 2-krotnie wyższe. Różnice w obliczeniach w przypadku wariantów skrajnych wynikają głównie z wielkości populacji wskazanych przez ekspertów.

W opinii analityków AOTM, z uwagi na trudność w oszacowaniu populacji oraz niepewność wniosków płynących z analizy ekonomicznej, jako wariant najbardziej prawdopodobny należy przyjąć, że zakres dodatkowych kosztów płatnika publicznego będzie odpowiadał otrzymanym w obliczeniach Wnioskodawcy i Agencji, tj. 3 012 932 – 5 251 375 zł dla 1 roku; 5 489 074 – 9 419 672 zł dla 2 roku i 5 939 566 – 9 909 239 zł dla roku 3 finansowania.

### **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””.

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

Nie odnaleziono.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-4351-6, Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Renilon 7.5 o smaku morelowym, płyn, 500 ml, (4x125 ml), kod EAN: 8716900557514 i Renilon 7.5 o smaku karmelowym; płyn, 500 ml, (4x125 ml), kod EAN: 8716900557439 w ramach programu lekowego: „Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)”, 8 lipca 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Nutricia 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. Nr 112, poz. 1198 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

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