



Rekomendacja nr 86/2022

z dnia 21 września 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywnościowego Renastep we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywnościowego Renastep we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych.

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywnościowego Renastep we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 3 do 7 roku życia.

Uzasadnienie rekomendacji

Przewlekła niewydolność nerek stanowi ostatnie – 5 stadium - przewlekłej choroby nerek (PChN). Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji, nie rekomendowali wydawania zgód na refundację produktu Kindergen w tym wskazaniu (rekomendacja Prezesa Agencji nr 77/2019), a także produktu Renastart we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek (rekomendacja Prezesa Agencji nr 7/2018).

W rekomendacji nr 32/2020 Prezes Agencji wskazał za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu Renastart we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 1 do 2 roku życia oraz we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 2 do 4 roku życia w przypadku kontynuacji stosowania produktu rozpoczętego przed 2 rokiem życia. Z tego względu produkt Renastart stanowi alternatywę terapeutyczną względem produktu Renastep.

Dostępne dowody naukowe są nieliczne i bardzo ograniczone pod względem ich wiarygodności, niemniej są to najlepsze dostępne dowody naukowe. Odnalezione opisy przypadków wskazują, że Renastep ze względu na niską zawartość potasu i fosforanów wpływa korzystnie na pacjentów z populacji pediatrycznej z przewlekłymi schorzeniami nerek, ponieważ dostarcza dodatkowe kalorie w diecie pacjentów, bez znaczącego zwiększenia poziomu potasu i fosforanów we krwi.

Należy mieć jednak na uwadze, że dane pochodzą ze źródeł o niskiej jakości i obejmują krótkie okresy obserwacji lub nie zawierają takiej informacji. Wyjątek stanowi opis przypadku Renastep Case Study 2021a, w którym Renastep stosowano u 5-letniego pacjenta przez ok. 15 miesięcy. Jednocześnie brak jest dowodów wskazujących na skuteczność stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywnościowego (śsspż) Renastep u starszych dzieci, a także badań umożliwiających porównanie ocenianej technologii z preparatami dostępnymi w imporcie docelowym (Renastart i Kindergen).

Ponadto, pod uwagę wzięto opinie ekspertów klinicznych, którzy wskazali, że Renastep mógłby stanowić dodatek do diety u „pacjentów po 3 roku życia, w zaawansowanym 4 i 5 stadium przewlekłej choroby nerek, u których stwierdza się cechy niedożywienia białkowo-kalorycznego i/lub zaburzenia w zakresie gospodarki elektrolitowej (głównie hiperkaliemia i hiperfosfatemia)” oraz „dzieci w stadium 3-5 przewlekłej choroby nerek”. Płynna postać preparatu niewymagająca dodatkowego przygotowywania wpływa również na łatwość podania, co ma szczególne znaczenie dla populacji pediatrycznej.

Ze względu na brak danych dotyczących wielkości populacji docelowej, zgodnie z opinią eksperta, przyjęto liczbę pacjentów wynoszącą ok. 50 osób oraz dawkowanie od 3 do 8 butelek preparatu dziennie. Oszacowany roczny koszt stosowania preparatu Renastep mógłby wynieść od 1,6 mln zł do 4,2 mln zł. Biorąc pod uwagę koszty stosowania preparatu Renastep, jest on droższą względem aktualnie refundowanego produktu Renastart alternatywą terapeutyczną.

Nieznane jest dokładne rzeczywiste zużycie śsspż Renastep, gdyż preparat nie był dotychczas sprowadzany w imporcie docelowym, a dawkowanie preparatu jest ustalane indywidualnie w zależności od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta (zależne od wielkości niedoborów energetycznych i zaburzeń, głównie potasu i fosforu w surowicy krwi, a także od wartości kalorycznych i odżywczych innych przyjmowanych pokarmów).

Biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz powyższe argumenty, w szczególności istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne w przypadku pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 do 7 roku życia z przewlekłą niewydolnością nerek.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Renastep, roztwór doustny,

we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Przewlekła choroba nerek (PChN) (przewlekła niewydolność nerek, ICD-10 N18) to wg definicji KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) utrzymujące się ≥ 3 miesiące uszkodzenie nerek (definiowane jako obecność strukturalnych lub czynnościowych nieprawidłowości) i/lub $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ przez ≥ 3 miesiące z lub bez uszkodzenia nerek.

U dzieci z PChN dochodzi do zaburzeń odżywiania i niedoborów białka z takich powodów jak jadłowstręt, nudności i wymioty w przebiegu mocznicy, a także nieprawidłowe odczuwanie smaku. Szczególnie małe dzieci potrzebują odpowiedniej podaży kalorii w celu zapewnienia wzrostu oraz podaży białka umożliwiającej utrzymanie równowagi azotowej i zachowanie beztłuszczowej masy ciała. Niektórzy chorzy mogą wymagać dodatkowego żywienia przez sondę (zgłębnik nosowo-gardłowy) lub gastrostomię, jeśli odżywianie doustne nie zapewnia osiągnięcia właściwej masy ciała i wzrostu. Ponieważ podczas dializowania dochodzi do utraty wielu witamin, dzieci leczone tą metodą wymagają uzupełniania witamin w diecie, zwłaszcza kwasu foliowego, pierwiastków śladowych i witamin z grupy B.

Częstość występowania PChN wśród dzieci w wieku poniżej 16 lat wynosi 1,5-3 / 1 mln. W Europie zachorowalność na ostatnie stadium choroby nerek u dzieci poniżej 1. roku wynosi 9-16/ 1 milion/ rok, czyli prawie dwukrotnie więcej niż dla całej populacji pacjentów w wieku 0-15 lat.

Według danych NFZ:

- liczba pacjentów w wieku ≤ 18 lat, u których sprawozdano wskazanie N18 (główne lub współistniejące) wraz z kodami rozszerzającymi tj. przewlekła niewydolność nerek, wyniosła ok. 1,8 tys. w 2018 r., 1,8 tys. w 2019 r. 1,6 tys. w 2020 r. oraz 1,7 tys. w 2021 r.
- Liczba pacjentów w wieku 3-17 lat, u których sprawozdano rozpoznanie N18 (główne lub współistniejące) wyniosła: 1 544 w 2018 r., 1 508 w 2019 r., 1 382 w 2020 r., 1 497 w 2021 r.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne jako alternatywne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego w analizowanej jednostce chorobowej wskazują preparaty Kindergen oraz Renastart. Eksperci kliniczni jako technologie opcjonalne wymienili Renastart oraz dodatkowo postępowanie dietetyczne i śspsz Kindergen i Renilon.

Produkt Renastart jest wskazany u dzieci z niewydolnością nerek od narodzin do 10. roku życia, natomiast zastosowanie produktu Kindergen jest ograniczone do stosowania jako wyłączone źródło pożywienia lub jako dodatek do diety niemowląt i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek, u których konieczne jest zastosowanie nocnej dializy otrzewnowej lub ciągłej cyklicznej dializy otrzewnowej. Kindergen może być stosowany od urodzenia.

Zgodnie z zleceniem MZ, w analizowanym wskazaniu w 2021 roku sprowadzano produkt Renastart.

Zgodnie z danymi NFZ pochodzącymi z bazy LEK, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek refundowano produkty Renastart i Kindergen.

Opis wnioskowanego świadczenia

Preparat Renastep należy do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Zawiera białko, węglowodany, tłuszcze, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe oraz kwas dokozaheksaenowy (DHA) i ma niski poziom potasu, fosforu, wapnia, chlorków i witaminy A.

Preparat ma postać płynnego roztworu gotowego do użycia. Jest wysokoenergetyczny - 100 ml produktu ma 200 kcal.

Jest wskazany do stosowania w dietetycznym postępowaniu u dzieci w wieku ≥ 3 lat z chorobami nerek. Dawkowanie jest zgodnie z zaleceniami lekarza lub dietetyka i uzależnione od wieku, masy ciała wymagań żywieniowych i stanu zdrowia pacjenta.

Preparat Renastep nie jest przeznaczony do stosowania jako jedyne źródło pożywienia ze względu na obniżony poziom określonych składników odżywczych i należy go stosować razem z dietą doustną, przy ścisłym monitorowaniu elektrolitów

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono badań skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla preparatu Renastep.

Odnaleziono trzy opisy przypadków o zastosowaniu produktu Renastep zamieszczone na stronie producenta:

- Renastep Case Study 2021a – u 5-letniego dziecka ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanego dializie otrzewnowej;
- Renastep Case Study 2021b – u 3-letniego dziecka z nefrogenną moczówką prostą (Nephrogenic Diabetes Insipidus, NDI);
- Renastep Case Study 2021c – u 4-letniego dziecka z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 4.

Poniżej przedstawiono również badanie uwzględnione w rekomendacji Prezesa Agencji nr 7/2018 dotyczącej zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart, proszek, puszka á 400 g we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18.0):

- Desloovere 2014 - badanie retrospektywne (abstrakt konferencyjny) którego celem było raportowanie doświadczenia z podawania nowej mieszanki w hiperkaliemii i uniknięcie lub redukcja stosowanych leków. Do badania włączono 18 dzieci w wieku 0-3,5 lat (średnia 0,6 lat) z hiperkaliemią związaną z zaburzeniami nerek przyjmujących Renastart;

oraz dwa opisy przypadków o zastosowaniu Renastartu zamieszczone na stronie producenta, które dotyczyły dzieci w wieku od 3 lat (czyli w wieku, w którym może być również zastosowana oceniająca interwencja – Renastep:

- Renastart Case Study 2021a – zastosowanie Renastartu u 6-letniego dziecka z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5;
- Renastart Case Study 2021b – zastosowanie Renastartu u dziecka w wieku 8 lat i 10 miesięcy z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3.

Odnaleziono informację o NCT03602937 „Evaluation of Renastep (Renastep)” – otwartym badaniu bez grupy kontrolnej, obejmującym dzieci i młodzież w wieku 3-18 lat. Planowana liczba pacjentów N=15, a planowany okres obserwacji to 28 dni. Wyniki badania nie są dostępne.

Skuteczność

Renastep Case Study 2021a

Zastosowano preparat Renastep u 5-letniej dziewczynki ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) poddawanej dializie otrzewnowej. Zebrany wywiad wykazał: guz Wilmsa, obustronną nefrektomię, nadciśnienie oraz zaparcia. Dziecko było dotychczas leczone węglanem wapnia, laktulozą, senesem i pikosiarczanem sodu (leczenie zaparć). Przed włączeniem preparatu Renastep dziecko karmione było trzema różnymi suplementami zapewniającymi łącznie: 594 kcal, 8,4 g białka, 8,3 mmol potasu, 5,7 mmol fosforanu i 240 ml wody. Poziom fosforanów (2,4 mmol/l) i mocznika (14,4 mmol/l) utrzymywał się powyżej normy. Dotychczasową dietę zastąpiono produktem Renastep (3 butelki dziennie), zapewniając: 750 kcal, 15 g białka, 3,3 mmol potasu, 4,2 mmol fosforanu i 240 ml wody. W okresie obserwacji wynoszącym około 15 miesięcy zaobserwowano unormowanie się poziomu fosforanów we krwi oraz wzrost masy ciała dziecka o 2,8 kg. Dziecko znajdujące się pierwotnie poniżej 0,4 centyla, znalazło się w 1 centylu w zakresie masy ciała. Po wprowadzeniu produktu Renastep poziom potasu (4,8 mmol/l) nie uległ zmianie i mieścił się w górnej granicy normy (3,5- 5,0 20 mmol/l). Stężenie albumin uległo zmianie z poziomu 39 g/l na 38 g/l, nadal mieszcząc się nieco poniżej przyjętej normy tj. 40- 52 g/l. Przed zmianą diety stężenie mocznika u pacjentki (14,4 mmol/l) znacznie przewyższało założone normy (1,7- 8,3 mmol/l). Po zmianie żywienia, zaobserwowano dalszy wzrost stężenia mocznika we krwi (19,1 mmol/l). Stężenie fosforanów przed modyfikacją diety wykraczało poza przyjęte normy (2,4 mmol/l przy zakładanym zakresie od 0,8 do 1,9 mmol/l), natomiast

po zastosowaniu produktu Renastep uległo obniżeniu do poziomu 1,4 mmol/mol, powracając do prawidłowego przedziału wartości.

Zdaniem autora publikacji ze względu na niską zawartość potasu, Renastep jest korzystny u pacjentów pediatrycznych z ESRD leczonych zachowawczo lub dializowanych, umożliwia bowiem dostarczenie dodatkowych kalorii w diecie, bez negatywnego wpływu na poziom potasu i fosforanów we krwi. Zawartość potasu w produkcie jest około 7-8 razy niższa niż w innych obecnie dostępnych produktach. Jest to szczególnie przydatne u pacjentów, u których podaż płynów jest ograniczona, a jednocześnie celem leczenia jest zwiększenie kaloryczności diety. Zawartość wody w produkcie wynosi jedynie 80 ml na butelkę.

Renastep Case Study 2021b

Zastosowano preparat Renastep u 3-letniego chłopca ze zdiagnozowaną nefrogeną moczówką prostą (NDI, ang. *nephrogenic diabetes insipidus*, mutacja w genie AVPR2). Dziecko urodzone przedwcześnie w 27. tygodniu ciąży z masą urodzeniową wynoszącą 880 g. Początkowo żywione pozajelitowo, odstawione od piersi 35. dnia, następnie żywione odciągniętym mlekiem matki (EBM, ang. *expressed breast milk*) lub pokarmem zmniejszającym obciążenie osmotyczne nerek (RSL, ang. *renal solute load*) w postaci rozcieńzonego preparatu dla niemowląt podawanego doustnie lub przez sondę nosowo-żołądkową (NG, ang. *nasogastric*). Wymagana była kontynuacja żywienia przez sondę ze względu na występowanie wymiotów. Gastrostomia została wykonana w 23. tygodniu życia (z uwzględnieniem wieku skorygowanego). U chłopca zdiagnozowano poliurię i hipernatremię (153 mmol/L). Pozostałe parametry biochemiczne w normie. Rozpoznanie NDI określone na podstawie wywiadu rodzinnego (potwierdzone genetycznie w 20. dniu życia). Leczenie obejmowało zastosowanie NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne), diuretyków tiazydowych (NDI), IPP (gastroprotekcynie), czopki (zaparcia), płynów dożylnych (w celu poprawy nawodnienia). Dziecko karmiono gastrostomią przez 20 godzin przy użyciu rozcieńzonej mieszanki dla niemowląt ($\frac{3}{4}$ normalnego stężenia). Nie zgłaszano doustnych i nawracających wymiotów przy zwiększonej szybkości podawania / koncentracji / gęstości energetycznej. Po włączeniu preparatu Renastep, zaobserwowano poprawę w zakresie parametrów biochemicznych: stężenie sodu oraz osmolarność powróciły do wartości referencyjnych, zaobserwowano spadek stężenia potasu poniżej przyjętej normy (3,5-5,5 mmol/l) do poziomu 3,3 mmol/l. W związku z czym włączono diuretyk oszczędzający potas oraz częściowo, dotychczasową dietę, zastąpiono standardową mieszanką dla niemowląt w celu zapewnienia dodatkowego spożycia potasu. Rozpoczęto podawanie stałych pokarmów (bez wymiotów, zaparc). Zgłoszono także poprawę rozwoju fizycznego i psychicznego.

W opinii autora publikacji, obciążenie osmotyczne nerek (RSL) większości gotowych mieszanek pediatrycznych do żywienia dojelitowego może być zbyt wysokie w terapii dzieci z niedowagą. Renastep ma niską zawartość potasu, sodu, fosforanów, wapnia i witaminy A w porównaniu do innych standardowych mieszanek. Głównym zastosowaniem produktu jest postępowanie dietetyczne w przewlekłej chorobie nerek. Gotowa formuła preparatu upraszcza przygotowanie i podanie, redukując jednocześnie ryzyko błędów wynikające z procesu przygotowania alternatywnych mieszanek z proszku. U dzieci z NDI prowadzonych na żywieniu dojelitowym powodującym obciążenie osmotyczne nerek >18 mOsmol/kg, u których rozwój nie przebiega prawidłowo mogą wystąpić problemy z apetytem związane ze wzmożonym pragnieniem. Zmniejszenie RSL przy jednoczesnym utrzymaniu kaloryczności energetycznej (wprowadzenie produktu Renastep) spowodowało poprawę w doustnym przyjmowaniu pokarmów płynnych i stałych. Ponadto autor zaleca monitorowanie parametrów biochemicznych z uwagi na bardzo niską zawartość potasu w preparacie Renastep.

Renastep Case Study 2021c

Zastosowano produkt Renastep u 4-letniego dziecka z przewlekłą niewydolnością nerek (stadium IV) z cytopatią mitochondrialną. W 1. miesiącu życia u dziecka zdiagnozowano osłabiony wzrost, niską masę mięśniową, trudności w karmieniu, kwasicę metaboliczną, podwyższony poziom kreatyniny w surowicy i zaburzenia elektrolitowe: hiperkaliemia, hiponatremia. Rozważano leczenie

nerkozastępcze i przeszczep nerki. Karmienie nosowo-żołądkowe włączono od 3. miesiąca życia. Dziecko dotychczas było żywione za pomocą przezskórnej endoskopowej gastrostomii (PEG), założonej w wieku 2 lat. Badania biochemiczne wykazały podwyższone wartości mocznika, kreatyniny i wapnia.

Wprowadzono modyfikację diety poprzez zastosowanie doustnego preparatu Renastep o obniżonej zawartości potasu (2 x 125 ml butelki dziennie, (2 kcal/ml) dostarczające 500 kcal, 10 g białka, 2,2 mmol potasu, 88 mg fosforanu). Zaprzeszano karmienia przez gastrostomię i zaobserwowano poprawę apetytu u pacjenta. Produkt był chętnie spożywany przez dziecko i nie wywoływał objawów żołądkowo-jelitowych. Badania biochemiczne wykazały utrzymujący się podwyższony poziom mocznika i kreatyniny oraz podwyższone wartości fosforanów i parathormonu (PTH).

Zdaniem autora wdrożenie do postępowania dietetycznego produktu Renastep dało pozytywny skutek terapii. Smak produktu był dobrze tolerowany przez pacjenta w ramach doustnej suplementacji. Gotowa do spożycia płynna formuła była łatwiejsza do użycia niż wcześniejsze produkty dostępne w postaci proszku o niskiej zawartości potasu. Stężenie potasu w surowicy przy zmianie żywienia na Renastep utrzymywało się na stałym poziomie. Konieczne jest monitorowanie stężenia witamin i mikroelementów, ponieważ w niektórych przypadkach może być konieczna ich suplementacja. Wyższy stosunek ilości białka do dostarczanej energii w preparacie Renastep może prowadzić do konieczności dostarczenia dodatkowych źródeł energii, aby zapobiec wzrastającemu stężeniu mocznika w surowicy.

Badania dotyczące komparatora – Renastart

Desloovere 2014

Dawka była dopasowywana w zależności od poziomu potasu we krwi. Pacjenci otrzymywali wyłącznie Renastart lub razem z normalnymi mieszankami lub karmieniem piersią, które dostosowywano w razie potrzeby. Niemowlętom, które przyjmowały żywienie w postaci stałej, dawka Renastart była dopasowana w zależności od poziomu potasu we krwi w celu maksymalizacji spożycia pokarmów stałych. 72% pacjentów przyjmowało wyłącznie Renastart, 17% Renastart wraz z mieszankami niemowlęcymi oraz 11% Renastart z mieszankami niemowlęcymi i pokarmem stałym. W zależności od tygodniowych wartości potasu we krwi, wskaźnik Renastart/mieszanek niemowlęcych był dostosowywany. Niektóre dzieci podczas okresu ciężkiej choroby lub niewłaściwego przyjmowania pokarmów otrzymywały Renastart przez zgłębnik (44%). Pozostałe przyjmowały Renastart doustnie (56%).

Zastosowanie produktu Renastart spowodowało normalizację poziomu potasu (3,6-4,8 mmol K+/l) u każdego niemowlęcia lub dziecka. U większości pacjentów zakończono lub uniknięto przyjmowania leków. Po zastosowaniu środka Renastart pacjenci mogli otrzymywać normalne ilości stałych pokarmów dostosowanych do wieku. Uzyskano też większą swobodę w utrzymywaniu diety tak normalnej jak to było możliwe. Renastart podawano przez zgłębnik w przypadku zaostrzeń choroby lub gdy dieta doustna nie umożliwiała obniżenia poziomu potasu.

Renastart Case Study 2021a

U 6-letniego dziecka z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5, zastosowanie preparatu Renastart w połączeniu z wysokoenergetycznymi produktami dietetycznymi pozwoliło na utrzymywanie się tendencji wzrostowej masy ciała, a także kontrolowanie poziomu mocznika, potasu i fosforanów w surowicy (w publikacji nie podano wartości liczbowych ani okresu obserwacji). Ponadto zastosowanie możliwie najprostszego postępowania dietetycznego zapewniło wsparcie pacjentowi i jego rodzicom i poprawiło ogólną jakość życia.

Zdaniem autora publikacji Renastart można stosować w połączeniu z wysokoenergetycznymi produktami dietetycznymi (2,4 kcal/ml) w celu zapewnienia prawidłowego spożycia białka i kontroli poziomu potasu i fosforanów w surowicy. W przypadku końcowego stadium niewydolności nerek u dzieci osiągnięcie pożądanego przyrostu masy ciała jest utrudnione. Bardziej realnym celem terapeutycznym jest utrzymanie odpowiedniego stanu odżywienia i optymalizacja parametrów

biochemicznych. W opisywanym przypadku dziecko zaczęło skutecznie przybierać na wadze i rosnąć w wieku 7 lat – po odbytym przeszczepieniu nerki.

Renastart Case Study 2021b

U dziecka w wieku 8 lat i 10 miesięcy z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 spowodowaną obustronną dysplazją nerek, leczenie dietetyczne zastosowano w celu kontroli poziomu potasu i fosforanów, zamiast środków medycznych (wiązaczy potasu i wiązaczy fosforu), które powodowały zaparcia u dziecka. Renastart (105 g / 1 l wody) podawano dojelitowo za pomocą rurki gastrostomijnej. Po 8 tygodniach stosowania Renastartu zaobserwowano powrót stężenia potasu we krwi do wartości prawidłowych – z 5 do 3,8 (norma 6-4,8 mmol/l), a także obniżenie poziomu fosforanów i mocznika, odpowiednio z 1,38 do 1,25 mmol/l (norma 1-2 mmol/l), z 57 do 45 mg/dl (norma 12-42 mg/dl).

Zdaniem autora publikacji Renastart został z powodzeniem zastosowany u pacjenta w celu dostarczenia odpowiedniej ilości białka i kalorii i zredukowania podaży potasu i fosforanów.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Brak wysokiej jakości dowodów naukowych, które pozwoliłyby na wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa przyjmowania ocenianego produktu. Nie odnaleziono przeglądów systematycznych z metaanalizą, jak i jej niezawierających, oraz badań randomizowanych odnoszących się do stosowania preparatu Renastep w analizowanej populacji.
- Odnalezione dane są niskiej jakości - opisy przypadków umieszczone na stronie producenta i abstrakt konferencyjny z badania obserwacyjnego komparatora.
- W opisie przypadku Renastep Case Study 2021a okres obserwacji wynosił ok. 15 miesięcy. W pozostałych przypadkach były krótkie okresy obserwacji (Renastep Case Study 2021c – 1 miesiąc) lub nie podano o nich informacji.
- Badanie Desloovere 2014 obejmowało głównie populację młodszych dzieci (w wieku 0-3,5 lat, średnia 0,6 lat). Renastep jest przeznaczony dla dzieci w wieku od 3 lat.
- Dotychczas nie opublikowano żadnych opracowań pełnotekstowych z wynikami badania „Evaluation of Renastep (Renastep)”, pomimo, że jako datę zakończenia badania NCT03602937 wskazano grudzień 2019 r.
- Nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Kindergen, który jest komparatorem dla ocenianej technologii.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatem Renastep.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, cena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastep wynosi 144,78 € (ok. 688 zł) za opakowanie zbiorcze 24 butelki po 125 ml, czyli ok. 28,65 zł za butelkę 125 ml.

Na podstawie danych z bazy LEK, średni koszt za opakowanie innych preparatów wyniósł:

- puszka 400 g Renastart - 241,66 zł,
- puszka 400 g Kindergen - 190,58 zł.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Renastep nie był dotychczas sprowadzany w imporcie docelowym.

Zgodnie z danymi uzyskanymi z bazy LEK, w latach 2018-2021 preparaty Renastart lub Kindergen zrefundowano łącznie u 36 osób w wieku < 18 lat, w tym:

- 29 osób w wieku 0-2 lat,
- 16 osób w wieku 3-17 lat.

Liczba pacjentów < 18 lat w poszczególnych latach wynosiła kolejno: 15, 12, 21 oraz 16 osób.

W latach 2018-2021 bazie LEK sprawozdano:

- 2 150 opakowań preparatu Renastart na kwotę 519 574 zł,
- 1 362 opakowań preparatu Kindergen na kwotę 259 572 zł.

Ze względu na brak danych dotyczących zużycia produktu Renastep u polskich pacjentów pediatrycznych, zestawiono koszt za opakowanie poszczególnych komparatorów oraz za taką ilość preparatu, która dostarcza liczbę kcal odpowiadającą liczbie kcal zawartej w 1 butelce 125 ml Renastep (250 kcal).

Koszt ponoszony przez płatnika za liczbę kcal odpowiadającą liczbie kcal (250 kcal) zawartej w 1 butelce 125 ml Renastep wynosi:

- 30,45 zł (Renastart),
- 23,92 zł (Kindergen).

Na podstawie otrzymanych opinii ekspertów oszacowano maksymalne roczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Renastep. Przyjęto, że liczebność populacji wynosi 50 pacjentów oraz że pacjenci zużywają dziennie od 3 do 8 opakowań dziennie.

Koszt rocznej terapii na pacjenta wyniósł:

- w wariantcie minimalnym 3 opakowania dziennie - 31 393 zł,
- w wariantcie maksymalnym 8 opakowań dziennie - 83 716 zł.

W przypadku populacji wynoszącej 50 osób oszacowane koszty roczne wyniosłyby od 1,6 mln zł do 4,2 mln zł.

Ograniczenia

Ograniczenia dotyczą następujących kwestii:

- Trudność w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie danego preparatu w imporcie docelowym. W stanowiskach eksperckich występują duże rozbieżności w określeniu liczebności populacji docelowej. Jeden z ekspertów oszacował populację docelową na ok. 50 dzieci, a drugi ekspert na ok. 30% obecnej liczby chorych w Polsce. Obecną liczbę chorych eksperci oszacowali na „ok. 60 dzieci/mln populacji do 14 roku życia” oraz „po kilkadziesiąt przypadków w ośrodkach prowadzących dzieci z PChN (woj. śląskie – ok. 60-70 dzieci łącznie z dziećmi dializowanymi)”.
- Obecnie sprowadzane są śsspż Kindergen oraz Renastart, które są refundowane u kilkunastu osób w ciągu roku. Renastep jest możliwy do zastosowania u starszych dzieci niż wyżej wymienione produkty.

Populacja docelowa oszacowana w odpowiednich raportach dla technologii alternatywnych (Kindergen i Renastart) uwzględniająca ówczesne stanowiska ekspertów wynosiła:

- Kindergen (wskazanie: przewlekła niewydolność nerek) – średnio ok. 8 osób wg danych MZ, 5-15 osób wg oszacowań eksperta;
 - Renastart (wskazanie: przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia) – maksymalną populację docelową przyjęto wg stanowiska eksperckiego na ok. 90 pacjentów.
- Dzienna ilość produktu Renastep nie została ustalona, a postępowanie dietetyczne jest indywidualne. W oszacowaniach wykorzystano liczbę opakowań wskazaną przez eksperta klinicznego oraz założono, że wszyscy pacjenci będą stosować preparat codziennie przez pełny rok.
 - W obliczeniach uwzględniono wyłącznie koszty śsspż Renastep.
 - Rzeczywisty koszt, który będzie ponoszony przez płatnika będzie zależny aktualnej ceny produktu oraz od aktualnego kursu waluty kraju, z którego Renastep będzie sprowadzany.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN 2019)
- National Health Service (NHS 2022)
- Pediatric Renal Nutrition Taskforce (PRNT 2021 i PRNT 2020)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021)
- British Dietetic Association (BDA 2020).

W większości wytycznych zaznaczono, że w przypadku dzieci z niewydolnością nerek należy szczególnie monitorować i ograniczać poziom fosforanów i potasu oraz zapewnić odpowiednią podaż energetyczną (zapotrzebowanie energetyczne u dzieci z PChN powinno być analogiczne jak u dzieci zdrowych). W wytycznych podkreślano również, że spożycie białka u dzieci dializowanych powinno być wyższe niż u pacjentów niedializowanych, ze względu na możliwą utratę tego składnika w wyniku dializ.

W wytycznych BDA 2020 zwrócono uwagę, że zagadnieniem dyskusyjnym jest moment rozpoczęcia ograniczenia fosforanów w diecie u pacjentów z PChN. W przeszłości ograniczanie rozpoczynano, gdy poziomy fosforu we krwi był powyżej normy, natomiast obecnie uważa się, że jest to za późno w odniesieniu do progresji PChN.

Międzynarodowe wytyczne PRNT 2021 zalecają, aby w przypadku hiperkaliemii, u dzieci karmionych suplementami lub dojelitowo, zmniejszyć spożycie potasu poprzez stopniowe łączenie standardowych mieszanek z mieszankami o niskiej zawartości potasu.

Preparat Renastep wymieniany jest jedynie przez brytyjskie wytyczne NHS 2022 z zastrzeżeniem, iż produkt ten nie powinien być stosowany jako jedyne źródło żywienia oraz bez konsultacji z pediatrycznym dietetykiem nefrologicznym. Jako inne możliwe do zastosowania suplementy diety w analizowanej jednostce chorobowej wymieniane są preparaty Kindergen oraz Renastart (wytyczne NHS 2022 oraz BDA 2020).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC 2020) oraz 1 rekomendację pozytywną warunkowo (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC 2019).

W rekomendacjach zwrócono uwagę, że produkt Renastep stanowi alternatywę dla refundowanych już w Australii komparatorów i wypełnia kliniczną lukę w wymaganiach żywieniowych dla dzieci w wieku 10-18 lat, ponieważ dostarcza dwa razy więcej kalorii niż Renastart i Kindergen. Zwrócono uwagę, że nie przedstawiono wystarczająco mocnych dowodów na korzyść terapeutyczną wnioskowanego produktu wśród starszych dzieci, więc wnioskowanie o wyższą cenę Renastepu od Renastartu jest nieuzasadnione.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.08.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45341.852.2022.1.KB) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Renastep, roztwór doustny,

we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych; na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 83/2022 z dnia 29 sierpnia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastep we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2022 z dnia 29 sierpnia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastep we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych.
2. Raport nr: OT.4211.14.2022 „Renastep we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych” Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 24.08.2022 r.
3. Errata do Opracowania OT.4211.14.2022