



Rekomendacja nr 157/2024

z dnia 19 grudnia 2024 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 powyżej 7 roku życia**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywnościowego Renastep we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych powyżej 7 roku życia.

Uzasadnienie rekomendacji

Przewlekła niewydolność nerek stanowi ostatnie – 5 stadium - przewlekłej choroby nerek (PChN). Renastep był przedmiotem oceny Agencji i otrzymał negatywną opinię Rady Przejrzystości (Stanowisko RP nr 83/2022 z dnia 29 sierpnia 2022 r.) oraz negatywną opinię Prezesa Agencji (Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 86/2022 z dnia 21 września 2022 r.) w zakresie wydawanie zgód na refundację we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych.

Jednocześnie, Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji uznali za zasadne wydawanie zgód na refundację środka specjalnego przeznaczenia żywnościowego Renastep, we wskazaniu: stadium 4 przewlekłej choroby nerek oraz przewlekła niewydolność nerek, oba wskazania u pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 do 7 roku życia. Zawężenie populacji wynikało z dostępnych dowodów naukowych.

Obecnie oceniany wniosek dotyczy przewlekłej niewydolności nerek, u pacjentów pediatrycznych powyżej 7 roku życia.

W ocenie uwzględniono wynik badania prospektywnego, bez grupy kontrolnej. Badanie dotyczyło oceny tolerancji żołądkowo-jelitowej, przestrzegania zaleceń i przydatności odżywczej preparatu Renastep w okresie 28 dni u uczestników w wieku 3- 18 lat (średnia wieku 8 lat) z PChN. Wyniki wskazują, że w populacji pediatrycznej większość pacjentów przestrzegała zaleceń, co do odpowiedniego dawkowania produktu (ok. 82%) a Renastep zaspokajał blisko połowę ich zapotrzebowania energetycznego. Należy podkreślić, że odnaleziono tylko jedno badanie z niższego poziomu wiarygodności dotyczące ocenianej technologii, co ogranicza wnioskowanie. Odnosząc się do poprzedniej oceny Agencji należy wskazać, że odnalezione badanie dotyczy starszych dzieci, tym samym możliwe jest wnioskowanie o skuteczności preparatu w rozszerzonej populacji.

Preparat Renastep wymieniany jest jedynie przez brytyjskie wytyczne z 2022 r. 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 wytyczne wymieniają preparaty Kindergen oraz Renastart.

Z uwagi na brak badań trudno ocenić pod względem klinicznym porównywalność produktów Renastart, Renastep i Kindergen oraz możliwość ich zastępowania w celu zapewnienia optymalnego żywienia dzieci.

Zgodnie z australijskimi rekomendacjami refundacyjnymi (2019, 2020) omawiany preparat jest istotną alternatywą dla 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.

W zależności od przyjętego wariantu roczny koszt importu środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastep może wynieść od ok. 300 tys. zł do ok. 1,5 mln. zł, odpowiednio dla 10-20 pacjentów. Należy jednak wskazać, że obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z rzeczywistym dawkowaniem Renastep uzależnionym od wieku, masy ciała, stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia dietetycznego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Renastep (roztwór doustny, butelka 125 ml) w zawężonym wskazaniu, tj. przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych powyżej 7 roku życia; 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. 2024 r., poz. 930 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. PChN jest klasyfikowana na podstawie CGA, tj.: przyczyny, kategorii GFR (G1-G5) oraz kategorii występowania albuminurii. Termin „przewlekła niewydolność nerek” (PNN) odnosi się do kategorii G3-G5 PChN; kategoria G5 to schyłkowa niewydolność nerek (SNN) lub mocznica.

Według danych NFZ liczba pacjentów w wieku 7-18 lat (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie N18 (główne lub współistniejące) wraz z kodami rozszerzającymi tj. przewlekła niewydolność nerek wyniosła ok. 1,5 tys. w 2019 r., 1,3 tys. w 2020 r., 1,4 tys. w 2021 r., 1,7 tys. w 2022 r. oraz 1,8 tys. w 2023 r.

Alternatywna technologia medyczna

Eksperti kliniczni oraz wytyczne kliniczne jako alternatywne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego w analizowanej jednostce chorobowej wskazują preparaty Kindergen oraz Renastart.

Zgodnie z danymi MZ, w latach w okresie od 1 stycznia 2023 r. do 4 października 2024 r. wydano 13 zgód na sprowadzenie w ramach importu docelowego preparatu Renastep, 82 zgód dla produktu Renastart i 1 zgodę dla Kindergen.

Opis wnioskowanego świadczenia

Preparat Renastep to gotowy do użycia, wysokoenergetyczny, produkt płynny, który zawiera białko, węglowodany, tłuszcze, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe oraz kwas dokozaheksaenowy (DHA) o niskim poziomie potasu, fosforu, wapnia, chlorków i witaminy A.

Zgodnie z ulotką jest wskazany do stosowania w dietetycznym postępowaniu w niewydolności nerek u dzieci od narodzin do 3. roku życia. Dawkowanie jest zgodnie z zaleceniami lekarza lub dietetyka i uzależnione od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.

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 ramach aktualizacji dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Renastep w populacji docelowej odnaleziono informacje nt. zakończonego jednoramiennego, badania prospektywnego NCT03602937 (bez zaślepienia). Okres obserwacji wyniósł 28 dni.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Do badania włączono 18 pacjentów ze średnią wieku 8 lat. Średnie spożycie ocenianego śsspż Renasetp wynosiło 380 ml na dzień. W zależności od pacjenta przyjmowano dany produkt doustnie, przez sondę dojelitową lub w obu formach.

Wyniki w zakresie badań biochemicznych, tj. pomiaru stężenia potasu w surowicy na początku i po zakończeniu badania były dostępne dla 16 uczestników. Wśród 8 z nich stężenie potasu w surowicy na początku badania wykraczało poza zakres referencyjny (>5,0 mmol/l) a wśród 7 pacjentów odnotowano podwyższony poziom fosforanów w surowicy na początku badania (>1,8 mmol/l). W trakcie badania w ww. grupach zaobserwowano obniżenie ww. parametrów (u 7/8 pacjentów zaobserwowano obniżenie stężenia potasu w surowicy, a u wszystkich pacjentów obniżony poziom fosforanów w surowicy).

Tolerancję na Renastep, tj. wystąpienie ewentualnych problemów żołądkowo-jelitowych badano w ciągu 7 dni badania od pierwszego zastosowania produktu. Uczestnicy nie zgłaszali wzdęć brzucha przez większość analizowanych dni (ok. 94% z nich), jak również dyskomfortu brzucha przez 87% analizowanego okresu.

Blisko 78% badanych oceniło pozytywnie łatwość stosowania Renastep (14/18 uczestników badania). Ponad 83% badanych preferowało Renastep zamiast stosowanych wcześniej metod żywienia (15/18 uczestników). Blisko 89% pacjentów chciałoby kontynuować stosowanie Renastepu po zakończeniu badania (16/18 badanych).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej są nieliczne dowody naukowe potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Renastep, a także brak dowodów naukowych porównujących ocenianą interwencję z komparatorami – preparatami Renastart i Kindergen. Jedyne odnalezione badanie pochodzi z niższego poziomu wiarygodności dowodów naukowych wg HTA.

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 217 641 zł/QALY (3 x 72 547 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.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, cena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastep wynosi 666,14 zł za opakowanie zbiorcze (zawierające 24 butelki po 125 ml).

W okresie od stycznia 2023 r. do października 2024 r. zrefundowano łącznie 3 012 butelek produktu Renastep dla 10 pacjentów (unikalne numery PESEL), dla których łączna kwota refundacji wyniosła ok. 83 600,57 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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.

W analizie, na podstawie opinii eksperta założono, że liczebność populacji wynosi 15 (min. 10; maks. 20). Przyjęto średnie zużycie 5,5 butelek dziennie (min. 3; maks. 8).

Roczny koszt na jednego pacjenta w wariacie prawdopodobnym wynosi 54 354,08 zł (min. 29 647,68 zł, maks. 79 060,48 zł).

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, że roczne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego wyniosą:

- w wariacie prawdopodobnym: 815 311,20 zł;
- w wariacie minimalnym: 296 476,80 zł;
- w wariacie maksymalnym: 1 581 209,60 zł.

Ograniczenia

Oceniany produkt stosowany jest jako uzupełnienie diety u dzieci, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie. Ponadto czas stosowania należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od wieku, masy ciała, stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia dietetycznego. Wobec powyższych założeń przedstawione oszacowania należy traktować z ostrożnością.

Dodatkowo brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do 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 wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie znaleziono nowych wytycznych klinicznych względem poprzedniej oceny. Tym samym nie zmieniło się wnioskowanie z poprzedniego opracowania Agencji z 2022 r.

Poprzednio odnalezione wytyczne (PTN 2019, NHS 2022, PRNT 2021, NICE 2021, BDA 2020 i PRNT 2020) wskazywały, że, 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

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji nie odnaleziono nowych rekomendacji refundacyjnych. W poprzednim opracowaniu, odnaleziono 2 rekomendacje australijskie PBAC z 2019 oraz z 2020 roku, w których opisano pozytywne rekomendacje dotyczące refundacji śsspż Renastep w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek u dzieci.

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, aczkolwiek zwrócono uwagę, że nie przedstawiono wystarczająco mocnych dowodów na korzyść terapeutyczną wnioskowanego produktu wśród starszych dzieci.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 7.10.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45341.969.2024.1.AD) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Renastep (roztwór doustny, butelka 125 ml) w zawężonym wskazaniu, tj. przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych powyżej 7 roku życia; na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 148/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Renastep we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych powyżej 7 roku życia.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 148/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Renastep we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych powyżej 7 roku życia.
2. Raport nr OT.4211.35.2024 Renastep we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych powyżej 7 roku życia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 11 grudnia 2024 r.