



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**środka spożywczego specjalnego przeznaczenia**  
**żywnościowego: Renilon 7.5**  
**we wskazaniu: Leczenie niedożywienia pacjentów**  
**przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)**  
**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-BK-4351-6

Data ukończenia: 8 lipca 2013

**Wykaz skrótów**

<p><b>ACEI</b> – (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitor</i>) inhibitory konwertazy angiotensyny</p> <p><b>Agencja</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p><b>AKI</b> – (ang. <i>acute kidney injury</i>) ostre uszkodzenie nerek</p> <p><b>ARB</b> – (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i>) antagoniści receptora angiotensyny II</p> <p><b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p><b>CI</b> – (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p><b>CRP</b> – (ang. <i>C Reactive Protein</i>) białko C-reaktywne</p> <p><b>GFR</b> – (ang. <i>glomerular filtration rate</i>) współczynnik przesączania kłębuszkowego</p> <p><b>eGFR</b> – (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>) szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego</p> <p><b>IDPN</b> – (ang. <i>intradialytic total parenteral nutrition</i>) - żywienie pozajelitowe</p> <p><b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p><b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U...)</p> <p><b>MD</b> – (ang. <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p><b>MIA</b> – (ang. <i>Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome</i>) zespół niedożywienie–zapalenie–miażdżyca</p> <p><b>NNT</b> – (ang. <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p><b>nPCR</b> – (ang. <i>normalized Protein Catabolism Rate</i>) znormalizowany współczynnik katabolizmu białka</p> <p><b>nPNA</b> – (ang. <i>normalized Protein Nitrogen Appearance</i>) znormalizowany stosunek azotu białkowego</p> <p><b>NSLPZ</b> – niesteroidowe leki przeciwzapalne</p> <p><b>PChN</b> – przewlekła choroba nerek</p> <p><b>Pi</b> – stężenie fosforanów nieorganicznych w surowicy</p> <p><b>PNN</b> – przewlekła niewydolność nerek</p> <p><b>SGA</b> – (ang. <i>Subjective Global Assessment</i>) subiektywna ocena ogólna</p> <p><b>SNN</b> –schyłkowa niewydolność nerek</p> <p><b>Ustawa o refundacji</b> – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)</p> <p><b>Ustawa o świadczeniach</b> – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)</p> <p><b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b> – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji</p> <p><b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b> – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p><b>RR</b> – (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora</p> <p><b>Śsspż</b> – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego</p> <p><b>Technologia</b> - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><b>Wytyczne</b> – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej</p>
--

### Karta niejawności

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Nutricia Polska Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Nutricia Polska Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa 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., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 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. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>8</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ....	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	8
2.4. Problem zdrowotny.....	8
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	14
2.5.2. Status rejestracyjny .....	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>16</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	19
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	19
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	19
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	19
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	19
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	20
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	20
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	25
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	28
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	28
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	28
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>29</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	29
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	29
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	30
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	31
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	31
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	31
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	33
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	33
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	36
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	36
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>37</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	37

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	38
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	39
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	39
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	39
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	42
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>42</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>42</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>43</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>43</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>43</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>44</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>45</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>50</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>50</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku z analizami

MZ-PLA-460-16088-66/KKU/13  
(15.05.2013)

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW  
i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia  
(data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

23.07.2013

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu śsspż
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu śsspż

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Środek spożywczy 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

Wnioskowane wskazanie: Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- śsspż dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- śsspż stosowany w ramach programu lekowego
- śsspż stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne:

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Nutricia Polska Sp. z o.o.

ul. Bobrowiecka 6

00-728 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego śsspż:

Nutricia Polska Sp. z o.o.

ul. Bobrowiecka 6

00-728 Warszawa

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Brak
-

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia 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 środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Renilon 7.5 o smaku morelowym, płyn, 500 ml, (4x125 ml), kod EAN: 8716900557514
- 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.).

Do zlecenia dołączono komplet dokumentacji złożony przez Wnioskodawcę.

Wnioskodawca przekazał następujące analizy HTA:

[REDAKOWANE]. Renilon w żywieniu przewlekle hemodializowanych dorosłych z rozpoznaniem niedożywieniem. Analiza efektywności klinicznej. HealthQuest Sp. z o.o. Sp.k., Warszawa wrzesień 2012

[REDAKOWANE]. Renilon® w żywieniu przewlekle hemodializowanych dorosłych z rozpoznaniem niedożywieniem. Analiza ekonomiczna. HealthQuest Sp. z o.o. Sp.k., Warszawa listopad 2012

[REDAKOWANE]. Renilon w żywieniu przewlekle hemodializowanych dorosłych z rozpoznaniem niedożywieniem. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest Sp. z o.o. Sp.k., Warszawa listopad 2012

[REDAKOWANE]. Renilon w żywieniu przewlekle hemodializowanych dorosłych z rozpoznaniem niedożywieniem. Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest Sp. z o.o. Sp.k., Warszawa listopad 2012

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

W dniu 29 maja 2013 r. poinformowano MZ o niezgodnościach przedłożonych analiz dla preparatu Renilon 7.5 względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).

W dniu 25 czerwca 2013 r. Wnioskodawca przekazał do AOTM uzupełnione analizy z usunięciem niezgodności podanych w wezwaniu Ministra Zdrowia.

Preparat Renilon 7.5 nie był finansowany ze środków publicznych w Polsce.

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie była przedmiotem oceny Agencji.

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Technologie alternatywne nie były przedmiotem oceny Agencji.

### 2.4. Problem zdrowotny

#### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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
  - a. Nieprawidłowościami morfologicznymi
  - Lub
  - b. 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. (Szczeklik, 2012)

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 nasilony przez reakcję zapalną (ostrą lub przewlekłą).

### Epidemiologia

Zachorowalność roczna na PChN wynosi  $\sim 15/100\ 000$ . W USA PChN występuje u  $\sim 11\%$  osób dorosłych ( $\sim 30\% > 65$ . Rż.), 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.

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 (Zygmuntowicz 2010).

### Etiologia i patogeneza

PChN jest wynikiem czynnościowych lub anatomicznych nieprawidłowości różnych struktur nerki, natomiast PNN jest wynikiem zmniejszenia liczby czynnych nefronów w następstwie stwardnienia kłębuszków (*glomerulosclerosis*), zaniku cewek nerkowych i włóknienia tkanki śródmiąższowej nerek.

U części osób z PChN w miarę utraty czynności nerek rozwija się niedożywienie białkowo-kaloryczne. U chorych w stadium 5 PChN rozpoczynających leczenie nerkozastępcze, niedożywienie niewielkie lub umiarkowane stwierdza się u  $\sim 30\%$ , a ciężkie u 5% (w większości przypadków zmniejsza się w ciągu kilku tygodni po rozpoczęciu dializoterapii).

Główne przyczyny niedożywienia białkowo-kalorycznego w PChN to:

- nadmierne ograniczenia zawartości białka w diecie i jej kaloryczności stosowane w celu ograniczenia postępu PChN (rozd. V.M)
- zmniejszenie spożycia białka i energii przez samego chorego (zwłaszcza z GFR  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), często z powodu nudności i wymiotów
- choroby współistniejące (cukrzyca, niewydolność serca)
- czynniki kataboliczne
  - kwasica nieoddechowa
  - insulinooporność
- psychogenne (depresja)
- społeczno-ekonomiczne (ubóstwo, samotność, inwalidztwo)
- przewlekle zapalenie, będące przyczyną utraty łaknienia i wzmożenia katabolizmu
- utrata białka i aminokwasów w trakcie dializy.

Przyczyny te mogą mieć różny udział w rozwoju niedożywienia. U chorych z PChN ograniczających spożycie białka, u których nie stwierdza się zapalenia (prawidłowe CRP w surowicy) i nie ma istotnych chorób współistniejących, stężenie albuminy może być prawidłowe. Niedożywienie białkowo-kaloryczne ustępuje zwykle po rozpoczęciu dializ oraz leczenia żywieniowego. U części chorych niedożywienie jest związane z hipoalbuminemią, obecnością wskaźników zapalenia oraz przyspieszoną miażdżycą (zespół MIA;

niedożywienie-zapalenie-miażdżycy, ang. malnutrition-inflammation-atherosclerosis). W takich przypadkach dializy i leczenie żywieniowe w niewielkim stopniu poprawiają stan odżywienia, natomiast zasadnicze znaczenie ma leczenie ukierunkowane na ograniczenie zapalenia oraz choroby współistniejące. Zespół MIA występuje najczęściej u chorych w stadium 5 PChN, zwykle u leczonych dializami, jest czynnikiem szczególnie złego rokowania – wiąże się z dużą śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Rozwijające się niedożywienie białkowo-kaloryczne jest istotnym czynnikiem, który należy brać pod uwagę podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia dializami u osób z eGFR <15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. W przypadku nieskuteczności leczenia żywieniowego należy podjąć decyzję o wcześniejszym rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego.

### Obraz kliniczny

Obraz kliniczny przewlekłej choroby nerek zależy od stopnia jej zaawansowania oraz choroby podstawowej (przyczyny PChN). W początkowych stadiach PChN mogą nie występować żadne objawy kliniczne lub są one niecharakterystyczne (np. nadciśnienie tętnicze). W miarę zmniejszania się GFR pojawiają się objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów, których częstość występowania zależy od zaawansowania PChN.

#### Obraz kliniczny stadiów PChN (Szczeklik 2012)

##### Stadium 1 (GFR 290 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>)

Objawy kliniczne zależą od choroby podstawowej (objawy cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, itd.). Bardzo często występuje mikroalbuminuria. Ciśnienie tętnicze może być podwyższone. Przesączanie kłębuszkowe jest prawidłowe lub zwiększone (hiperfiltracja charakteryzuje wczesny okres uszkodzenia nerek w cukrzycy). W tym stadium należy przede wszystkim ustalić przyczynę i usuwać czynniki ryzyka postępu choroby nerek.

##### Stadium 2 (GFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Charakteryzuje się zmniejszoną rezerwą nerkową, czyli zdolnością zwiększania GFR w odpowiedzi na obciążenie, np. dietą bogatobiałkową. Zmniejszona jest też zdolność cewek nerkowych do zagęszczania i zakwaszania moczu. Zwiększa to podatność na odwodnienie i zakażenie układu moczowego, w czasie których stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy może ulegać niewielkiemu zwiększeniu. W stadium tym zwiększa się stężenie we krwi czynnika wzrostowego fibroblastów (FGF-23), który hamuje wchłanianie zwrotne fosforanów w cewkach nerkowych, wywołując fosfaturię, zapobiegającą retencji fosforanów. Często współistnieje niedobór witaminy D, co pobudza przytarczycę do wydzielania parathormonu (PTH). U niektórych chorych występuje niedokrwistość, spowodowana głównie zmniejszonym wytwarzaniem erytropoetyny w nerkach. Dotyczy to szczególnie chorych z nefropatią cukrzycową i chorych z cewkowo-śródmiąższowymi chorobami nerek.

##### Stadium 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Pogłębiające się upośledzenie zdolności zagęszczania moczu powoduje wielomocz, nykturię i zwiększone pragnienie. U ponad połowy chorych występuje nadciśnienie tętnicze. Wzrasta stężenie fosforanów i produktów przemiany białek (mocznik, kreatynina, kwas moczowy) we krwi. Stężenie kreatyniny w surowicy wynosi 130-350 μmol/l (1,5-4 mg/dl). U wielu chorych występuje niedokrwistość, która może powodować osłabienie, zmniejszenie wydolności fizycznej i łatwe męczenie się.

Mogą występować też objawy ze strony przewodu pokarmowego: niesmak w ustach, utrata łaknienia i ngioten.

##### Stadium 4 (GFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Wszystkie wcześniej występujące objawy ulegają wyraźnemu nasileniu, zwłaszcza dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego: upośledzone łaknienie, nudności i wymioty. Stężenie kreatyniny w surowicy zwykle wynosi >442 μmol/l (5 mg/dl). Nadciśnienie tętnicze występuje u >80% chorych. U wielu z nich stwierdza się przerost komory serca, a u niektórych niewydolność serca. U większości chorych występuje znaczna niedokrwistość, powodująca osłabienie i zmniejszenie tolerancji wysiłku fizycznego. Występują też kwasica nieoddechowa oraz zaburzenia mineralne i kostne – zwapnienia tkanek miękkich, zwłaszcza błony środkowej tętnic i zastawek serca, towarzyszące najczęściej adynamicznej chorobie kości lub wtórnej nadczynności przytarczyc. U chorych na cukrzycę powinno się w tym stadium rozpocząć leczenie nerkozastępcze.

##### Stadium 5 (GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

W stadium schyłkowej niewydolności nerek, nazywanym też mocznicą, objawy dotyczą prawie wszystkich narządów i układów. Chorzy wymagają leczenia nerkozastępczego (dializoterapii lub przeszczepienia nerki), co powoduje cofanie się większości objawów mocznicy.

Niedożywienie postrzegane jest jako jedna z późnych komplikacji przewlekłej choroby nerek.

Do objawów klinicznych niedożywienia należą:

- zmniejszenie masy ciała
- zanik podskórnej tkanki tłuszczowej (np. zapadnięcie policzków, wyostrenie rysów twarzy, wiotka i pergaminowa skóra)
- zmniejszenie masy i siły mięśniowej, postępujące osłabienie
- zmniejszenie kurczliwości mięśnia sercowego oraz objętości wyrzutowej i minutowej
- upośledzenie odporności (częste zakażenia)
- zmniejszenie sprawności psychomotorycznej, postępująca apatia
- upośledzenie gojenia się ran
- objawy niedobory witamin i pierwiastków śladowych (skórne, na błonach śluzowych, oczne, neurologiczne)
- pogorszenie wentylacji, niedodma
- obrzęki

### Diagnostyka

Nie istnieje jedna metoda oceny stanu odżywienia pacjentów pozwalająca na jednoznaczne stwierdzenie niedożywienia. Dlatego zaleca się stosowanie grupy pomiarów obejmujących pomiary masy i składu ciała, ilość białka i energii przyjmowanej z pożywieniem i co najmniej jeden pomiar określający poziom białka w surowicy krwi.

Do oceny stanu odżywienia wykorzystuje się m.in.: badanie fizykalne, ocenę wartości odżywczej spożywanej żywności, pomiary antropometryczne, pomiar stężenia białek (albuminy, transferryny, prealbuminy), aminokwasów i cholesterolu w surowicy krwi, azot w moczniku i produkcja kreatyniny.

### Leczenie i cele leczenia (Zygmuntowicz, 2010)

Optymalnym postępowaniem jest zapobieganie występowania niedożywienia u chorych dializowanych poprzez unikanie nadmiernych ograniczeń dietetycznych i racjonalne żywienie pacjentów leczonych nerkozastępczo, promowanie aktywności fizycznej oraz właściwa farmakoterapia. Celem podejmowanych działań jest poprawa jakości życia, zmniejszenie chorobowości i częstości hospitalizacji.

U chorych dializowanych, u których rozwinęło się lekkie i średnie niedożywienie wystarczają odpowiednie modyfikacje diety. Natomiast w przypadku znacznego niedożywienia należy wprowadzić suplementację aminokwasów i substancji energetycznych w zależności od stanu pacjenta doustnie, dojelitowo lub pozajelitowo.

#### Leczenie żywieniowe

Leczenie żywieniowe obejmuje stosowanie diety śródziemnomorskiej o udowodnionych właściwościach kardioprotekcyjnych i antyoksydacyjnych (duża ilość warzyw, owoców, oliwy i ryb, nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 i omega-6). Jednak u chorych dializowanych należy ograniczyć spożycie surowych warzyw i owoców. Ważna jest również odpowiednia podaż składników odżywczych w diecie zapobiegająca ich niedoborom lub pozwalająca je uzupełnić.

The National Kidney Foundation zaleca spożywanie 226-283 g produktów wysokobiałkowych (mięso, ryby, jajka) dziennie. Niestety, produkty te są także bogate w fosfor, którego spożycie nie powinno przekraczać 800-1000 mg/dobę. Dlatego w celu ograniczenia spożycia fosforu i zachowania odpowiedniej podaży białka zaleca się unikanie produktów pełnoziarnistych o wysokiej zawartości błonnika (np. pieczywo pełnoziarniste, otręby zbożowe i ryż brązowy), jak również większości produktów mlecznych, takich jak mleko, jogurt i ser żółty. Ponieważ jednak dieta chorych dializowanych powinna dostarczać 1,0-1,5 g wapnia na dobę, dlatego należy spożywać sery twarogowe i sery pleśniowe.

#### Aktywność fizyczna

Istotnym elementem profilaktyki niedożywienia jest aktywność fizyczna. Zgodnie z zaleceniami NKF-K/DOQI każdy chory znajdujący się w programie przewlekłej dializoterapii powinien być zachęcany do zwiększania aktywności fizycznej przez personel stacji dializ. Rodzaj i natężenie ćwiczeń powinno być indywidualnie dostosowane do ograniczeń wynikających ze schorzeń towarzyszących (np. dotyczących układu krążenia lub układu kostno-szkieletowego) oraz wieku. Zaleca się codzienny wysiłek o średniej intensywności przez co najmniej 30 min. Taka aktywność fizyczna pozwala na zwiększenie siły mięśniowej, zmniejszenie uczucia ogólnego osłabienia i większą autonomię w codziennych czynnościach. Ponadto stymuluje łaknienie oraz zapobiega ubytkowi masy mięśniowej.

#### Żywnienie dojelitowe

Żywnienie dojelitowe wykorzystuje przewód pokarmowy (naturalną drogę podaży składników odżywczych). Dzięki naturalnemu trawieniu i wchłanianiu organizm sam reguluje ilość składników odżywczych pobieranych ze światła jelita. Największą korzyścią dla pacjenta jest to, że nie dochodzi do zaniku kosmków jelitowych, będących strukturami odpowiedzialnymi za wchłanianie jelitowe i produkcję niektórych enzymów trawiennych. Jest to także żywienie bardziej naturalne, tańsze, bezpieczniejsze dla chorego, zbilansowane (pokrywa całkowicie zalecane zapotrzebowanie dobowe na składniki pokarmowe) oraz pozwala na szybszy i łatwiejszy powrót do normalnego żywienia.

#### Żywnienie pozajelitowe

Żywnienie pozajelitowe (IDPN; Intradialytic total parenteral nutrition) jest wskazane u chorych dializowanych z ciężkim niedożywieniem, u których nie można pokryć zapotrzebowania energetycznego w inny sposób. U pacjentów z ciężkim niedożywieniem (stężenie albumin w surowicy <3,5 g/l, prealbumin <30 mg/l, nPCR <0,8 g/kg m.c./dobę) stosowanie żywienia pozajelitowego pozwala na zapewnienie podaży 15-20 kcal/kg m.c./hemodializę i 0,5-1 g aminokwasów/kg m.c./hemodializę. Obecnie dostępna jest duża liczba preparatów stosowanych w żywieniu pozajelitowym specjalnie opracowanych dla pacjentów z PChN i leczonych dializami np. Nutren 2,0 Diet, Resorce Plus, TwuCal HN, Nepro I I Osmolit.

#### Leczenie farmakologiczne

Leczenie farmakologiczne niedożywienia ma na celu zwiększenie odczuwania głodu. Najczęściej stosowany jest octan megestrolu, który jest syntetycznym progestagenem do podawania doustnego. Lek ten zwiększa pobór pokarmów oraz przyczynia się do przyrostu tkanki tłuszczowej. Optymalna dawka u pacjentów z PChN wynosi 400 mg dwa razy na dobę. Korzystne efekty widoczne są po 3 miesiącach stosowania. Podobne efekty uzyskuje się stosując deksametazon, jednak działania niepożądane uniemożliwiają jego długotrwałe stosowanie. Po uwzględnieniu przeciwwskazań w wybranych przypadkach można stosować również leki o działaniu anabolicznym, takie jak oksandrolol, dekanian i nandrolon.

Obiecujące wyniki przyniosły badania, w których w leczeniu niedożywienia stosowano rekombinowany ludzki hormon wzrostu (rhGH), który zwiększał syntezę białek i hamował ich katabolizm. Również stosowanie agonisty somatoliberyny GH-RH (AKL-0707) przynosiło szybką poprawę stanu odżywienia u pacjentów w 4-5 stadium PChN. Wydaje się również, że w przyszłości w leczeniu niedożywienia u chorych dializowanych mogą znaleźć zastosowanie leki przeciwcytokinowe, pentoksyfilina i analogi greliny.

Chorzy poddawani przewlekłej dializoterapii wymagają ograniczenia ilości przyjmowanych płynów, aby przyrost masy ciała między dializami nie przekraczał 3% masy ciała, oraz ograniczenia spożycia sodu. Zwykle zalecana dobowa podaż płynów wynosi 1 000 ml plus równa objętości moczu za poprzednią dobę. Celem jest unikanie przewodnienia, które jest głównym czynnikiem patogenetycznym nadciśnienia tętniczego u chorych dializowanych oraz powoduje nadmierne obciążenie serca i może wywołać jego ostrą niewydolność (obrzęk płuc).

Ograniczenie stężenia potasu (do 2,0-2,5 g/d) jest szczególnie ważne u chorych z bezmoczem lub niewielką diurezą resztkową. Jedyną drogą usuwania potasu pozostaje dializa – celowi temu służą płyny dializacyjne o małym stężeniu potasu lub bezpotasowe. Wahanie stężenia potasu podczas dializy i w okresie międzydializacyjnym powinny być jednak jak najmniejsze ze względu na ryzyko groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca. Modyfikacje płynu dializacyjnego pozwalają również wyrównywać inne zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej.

Zalecana podaż białka u chorych leczonych hemodializami będących w stabilnym stanie klinicznym wynosi 1,2 g/kg mc. (u leczonych dializami otrzewnowymi – 1,2-1,3 g/kg mc.); ograniczenie białka w diecie jest jedną z przyczyn ujemnego bilansu azotowego i niedożywienia. Co najmniej połowę powinno stanowić białko o składzie aminokwasowym podobnym do białka ludzkiego (najczęściej jest to białko zwierzęce). Jeżeli stężenie fosforanów nieorganicznych (Pi) w surowicy jest zwiększone, zaleca się modyfikację diety, tak aby przy odpowiedniej ilości białka i energii zawierała możliwie najmniejsze ilości fosforu, a gdy to się okaże niewystarczające – farmakologiczne opanowanie hiperfosfatemii.



Wsparcie żywieniowe jest wskazane u niedożywionych pacjentów leczonych dializami. Standardowe diety przemysłowe można stosować do krótkotrwałego i częściowego żywienia dojelitowego (np. 1 posiłek na dobę, dodatkowy posiłek w trakcie hemodializy). Należy sprawdzać diety pod względem zawartości fosforu i potasu. Do przedłużonego oraz całkowitego żywienia dojelitowego należy włączyć diety specjalistyczne dla pacjentów leczonych dializami (duża zawartość białka, mała zawartość elektrolitów). Pacjentów z nakładającymi się ostrymi stanami katabolicznymi należy traktować tak samo jak chorych z ostrym uszkodzeniem nerek (AKI).

### Przebieg naturalny i rokowanie

Postęp PChN jest zwykle stały u indywidualnego chorego. GFR zmniejsza się na ogół o 1-4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> rocznie, natomiast u chorych na cukrzycę niekiedy znacznie szybciej (do 12 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok). Postęp PChN jest proporcjonalny do wielkości białkomoczu dobowego.

Czynniki związane z szybszym postępem PChN:

- 1) niepoddające się modyfikacji: rodzaj choroby podstawowej, małe wyjściowe GFR, płeć męska, starszy wiek;
- 2) poddające się modyfikacji, niezależnie od rodzaju PChN: wielkość białkomoczu, małe stężenie albuminy w osoczu (zwłaszcza w nefropatii cukrzycowej), nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, palenie tytoniu, hiperlipidemia, niedokrwistość, kwasica nieoddechowa.

Główne przyczyny nagłego zaostrzenia PChN:

- 1) odwodnienie
- 2) radiologiczne środki kontrastowe zawierające jod
- 3) nefrotoksyczność leków – NSLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne), aminoglikozydy; ACEI (inhibitory konwertazy angiotensyny; ang. ngiotensyn-converting-enzyme inhibitor) i ARB (antagoniści receptora angiotensyny II; ang. ngiotensyn receptor blockers) u chorych z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym
- 4) przeszkoda w odpływie moczu
- 5) nakładające się AKI, spowodowane np. śródmiąższowym zapaleniem nerek lub gwałtownie postępującym KZN
- 6) hipotensja, np. spowodowana przedawkowaniem leków przeciwnadciśnieniowych
- 7) zaostrzenie choroby podstawowej
- 8) odmiedniczkowe zapalenie nerek z powikłaniami, np. z martwicą brodawek nerkowych, ropniem nerki
- 9) nadciśnienie tętnicze złośliwe
- 10) zaostrzenie niewydolności serca
- 11) zator lub zakrzep tętnicy nerkowej, zakrzepica żył nerkowych.

Zdrowy człowiek może bez większych zaburzeń przetrwać krótkotrwały brak pożywienia, nawet gdy potrzeby są większe niż zwykle. Utrata 40-50% masy ciała lub 40% białka ustroju nieodwracalnie prowadzi do śmierci. Czas przeżycia prawidłowo odżywionego człowieka podejmującego strajk głodowy wyniesie 70 dni, a takiego samego chorego, głodzonego po urazie – zaledwie 14-21 dni.

Niedożywienie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia nowych chorób, powikłań leczenia i zgonu oraz 4-krotnie pogarsza rokowanie odległe.

Wpływ niedożywienia w zaawansowanej PChN może prowadzić do efektu tzw. Odwróconej epidemiologii czynników ryzyka – mała masa ciała, niskie ciśnienie tętnicze i małe stężenie cholesterolu w osoczu wiążą się ze zwiększeniem śmiertelności.

Leczenie żywieniowe poprawia wyniki leczenia chorych po urazach, chorych wyniszczonych, w wieku podeszłym i zagrożonych niedożywieniem. Dostarczenie substratów do syntezy białek fazy ostrej zmniejsza katabolizm białka, wspomaga skuteczność leczenia i wydłuża okres przeżycia.

### *Niedożywienie, a proces zapalny (Matuszkiewicz-Rowińska, 2006)*

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.

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanego/ych śsspż

<b>Nazwa(y) handlowa, uzupełniona informacją dotyczącą szczególnych cech żywieniowych lub przeznaczenia, kod EAN</b>	<b>Renilon 7.5 o smaku morelowym, kod EAN 8716900557514</b> <b>Renilon 7.5 o smaku karmelowym, kod EAN 8716900557439</b>
<b>Kategoria śsspż</b>	Dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego
<b>Skład</b>	<p>Woda demineralizowana, maltodekstryna, oleje roślinne, białka serwatki (z mleka), fruktoza, aromat, barwniki (kwas karminowy, kurkumina), karotenoidy – zawierają soję (beta-karoten, luteina, likopen), cytrynian choline, 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-panotenu wapnia, kwas pteroilomonoglutaminowy, chlorek chromu (III), D-biotyna, chlorowodorek tiaminy, fluorek sodu, ryboflawina, molibdenian (IV) sodu, jodek potasu, fitomenadion, cyjanokobalamina.</p> <p>Średnia zawartość w 100ml:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wartość energetyczna: 835 kJ / 200 kcal</li> <li>• Białko (15% energii): 7,5 g</li> <li>• Węglowodany (40% energii): 20 g, w tym cukry: 4,8 g i laktoza: 0,06 g</li> <li>• Tłuszcze (45% energii): 10 g, w tym tłuszcze nasycone: 0,9 g</li> <li>• Błonnik pokarmowy (0% energii): 0 g</li> </ul> <p>Witaminy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Witamina A: 0,0 µg-RE/ER</li> <li>• Witamina D: 0,0 µg</li> <li>• Witamina E: 5,0 mg-α-TE/ET</li> <li>• Witamina K: 11 µg</li> <li>• Tiamina (B<sub>1</sub>): 0,30 mg</li> <li>• Ryboflawina (B<sub>2</sub>): 0,38 mg</li> <li>• Niacyna (B<sub>3</sub>): 3,6 mg-NE/EN</li> <li>• Kwas pantotenowy (B<sub>5</sub>): 1,1 mg</li> <li>• Witamina B<sub>6</sub>: 1,0 mg</li> <li>• Kwas foliowy: 100 µg</li> <li>• Witamina B<sub>12</sub>: 0,47 µg</li> <li>• Biotyna: 8,0 µg</li> <li>• Witamina C: 6,0 mg</li> </ul> <p>Składniki mineralne i pierwiastki śladowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Na: 59 mg</li> <li>• K: 22 mg</li> <li>• Cl: 11 mg</li> <li>• Ca: 9 mg</li> <li>• P: 3 mg</li> <li>• Mg: 1,0</li> <li>• Fe: 2,0 mg</li> <li>• Zn: 2,0 mg</li> <li>• Cu: 405 µg</li> <li>• Mn: 0,75 mg</li> <li>• F: 0,20 mg</li> <li>• Mo: 15 µg</li> <li>• Se: 16 µg</li> </ul>

## Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cr: 12 µg</li> <li>• I: 28 µg</li> </ul> Inne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karotenoidy: 0,45 mg</li> <li>• L-karnityna: 15 mg</li> <li>• Cholina: 40 mg</li> <li>• Tauryna: 15 mg</li> <li>• Osmolarność: 410 mOsmol/l</li> </ul>
Droga podania	doustna

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego śsspż

Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	22.11.2012 w oparciu o powiadomienie o pierwszym wprowadzeniu do obrotu produktu jako środka spożywczego
Wnioskowane wskazanie	Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)
Schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	2 razy dziennie 1 opakowanie 125 ml
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak
Przeciwwskazania	Nie stosować u dzieci do 3. Rż. Oraz osób z galaktozemią. Alergia na białko mleka krowiego. Nie stosować pozajelitowo.

## 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Brak (wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

## Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 4. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N18)
Kryteria włączenia do programu	Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy, dializowani ponad 6 miesięcy i spełniający poniższe kryteria: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stężenie albuminy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt;38 g/l dla mężczyzn,</li> <li>- &lt;36 g/l dla kobiet;</li> </ul> </li> <li>2) niedożywienie w badaniu SGA ≤ 4 (Subjective Global Assessment);</li> <li>3) wskaźnik masy ciała BMI &lt; 23,0;</li> </ol>
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) zakończenie dializoterapii</li> <li>2) stwierdzenie jednego z następujących warunków:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie albuminy &gt;40 g/l,</li> <li>- brak objawów niedożywienia w badaniu SGA (<i>Subjective Global Assessment</i>),</li> <li>- wskaźnik masy ciała BMI &gt;23,</li> </ul> </li> </ol>

*Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)*

	Brak odpowiedzi na interwencję żywieniową – spadek poziomu albumin o 2 g/l lub więcej po okresie trzech miesięcy podaży dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego przeznaczony do postępowania dietetycznego w niewydolności nerek wymagającej dializowania 3) odmowa pacjenta dalszego przyjmowania preparatu.
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	2 razy dziennie 1 opakowanie 125 ml
<b>Monitorowanie leczenia</b>	Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i co 3 miesiące przekazywać w załączniku sprawozdawczym oddziału wojewódzkiego NFZ. Badania przeprowadzane w ramach monitorowania skuteczności leczenia są identyczne jak przy kwalifikacji pacjenta do programu.

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Rekomendacje EBPG 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.



Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu „Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)”

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
EBPG 2007 / wytyczne europejskie	<p>European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, 2007</p> <p>Wytyczne przygotowano w oparciu o systematyczny przegląd literatury.</p> <p>Skala dowodów: I – metaanaliza II – badanie randomizowane III – badanie obserwacyjne lub studium przypadku IV – opinia</p>	<p>Leczenie niedożywienia u pacjentów hemodializowanych powinno obejmować kolejno:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interwencję dietetyczną: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pacjenci dializowani, u których rozwinęło się niedożywienie, powinni skorzystać z poradnictwa żywieniowego (III poziom jakości dowodu)</li> <li>○ u pacjentów leczonych szpitalnie, doradztwo żywieniowe powinno być rozpoczęte w ciągu 3 dni od przyjęcia do szpitala; pacjenci z wysokim ryzykiem powinni być wizytowani codziennie, natomiast pacjenci z niskim ryzykiem – raz tygodniowo (opinia);</li> </ul> </li> <li>• <b>suplementy i leczenie dojelitowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>suplementy żywieniowe powinny być przepisane, gdy poradnictwo żywieniowe nie pozwala na zwiększenie podaży składników pokarmowych do minimalnego, rekomendowanego poziomu (III poziom jakości dowodu)</b></li> <li>○ <b>suplementy przeznaczone specjalnie dla pacjentów dializowanych powinny być przepisywane w pierwszej kolejności (III poziom jakości dowodu)</b></li> <li>○ żywienie dojelitowe powinno być stosowane w sytuacji, niepowodzeń w poprawie statusu żywieniowego pacjentów za pomocą suplementów diety (IV poziom jakości dowodu)</li> </ul> </li> <li>• śródodializacyjne żywienie pozajelitowe (IDPN) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w przypadku nieskuteczności wsparcia żywieniowego, doustnych suplementów diety i żywienia dojelitowego, rekomenduje się śródodializacyjne żywienie pozajelitowe (IV poziom jakości dowodu)</li> <li>○ IDPN jest zalecane pacjentom tylko w przypadku, gdy spontaniczna podaż składników pokarmowych &gt;20 kcal/kg IBW (Ideal Body Weight) i 0,8 g białka/kg IBW/dzień. W innym przypadku, wskazane jest całkowite żywienie pozajelitowe (opinia)</li> </ul> </li> <li>• leki anaboliczne <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w przypadkach znacznego niedożywienia opornego na interwencję żywieniową, można rozważyć stosowanie androgenów przez 3 do 6 miesięcy (II poziom jakości dowodu)</li> <li>○ androgeny powinny być podawane raz na tydzień lub 2 razy na miesiąc (II poziom jakości dowodu)</li> <li>○ pacjenci powinni być monitorowani w regularnych odstępach czasu w kierunku efektów niepożądanych (hirsutyzm, zmiana głosu, priapizm, wzrost poziomu tłuszczu we krwi, testy wątrobowe i markery prostaty) (II poziom jakości dowodu)</li> <li>○ pacjenci z rozpoznaniem nowotworem stercza nie powinni przyjmować androgenów (II poziom jakości dowodu)</li> </ul> </li> </ul>
Combe 2004	Wytyczne w oparciu o reprezentatywne dane pacjentów z 7 krajów (Francja, Hiszpania, Japonia, Niemcy, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej, Wielka Brytania, Włochy)	Rekomendacje odnoszą się do markerów żywieniowych wykorzystywanych przy ocenie statusu odżywienia pacjentów dializowanych.
ASPEN 2010	Wytyczne amerykańskiego stowarzyszenia ASPEN (The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) stworzone w oparciu o opinie ekspertów i dowody naukowe.	Wytyczne odnoszą się głównie do pacjentów z chorobami nerek. Problem niedożywienia jest poruszany w kontekście wsparcia żywieniowego pacjentów, tj. pacjenci z chorobami nerek powinni przejść formalną ocenę żywieniową, włączając w to ocenę stanu zapalnego. Na bazie tego powinien zostać opracowany plan opieki żywieniowej. Jakość dowodu: D (oparty na co najmniej jednym badaniu nierandomizowanym z grupą kontrolną)
Rutkowski 2010	Grupa Ekspertów pod przewodnictwem Konsultanta Krajowego w dziedzinie Nefrologii (prof. dr hab. Bolesław Rutkowski)	Stanowisko ekspertów przygotowane w oparciu o wytyczne EBPG 2007 i Combe 2004; Stanowisko ogólnie odnosi się do postępowania rekomendowanego w terapii niedożywienia; jako przykładowy suplement stosowany w tej grupie pacjentów podany jest preparat Renilon 7.5.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu „Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)” w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Konsultant Krajowy	Nie odnoszę się wobec braku pozytywnej rekomendacji	Nie odnoszę się wobec braku pozytywnej rekomendacji	Nie odnoszę się wobec braku pozytywnej rekomendacji	Nie odnoszę się wobec braku pozytywnej rekomendacji	Nie odnoszę się wobec braku pozytywnej rekomendacji
[REDAKTOWANE]	Standardem postępowania jest poradnictwo dietetyczne. Powinno ono dotyczyć wszystkich pacjentów z niedożywieniem leczonych hemodializami. Większość ośrodków dializacyjnych NIE PROWADZI zorganizowanej formy poradnictwa dietetycznego (brak personelu o odpowiednim wykształceniu). Obecny system opieki nad chorymi dializowanymi nie jest na tyle przygotowany do opieki dietetycznej nad chorymi niedożywionymi. Leczenie takie jest prowadzone właściwie tylko w sieci Poradni Żywnościowych. Wprowadzenie programu leczenia żywieniowego chorych dializowanych na pewno pomogłoby taką sieć opieki dietetycznej stworzyć, ale mam wątpliwość czy tak powinno to być zorganizowane.	Podawanie Renilonu nie może zastąpić poradnictwa żywieniowego i stosowanie właściwej diety chorego dializowanego. Jest leczeniem – postępowaniem wspomagającym. Nie zastępuje całkowicie należytej podaży kalorii i składników odżywczych	Właściwie prowadzone poradnictwo dietetyczne. Innych technologii do porównania nie widzę.	Brak jest danych komparatywnych w wystarczającej ilości dotyczących tego tematu. Liczba badań niska.	Standardowe leczenie niedożywienia kaloryczno-białkowego obejmuje poradnictwo dietetyczne. W zaleceniach wspomina się o możliwości stosowania preparatów specjalnie komponowanych do odżywienia chorych dializowanych przewlekle.
[REDAKTOWANE]	U ok. 2-3% chorych z rozpoznaniem niedożywieniem stosowane są preparaty Renilon 7.5 kupowane przez chorych. U ok. 5-10 % chorych z rozpoznaniem niedożywieniem stosowane są okresowo preparaty do żywienia pozajelitowego w trakcie hospitalizacji. U pozostałych chorych ze względu na brak środków finansowych brak aktywnego leczenia.	Brak aktywnego leczenia.	Najtańszą, lecz nieskuteczną technologią jest dieta i leki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym.	Najskuteczniejszą technologią jest odpowiednia dieta wspomagana przez środki spożywcze specjalnego przeznaczenia takie jak Renilon 7.5 (opinia w oparciu o badanie Małgorzewicz 2011)	Referencje bibliograficzne zaleceń zespołu konsultanta krajowego ds. nefrologii (Rutkowski 2010)

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
standardowa dieta, niewzbogacona suplementami	<p>Zgodnie z wytycznymi AOTM dotyczącymi oceny technologii medycznych (wersja 2.1), komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. Istniejąca praktyka. Wytyczne definiują istniejącą praktykę jako sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Wytyczne zalecają również przeprowadzenie porównania z innymi komparatorami, w tym z technologią: najczęściej stosowaną, najtańszą i najskuteczniejszą zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.</p> <p>Zgodnie z dostępnymi wytycznymi klinicznymi postępowania w przypadku niedożywienia pacjentów poddawanych hemodializie, u chorych dializowanych, u których wystąpi niedożywienie o stopniu lekkim i umiarkowanym, wystarczającym postępowaniem jest stosowna modyfikacja diety. W przypadku niedożywienia o znacznym stopniu, należy wprowadzić suplementację aminokwasów oraz substancji energetycznych w postaci doustnej, dojelitowej lub pozajelitowej, w zależności od stanu, w jakim znajduje się pacjent.</p> <p>Jako że postępowaniem pierwszego rzutu jest zazwyczaj stosowanie odpowiedniej diety, komparatorem dla analizowanej interwencji powinna być standardowa dieta, niewzbogacona suplementami.</p>	Wytyczne EBPG 2007 wskazują, iż leczeniem pierwszego rzutu powinna być interwencja dietetyczna (modyfikacja dotychczas stosowanej diety).

W opinii analityka AOTM, jako komparator powinno zostać uwzględnione leczenie żywieniowe (dieta przygotowana w konsultacji z dietetykiem klinicznym) oraz/lub inne preparaty stosowane w analizowanym wskazaniu (np. Nepro with Carb Steady produkcji Abbott Nutrition).

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących stosowania preparatu Renilon 7.5 w analizowanym wskazaniu.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej (AEK) wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziło:

- przeszukanie następujących baz danych pod kątem danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz: MEDLINE, Embase, The Cochrane Library;
- przeszukanie bazy danych Centre for Reviews and Dissemination pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz
- korzystanie z:
  - referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
  - wyszukiwarek internetowych,
  - rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych,
  - <http://www.clinicaltrials.gov/>, <http://www.controlled-trials.com/>

Ostatnią aktualizację wyników wyszukiwania badań przeprowadzono z datą odcięcia 6 sierpnia 2012 r. przy zachowaniu wyżej opisanej metodyki.

Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby.

Strategia wyszukiwania została zbudowana poprawnie i obejmowała wyszukiwanie tylko po nazwie handlowej preparatu, co w analizowanym przypadku jest uzasadnione.

Agencja przeprowadziła aktualizację wyszukiwania badań, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo preparatu Renilon 7.5 w leczeniu niedożywienia u przewlekle dializowanych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	pacjenci hemodializowani z rozpoznaniem niedożywieniem	zdrowi ochotnicy	Wnioskowana populacja obejmuje pacjentów dializowanych ponad 6 miesięcy, bez ograniczenia do hemodializy.
Interwencja	Renilon 7.5	-	Interwencja zgodna z wnioskiem
Komparatory	standardowa dieta, niewzbogacona suplementami	-	Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji lub komparatorów na:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zmianę w przyjmowanych wartościach odżywczych;</li> <li>○ zmianę w miarach biochemicznych i antropometrycznych;</li> <li>○ SGA;</li> </ul> </li> <li>• bezpieczeństwo leczenia (częstość działań niepożądanych);</li> <li>• jakość życia</li> </ul>	-	Brak uwag
Typ badań	prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślepa próba) badania kliniczne	badania retrospektywne, niekontrolowane, opisy przypadków	Brak uwag

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją, porównujące stosowanie Renilonu 7.5 ze standardową opieką medyczną (Fouque 2008) i jedno badanie obserwacyjne, porównujące stosowanie Renilonu 7.5 z dobrze odżywionymi pacjentami (Małgorzewicz 2011).

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badania Fouque 2008, a jako źródło dowodów skuteczności praktycznej wskazano badanie Małgorzewicz 2011.

Podstawowym punktem końcowym w włączonych do analizy badaniach była subiektywna ocena ogólna (SGA). Pozostałe analizowane punkty obejmowały: przyjmowane wartości odżywcze (energia/kalorie, białka, węglowodany, tłuszcze, fosfor, wapń), miary biochemiczne: nPNA (znormalizowany stosunek azotu białkowego), stężenie albumin i prealbumin, białka C-reaktywnego (CRP, hsCRP), interleukiny-6 (IL-6), cholesterolu, lipoprotein niskiej i wysokiej gęstości (LDL, HDL), trójglicerydów (TG), leptyny, adiponektyny, wskaźnik dializy (Kt/V); miary antropometryczne: wskaźnik masy ciała (BMI), sucha masa ciała, znormalizowany współczynnik katabolizmu białka (nPCR), masa ciała, % tłuszczu, beztłuszczowa masa ciała; jakość życia (SF-36, drabina Cantrilla) oraz bezpieczeństwo stosowania produktu Renilon 7.5.

Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Fouque 2008	Randomizowane, wieloośrodkowe,	Renilon 7,5, N=46 (29 analiza PP)	<u>Kryteria włączenia:</u> Wiek powyżej 18. roku życia	<u>Pierwszorzędowy:</u> subiektywna ocena ogólna

## Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)

<u>Źródło finansowania:</u>	kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartej próby  IIB wg AOTM	Placebo (standardowa opieka), N=40 (35 analiza PP)	Hemodializy od co najmniej 3 miesięcy Łagodne niedożywienie (zdefiniowane jako poziom albuminy w osoczu < 40 g/L i BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> ) Niskie spożycie protein, określone jako nPNA < 1,0 g/kg/dobę <u>Kryteria wykluczenia:</u> Poziom białka C-reaktywnego > 20 mg/L w momencie włączenia do badania Suplementacja środków odżywczych w ciągu ostatnich 2 miesięcy Konieczność całkowitego żywienia dojelitowego Niewystarczająca dializa (Kt/V < 1,2) Dializa otrzewnowa w ciągu ostatnich 3 miesięcy Stosowanie któregośkolwiek z badanych leków <u>Liczebność grup:</u> Renilon 7.5: N=46 (ITT) N=29 (PP) Placebo (standardowa opieka): N=40 (ITT) N=35 (PP)	(SGA) <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> przyjmowane wartości odżywcze: energia, białka, węglowodany, tłuszcze, fosfor, wapń miary biochemiczne: nPNA, albumina, prealbumina, CRP; miary antropometryczne: BMI, sucha masa ciała;  jakość życia mierzona za pomocą SF-36;  <u>Bezpieczeństwo:</u> tolerancja produktu i zdarzenia niepożądane
<b>Małgorzewicz 2011</b>	Randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartej próby  IIIB wg AOTM	Populacja: 52 hemodializowanych pacjentów	<u>Kryteria włączenia:</u> <i>Grupa preparatu Renilon:</i> Stężenie albumin ≤ 38 g/L Łagodne lub ciężkie niedożywienie określone na podstawie SGA <i>Grupa kontrolna:</i> Dobry status odżywienia zgodnie z SGA Poziom albuminy > 38 g/L <u>Kryteria wykluczenia:</u> Dializowanie przez okres krótszy niż 6 miesięcy <u>Liczebność grup:</u> Renilon 7.5: N=27 Placebo: N=25	<u>Pierwszorzędowy:</u> subiektywna ocena ogólna (SGA) <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> miary biochemiczne: albumina, prealbumina, hsCRP, IL-6, cholesterol, LDL, HDL, TG, leptyna, adiponektyna, Kt/V; miary antropometryczne: BMI, nPCR, masa ciała, % tłuszczu, beztłuszczowa masa ciała; jakość życia mierzona metodą Drabiny Cantrila

W kontekście wnioskowanego programu lekowego, obie grupy pacjentów włączonych do badań Fouque 2008 i Małgorzewicz 2011 nie spełniają kryteriów włączenia do programu i stanowić mogą jedynie przybliżenie pacjentów włączonych w przyszłości do programu lekowego. 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>.

Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna (Fouque 2008)

	ITT		PP	
	Renilon	Kontrola	Renilon	Kontrola
Liczba pacjentów włączonych do badania	88			
Liczba randomizowanych pacjentów	46	40	29	37
Wiek [mediana (zakres)]	71,4 (21-90)	76,0 (38-90)	74,2 (41-90)	76,3 (38-90)
Czas przeprowadzania dializy [mediana (zakres/lata)]	2,7 (0,4-25,2)	3,4 (0,3-27,3)	2,8 (0,4-25,2)	3,3 (0,3-27,3)
Cukrzyca (n)	11	4	7	4

## Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)

BMI kg/m <sup>2</sup>	23,6 ± 3,8	23,2 ± 3,9	23,5 ± 3,5	23,1 ± 3,7
SGA	b.d.	b.d.	4	5

Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna (Małgorzewicz 2011)

	Renilon	Kontrola
Liczba pacjentów	27	25
Wiek [średnia (SD)]	57,3 ± 16,6	63,3 ± 7,8
Czas przeprowadzania dializy [średnia (SD)] (zakres/miesiące)	40,2 ± 47,1 (6-204)	68,0 ± 73,9 (7-324)
Cukrzyca (n)	9	7
BMI kg/m <sup>2</sup>	26,5 ± 4,3 (23,7 ± 3,8)*	26,9 ± 1,7 (26,8 ± 6,6)*
SGA	4,8 ± 0,6	6,4 ± 0,5

\* - wartości BMI wg tabeli 1 (charakterystyka badanych grup) różne od wartości dla t=0 (podane w nawiasie)

Tabela 12. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie	
	Fouque 2008	Małgorzewicz 2011
subiektywna ocena ogólna (SGA) (skala 7-punktowa)	Autorzy wykorzystali zmodyfikowaną metodę SGA.	Wykorzystano skalę SGA: - 7-6 – dobry stan odżywienia - 5-3 – łagodne niedożywienie - 2-1 – poważne niedożywienie
miary biochemiczne: nPNA (g/kg/dzień)	Wykorzystano metodę opisaną w pracy Garred 1997	
miary biochemiczne: albumina (g/l)	Brak informacji o metodzie.	Metoda wykorzystująca purpurę bromokrezolową.
miary biochemiczne: prealbumina (mg/l)	Brak informacji o metodzie.	Wykorzystano test immunoenzymatyczny (ELISA) (Immundiagnostik AG, Benstein, Niemcy)
miary biochemiczne: CRP (mg/l)	Brak informacji o metodzie.	
miary biochemiczne: hsCRP (mg/l), IL-6 (pg/ml), leptyna (µg/l), adiponektyna (mg/l)	-	Wykorzystano test immunoenzymatyczny (ELISA): - leptyna, adiponektyna, IL-6: (Bender Med. Systems GmbH Austria) - hsCRP (DRG International Inc., NJ, USA)
miary biochemiczne: LDL (mg/dl), HDL (mg/dl), cholesterol (mg/dl), triglicerydy (TG) (mg/dl)	Brak informacji o metodzie.	Wykorzystano "standardowe procedury laboratoryjne".
Miary antropometryczne: BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
miary antropometryczne: masa ciała (kg)		
miary antropometryczne: sucha masa ciała (kg)	Brak informacji o metodzie.	
miary antropometryczne: nPCR (g/kg/dzień)		Obliczono wykorzystując następujące równanie: nPCR = 0,22 + ([0,036*B*24]/A), gdzie: A – ilość godzin od ostatniej hemodializy B – śróddializacyjny wzrost BUN (mg/dl)
miary antropometryczne: % tłuszczu (%),		Wykorzystano aparat Futrex 5000A (bliska podczerwień) (Futrex Inc., MD, USA)



## Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)

beztłuszczowa masa ciała (kg)		
jakość życia mierzona za pomocą SF-36		
jakość życia mierzona metodą Drabiny Cantrila		Pacjenci oznaczali odpowiednie punkty na skali wizualnej (0-10). Wynik 0 określa najgorzej, wynik 10 – najlepiej. Pacjenci ocenili jakość życia na początku badania, po 3 miesiącach suplementacji oraz dokonali prognozy jakości życia w okresie 3 lat.

Tabela 13. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używane w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Drabina Cantrila	Ma ona graficzną postać drabiny, ze stopniami oznaczonymi kolejnymi numerami od 0 do 10. Obok drabiny znajduje się tekst wyjaśniający, że górna liczba 10 oznacza życie najlepsze jakie może być, a dolna cyfra 0, najgorsze życie. Ankieter ma za zadanie zdecydować, jakie jest jego życie w chwili obecnej i wstawić znak X w odpowiednim miejscu drabiny. Przyjmuje się, że poziom drabiny 6 lub więcej oznacza znaczne zadowolenie z życia, natomiast wynik poniżej identyfikuje osoby niezadowolone z życia.	-
SGA Globalna ocena stanu odżywienia (Subjective Global Assessment)	Globalna ocena stanu odżywienia, to sprawdzone narzędzie oceny odżywienia, które zostało uznane za wysoce predykcyjne w kontekście powikłań związanych z żywieniem. SGA spełnia požądane wymagania odnośnie oceny systemu żywieniowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozpoznawanie niedożywienia</li> <li>• Rozróżnianie niedożywienia od stanu chorobowego</li> <li>• Przewidywanie wyników</li> <li>• Identyfikacji pacjentów, u których leczenie żywieniowe może zmienić wynik</li> </ul> W tej metodzie, informacje obiektywne i subiektywne są przedstawiane na skali liczbowej (1-7) <p>1-2 – poważne ryzyko niedożywienia</p> <p>3-5 – ryzyko słabe do średniego</p> <p>6-7 – brak ryzyka niedożywienia</p>	-
SF-36 (MOS - SF-36) Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia (Medical Outcome Study Short Form 36)	SF-36 jest standardowym narzędziem do oceny jakości życia w chorobach przewlekłych. Pozwala na całościową samoocenę stanu zdrowia. Składa się z 8 głównych domen, w których ocenie poddaje się następujące aspekty: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu codziennych obowiązków z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu codziennych obowiązków z powodu problemów emocjonalnych oraz poczucie zdrowia psychicznego. Punktacja w każdej domenie mieści się w zakresie 0-100 pkt., z wyższym wynikiem wskazującym na lepszą jakość życia pacjenta. Wyniki z poszczególnych domen grupuje się w dwa główne komponenty: ogólne funkcjonowanie fizyczne (PCS) oraz ogólne funkcjonowanie psychiczne (MCS).	-

## 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości badania RCT (Fouque 2008) włączonego do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad. Badanie uwzględnione w przeglądzie systematycznym złożonym przez Wnioskodawcę było niskiej jakości (2 pkt. w skali Jadad). Badanie charakteryzowało się brakiem zaślepienia, udziałem niewielkiej populacji pacjentów i krótkim czasem obserwacji (3 miesiące). Przydział pacjentów do poszczególnych grup dokonano metodą randomizacji warstwowej w oparciu o ośrodki badawcze i obecność cukrzycy.

Badanie obserwacyjne Małgorzewicz 2011 oceniono wykorzystując kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) – w ocenie Wnioskodawcy, uzyskało ono 6 punktów/gwiazdek (na 9 możliwych).

Wśród ograniczeń, w analizie Wnioskodawcy wymieniono: małą liczbę badań, jakość randomizowanego badania Fouque 2008 (2 punkty w skali Jadad), brak randomizacji oraz inaczej zdefiniowaną populację badaną i kontrolną w badaniu Małgorzewicz 2011, niską liczebność populacji badanej w obu włączonych badaniach, inaczej zdefiniowane punkty końcowe lub inna prezentacja danych w badaniach, ograniczoną jakość danych i stosunkowo krótki czas obserwacji uniemożliwiający ocenę wpływu preparatu Renilon na długofalowe punkty końcowe.

Oba badania obejmowały populację nie spełniającą kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego. W badaniu Fouque 2008, średnia wartość BMI na początku badania była wyższa, niż 23 kg/m<sup>2</sup>, a długość dializy wyniosła co najmniej 3 miesiące. W badaniu Małgorzewicz 2011, średnia wartość BMI w grupie przyjmującej Renilon była wyższa niż 23 kg/m<sup>2</sup>, a średnia wartość wyniku subiektywnej oceny ogólnej był wyższy niż 4.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę przeprowadzono jakościową i ilościową syntezę dowodów. Mimo różnicy w metodyce włączonych badań, autorzy analizy przeprowadzili metaanalizę wyników dla części analizowanych punktów końcowych.

Komentarz analityka AOTM: przeprowadzenie metaanalizy jest postępowaniem nieuprawnionym z powodu różnic w metodyce włączonych badań (RCT vs. obserwacyjne) oraz istotnych różnic pomiędzy grupami w badaniu Małgorzewicz 2011 (istotnie statystyczne różnice pomiędzy grupami dla oceny SGA, BMI i poziomu albumin w surowicy krwi).

Wyniki badania Małgorzewicz 2011 zostały przedstawione jako różnica średnich, dla których „odchylenie standardowe (SD) obliczono na podstawie „wartości p”. Autorzy analizy nie podali metody wykorzystanej do obliczenia SD, a wartości obliczone przez analityków AOTM w oparciu o metodę podaną w The Cochrane Handbook odbiegały od tych uzyskanych przez autorów analizy.

Autorzy analizy nie przedstawili wyników dla punktów końcowych: spożycie tłuszczu, węglowodanów i wapnia (Fouque 2008) oraz pominieli wyniki dla pacjentów z niskim i wysokim poziomem hsCRP w grupie przyjmującej Renilon 7.5 (Małgorzewicz 2011).

W badaniu Fouque 2008 zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w spożyciu tłuszczu pomiędzy grupą przyjmującą Renilon, a grupą kontrolną (analiza PP). Biorąc pod uwagę wpływ spożycia tłuszczu na poziom cholesterolu we krwi oraz odwrotnie proporcjonalną korelację pomiędzy poziomem cholesterolu we krwi a śmiertelnością w analizowanej grupie chorych, pominięcie tego punktu końcowego należy uznać za błąd analizy.

W dokumencie przedstawionym przez Wnioskodawcę odnaleziono szereg błędów w wynikach przeprowadzonych obliczeń. Błędy odnosiły się zarówno do ekstrakcji danych pierwotnych, jak i wyników analiz (błędnie opisane parametry, błędne wartości wyników).

W Aneksie 5., autorzy analizy dokonali wybiórczej ekstrakcji danych. Pominięto wartości BMI dla badania Fouque 2008 (wartości wyjściowe dla analiz ITT i PP). Dane odnośnie wieku pacjentów i czas trwania dializy uwzględniono tylko dla populacji ITT, jednocześnie opisując je nieprawidłowo – średnia i SD zamiast mediany i zakresu.

Dodatkowo, dane odnośnie płci pacjentów uczestniczących w badaniu Fouque 2008 zostały przedstawione jako „Płeć żeńska [n(%)]", jednak w oryginalnej publikacji dane odnośnie płci włączonej populacji (ITT) nie są jasne: „Liczba mężczyzn (%), grupa kontrolna (n=40) – 23 (50%) oraz grupa suplementowana (n=43) – 23 (43%)”. Jest to pomyłka autorów badania, jednak dane nie pozwalają na stwierdzenie w której części obliczeń leży błąd. Postępowanie autorów analizy jest więc nieuprawnione. Autorzy nie odnieśli się do tego błędu.

W Aneksie 6. autorzy podali błędne i niepełne dane odnośnie liczby pacjentów, którzy przerwali badanie Fouque 2008. Autorzy analizy podali, iż w grupie przyjmującej Renilon 7.5, utracono 4 pacjentów. Dane z publikacji wskazują na utratę 17 pacjentów z analizy PP (z czego 12 pacjentów utracono w ciągu 1 tygodnia badania). Przyczyny rezygnacji obejmowały niestosowanie się do zaleceń, nieprzyjemny smak suplementu oraz uczucie sytości.

Dodatkowo, autorzy analizy nie uwzględnili informacji odnośnie utraty z badania w analizie przyjmowanych wartości odżywczych. Dane odnośnie spożycia były nieczytelne dla 8 pacjentów, a dane od 11 pacjentów zostały zebrane w okresie nieobjętym badaniem. Wyniki od tych pacjentów zostały wykluczone z obu analiz (PP i ITT).



W sumie w badaniu, z analizy w grupie pacjentów przyjmujących Renilon 7.5, wykluczono od 20% (analiza ITT) do 50% (analiza PP) uczestników.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

#### Fouque 2008

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 PP).

Nie zaobserwowano różnic pomiędzy badanymi grupami dla pozostałych punktów końcowych (analiza PP i ITT).

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – wartości odżywcze (Fouque 2008)

Punkt końcowy	Badanie	Renilon 7.5			Kontrola (zwykła dieta)			Różnica (95% CI) [jednostka miary]	P
		n	średnia	SD	n	Średnia	SD		
Energia (kcal/dzień)	Fouque 2008 (ITT)	34	-21,7	427,9	25	-188,6	334,2	166,90 [-27,65; 361,45]	0,09
	Fouque 2008 (PP)	23	-15,3	435,7	22	-196,4	344,9	181,10 [-24,37; 386,57]	0,08
Białka (g/dzień)	Fouque 2008 (ITT)	34	1,5	16,9	25	-2,8	20,2	4,30 [-5,45; 14,05]	0,39
	Fouque 2008 (PP)	23	0,6	16,7	22	-4,6	19,0	5,20 [-5,27; 15,67]	0,33
Węglowodany (g/dzień)	Fouque 2008 (ITT)	34	-4,1	61,0	25	-29,8	51,3	25,70 [-3,02; 54,42]	0,08
	Fouque 2008 (PP)	23	-8,5	59,1	22	-27,9	54,2	19,40 [-13,71; 52,51]	0,25
Tłuszcze (g/dzień)	Fouque 2008 (ITT)	34	-1,2	20,8	25	-6,5	17,3	5,30 [-4,44; 15,04]	0,29
	Fouque 2008 (PP)	23	1,8	21,3	22	-7,4	17,3	9,20 [-2,12; 20,52]	0,11
Fosfor (g/dzień)	Fouque 2008 (PP)	22	36,5	264,7	20	-38,8	283,4	75,30 [-91,02; 241,62]	0,37
Wapń (g/dzień)	Fouque 2008 (PP)	22	18,5	204,4	20	-51,4	218,3	69,90 [-58,35; 198,15]	0,29

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – wartości odżywcze (Fouque 2008)

Punkt końcowy	Badanie	Renilon 7.5			Kontrola (zwykła dieta)			Różnica (95% CI) [jednostka miary]	P
		n	mediana	zakres	n	mediana	zakres		
Fosfor (g/dzień)	Fouque 2008 (ITT)	33	39	-545-563	23	-80,2	-404-1378	-	-
Wapń (g/dzień)	Fouque 2008 (ITT)	33	-8	-348-534	23	-0,5	-570-950	-	-

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – pozostałe parametry (Fouque 2008)

Punkt końcowy	Badanie	Renilon 7.5			Kontrola (zwykła dieta)			Różnica (95% CI) [jednostka miary]	P
		n	mediana	zakres	n	mediana	zakres		
nPNA (g/kg/dzień)	Fouque 2008 (ITT)	44	0,07	-0,5-1,87	33	0,03	-0,5-0,6	-	-
	Fouque 2008 (PP)	27	0,1	-0,3-1,9	31	0,03	-0,5-0,6	-	-
Albuminy	Fouque 2008 (ITT)	46	0	-9,7-7,4	38	-0,7	-8,4-14,9	-	-

## Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)

(g/l)	Fouque 2008 (PP)	29	0	-5,0-7,4	35	0	-8,4-14,9	-	-
Prealbuminy (g/l)	Fouque 2008 (ITT)	45	15	-160,0-110,0	39	0	-200,0-220,0	-	-
	Fouque 2008 (PP)	29	18	-100,0-110,0	36	0	-200,0-220,0	-	-
CRP (mg/l)	Fouque 2008 (ITT)	44	0	-81,0-59,0	39	-0,4	-67,8-136,0	-	-
	Fouque 2008 (PP)	29	0	-13,0-33,7	36	-0,5	-67,8-136,0	-	-

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – pozostałe parametry (Fouque 2008)

Punkt końcowy	Badanie	Renilon 7.5			Kontrola (zwykła dieta)			Różnica (95% CI) [jednostka miary]	p
		n	średnia	SD	n	średnia	SD		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Fouque 2008 (ITT)	45	0,01	0,9	40	-0,09	0,5	0.10 [-0.21, 0.41]	0,52
	Fouque 2008 (PP)	28	0,06	0,7	37	-0,09	0,5	0.15 [-0.16, 0.46]	0,34
Sucha masa ciała (kg)	Fouque 2008 (ITT)	46	0,01	2,2	40	-0,4	1,5	0.41 [-0.38, 1.20]	0,31
	Fouque 2008 (PP)	29	0,24	1,9	37	-0,36	1,5	0.60 [-0.24, 1.44]	0,16

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia SF-36 (Fouque 2008)

Punkt końcowy	ITT		PP	
	Kontrola	Renilon 7.5	Kontrola	Renilon 7.5
Sprawność fizyczna	-2,49	2,47	-5,19	6,28
Ograniczenie czynności codziennych oraz wykonywanych w pracy z powodu zdrowia fizycznego	-14,92	-6,46	-13,02	2,50
Żywotność	-0,93	-5,57	-4,30	-2,02
Funkcjonowanie społeczne	-0,14	0,53	0,75	7,46
Ograniczenie czynności codziennych oraz wykonywanych w pracy z powodu problemów emocjonalnych	4,49	6,89	-3,49	14,66
Stan psychiczny	-0,74	2,73	-2,26	4,77
Ogólny stan zdrowia	-2,64	3,30	-7,06	<b>5,69</b>
Ból	-15,05	-0,93	-20,54	<b>2,83</b>
Suma komponentów fizycznych	-2,49	-0,69	-3,92	1,44
Suma komponentów psychicznych	3,89	2,75	0,839	2,94

W badaniu Fouque 2008, 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 opinii analityka AOTM, wyniki płynące z analizy PP należy traktować z dużą ostrożnością z uwagi na wysoką utratę z badania (37%).

*Małgorzewicz 2011*

W analizie Wnioskodawcy, autorzy przedstawili wyniki pomiędzy grupą przyjmującą Renilon 7.5 i kontrolną za pomocą średnich różnic, obliczając wartości SD w oparciu o wartość p. W opinii analityka AOTM, przedstawienie wyników w taki sposób jest nieuprawnione ze względu na znaczące różnice pomiędzy analizowanymi grupami (SGA, BMI, poziom albumin;  $p < 0,05$  dla  $t=0$ ). Z uwagi na wspomniane różnice pomiędzy grupami, w analizie wyników badania Małgorzewicz 2011 wzięto pod uwagę zmianę analizowanych parametrów w grupie przyjmującej Renilon 7.5, a wyniki przedstawiono w formie tabelarycznej.

Porównując wyniki przed rozpoczęciem 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.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności - Małgorzewicz 2011

Punkt końcowy	Renilon 7.5				Kontrola (dobrze odżywieni)				P			
									t=0 vs. t=3	t=0 vs. t=3	t=0	t=3
	t=0	SD	t=3	SD	t=0	SD	t=3	SD	Renilon	Kontrola	Renilon vs. kontrola	Renilon vs. kontrola
SGA	4,8	0,6	4,7	0,6	6,4	0,5	5,6	0,8	0,67	0,06	0,00	0,00
Kt/V	1,3	0,1	1,4	0,2	1,3	0,1	1,3	0,2	0,89	0,96	0,18	0,87
nPCR	0,93	0,2	1,04	0,2	1,04	0,2	1,02	0,2	0,07	0,5	0,09	0,5
BMI	23,7	3,8	24,1	3,7	26,8	6,6	26,7	6,6	0,72	0,97	0,04	0,06
Waga ciała	66,6	11,6	67,2	11,6	70,8	17,2	70,1	17,4	0,85	0,98	0,30	0,45
% tłuszczu	24,4	5,8	25,6	6,2	26,9	8,9	26,3	8,3	0,49	0,81	0,24	0,73
LBM	49,9	9,5	49,0	9,3	50,8	9,9	51	10,8	0,70	0,96	0,72	0,48
<b>Albuminy</b>	<b>36</b>	<b>2,3</b>	<b>38,3</b>	<b>4,0</b>	41,9	2,4	40,8	4,0	<b>0,02</b>	0,41	0,00	0,02
<b>Prealbuminy</b>	<b>6,9</b>	<b>8,8</b>	<b>12,6</b>	<b>8,1</b>	10,0	9,1	14,3	7,0	<b>0,03</b>	0,06	0,35	0,42
hsCRP	8,4	12,4	7,8	4,2	5,1	4,3	6,9	3,7	0,82	0,12	0,21	0,39
IL-6	3,8	5,6	5,3	9,7	4,2	5,0	3,8	7,0	0,48	0,81	0,77	0,53
Cholesterol całkowity	234	100	227	98	243	112	229	102	0,48	0,60	0,67	0,56
LDL	136	89	145	101	146	77	144	59	0,52	0,80	0,96	0,89
HDL	39,1	17	32,1	12,6	39,5	13,6	37	12,4	0,09	0,49	0,92	0,16
TG	187,4	101,6	205,1	114,1	210	78,4	201,4	103	0,54	0,74	0,37	0,90
Leptyna	34,5	36,1	42,0	51,0	49,3	61,5	51,4	58,6	0,09	0,89	0,29	0,53
Adiponektyna	14,7	41,7	27,9	87,7	5,6	8,2	10,2	19,8	0,48	0,28	0,28	0,32

SGA, Kt/V, % tłuszczu – bezwymiarowe; nPCR (g/kg/dzień); BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); waga ciała, LBM (kg); albuminy (g/dl); prealbuminy, cholesterol całkowity, LDL, HDL, TG (mg/dl); hsCRP, adiponektyna (mg/l); IL-6 (pg/ml); leptyna ( $\mu\text{g}/\text{l}$ )

Autorzy badania Małgorzewicz 2011 przeprowadzili dodatkową analizę na grupie pacjentów przyjmujących Renilon 7.5 różniących się poziomem hsCRP. W grupie przyjmującej Renilon 7.5, u 8 pacjentów stwierdzono podwyższone stężenie hsCRP na początku badania. U tych pacjentów, niskie stężenie albumin ( $<38$  g/dl) współistniało z podwyższonym poziomem hsCRP ( $>10$  mg/dl), przy jednoczesnym braku klinicznych objawów stanu zapalnego. Nie stwierdzono różnic w parametrach antropometrycznych pomiędzy analizowanymi grupami.

Po 3 miesięcznym okresie suplementacji w grupie z niskim stężeniem hsCRP zaobserwowano istotnie statystyczny (IS) wzrost stężenia prealbumin, hsCRP, HDL i leptyn.

W grupie z wysokim poziomem hsCRP zaobserwowano IS wzrost stężenia albumin.

Nie zaobserwowano IS zmian dla pozostałych analizowanych parametrów.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – porównanie wyników pacjentów z niskim i wysokim poziomem hsCRP w grupie przyjmującej Renilon 7.5 (Małgorzewicz 2011)

Punkt końcowy	Niski poziom hsCRP ( $\leq 10$ mg/dl) n=19	Wysoki poziom hsCRP ( $>10$ mg/dl) n=8	P			
			t=0	t=3	t=0 vs. t=3	t=0 vs. t=3

## Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)

	t=0	SD	t=3	SD	t=0	SD	t=3	SD	Niskie vs. wysoki	Niskie vs. wysoki	Niski	Wysoki
SGA	4,7	0,6	4,6	0,6	5,0	0,5	5,0	0,7	0,41	0,06	0,62	1,00
Kt/V	1,2	0,2	1,3	0,2	1,3	0,1	1,3	0,1	0,85	0,87	0,87	0,87
nPCR	0,97	0,2	1,1	0,2	0,86	0,2	0,9	0,1	0,25	0,03	0,03	0,48
BMI	23,2	3,4	23,7	3,3	24,9	4,4	25,1	4,4	0,30	0,38	0,68	0,94
Waga ciała	65,6	11,8	66,2	11,5	68,9	11,6	69,6	12,2	0,52	0,49	0,89	0,90
% tłuszczu	24,3	6,6	25,7	7,3	24,7	3,2	25,3	3,0	0,87	0,89	0,55	0,71
LBM	49,1	9,8	48,0	9,3	51,8	9,0	51,3	9,4	0,51	0,41	0,72	0,92
Albuminy	36,4	2,4	37,7	3,7	35,3	2,7	39,6	4,7	0,31	0,29	0,10	0,04
Prealbuminy	6,5	9,1	13,8	7,9	7,8	8,3	9,7	8,3	0,35	0,24	0,01	0,65
hsCRP	4,4	3,6	7,9	4,3	17,9	19,7	7,5	4,0	0,00	0,82	0,00	0,17
IL-6	4,6	6,5	4,4	6,8	8,1	7,0	7,3	15,0	0,25	0,49	0,92	0,32
HDL	40,4	18,1	29,5	9,2	36	14,7	38,3	17,6	0,54	0,09	0,02	0,77
TG	173,5	101,4	210,4	118,0	220,5	100,0	193,0	110,9	0,28	0,72	0,30	0,61
Leptyna	30,9	36,5	46,7	59,6	43,2	35,9	30,7	18,5	0,42	0,46	0,02	0,39
Adiponektyna	18,1	49,5	32,1	101,5	6,5	7,3	18,0	36,9	0,51	0,71	0,59	0,40

SGA, Kt/V, % tłuszczu – bezwymiarowe; nPCR (g/kg/dzień); BMI (kg/m<sup>2</sup>); waga ciała, LBM (kg); albuminy (g/dl); prealbuminy, HDL, TG (mg/dl); hsCRP, adiponektyna (mg/l); IL-6 (pg/ml); leptyna (µg/l)

## 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Dane odnośnie bezpieczeństwa terapii raportowano tylko w jednym badaniu (Fouque 2008).

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).

## 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Brak

## 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

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 PP). 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 analityka AOTM, wyniki płynące z 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 monitorowania we wnioskowanym programie lekowym, wyniki mogą wskazywać 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).

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.

Dodatkowo, należy podkreślić niską jakość syntezy wyników w analizie klinicznej Wnioskodawcy, mogące wpływać na wnioskowanie.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono opracowań ekonomicznych

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem pracy jest ocena efektywności kosztów zastosowania preparatu Renilon 7.5 (Nutricia) w porównaniu ze standardową dietą niewzbogaconą suplementami w populacji pacjentów hemodializowanych z rozpoznaniem niedożywieniem.

#### Technika analityczna

Analizę efektywności kosztów przeprowadzono w oparciu o prosty model ekonomiczny, w którym wykorzystano dostępne dane z badania Fouque 2008 dotyczące zmiany jakości życia pacjentów leczonych preparatem Renilon.<sup>21</sup> Dodatkowo, w analizie wrażliwości wykorzystano dane z badania Małgorzewicz 2011 dotyczące zmiany poziomu albumin, przekładające się bezpośrednio na ryzyko zgonu w badanej populacji.<sup>22</sup> Analizę przeprowadzono uwzględniając dwa modele finansowania świadczenia: finansowanie w ramach programu lekowego oraz finansowanie w ramach listy leków refundowanych.

#### Porównywane interwencje

W analizie porównano preparat Renilon 7.5 z standardową dietą.

#### Perspektywa

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).

#### Horyzont czasowy

Niezależnie od modelu finansowania świadczeń analizę przeprowadzono w 3-miesięcznym i rocznym horyzoncie obserwacji.

#### Dyskontowanie

Ze względu na maksymalnie roczny horyzont analizy, nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

#### Koszty

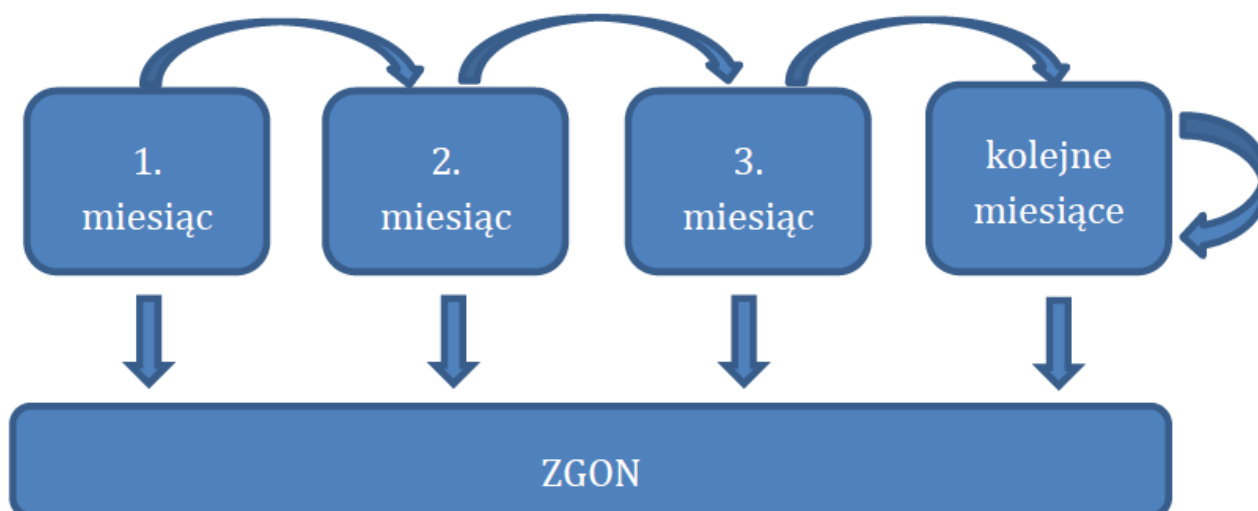
Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z nabyciem preparatu Renilon, oraz w przypadku programu lekowego zryczałtowane koszty monitorowania leczenia.

## Model

Model liczy inkrementalne koszty, inkrementalne lata życia skorygowane o jakość i inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (ICER). Model wygenerowano w programie Microsoft Excel 2010.

Strukturę modelu wykonano w oparciu o model Markowa. Model ograniczono do 4 stanów zdrowia (1. miesiąc leczenia, 2. miesiąc leczenia, 3. miesiąc leczenia, kolejne miesiące leczenia) oraz stanu pochłaniającego, tj. zgonu. Poszczególne stany różniły się przypisanymi im wartościami użyteczności. Ze względu na skąpe dane kliniczne dotyczące efektywności leczenia preparatem Renilon, horyzont analizy ograniczono do roku.

Rysunek 1. Schemat modelu Wnioskodawcy



### Ograniczenia według wnioskodawcy

„Do najważniejszych ograniczeń analizy należy brak wiarygodnych danych klinicznych pozwalających na oszacowanie wpływu suplementacji preparatem Renilon na ryzyko zgonu pacjentów hemodializowanych. W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto konserwatywne założenie, że suplementacja diety preparatem Renilon nie wpływa na zmniejszenie ryzyka zgonu w populacji pacjentów hemodializowanych.”

„Innym istotnym ograniczeniem analizy jest krótki horyzont obserwacji w badaniach klinicznych, który nie pozwala na wiarygodne modelowanie parametrów modelu w horyzoncie dłuższym niż 3 miesiące. W modelu przyjęto roczny horyzont analizy, zakładając jednak zachowawczo, że dłuższe leczenie preparatem Renilon nie wpłynie na dalszą poprawę jakości życia. Przy takim założeniu wydłużanie horyzontu analizy nie wpłynie znacząco na końcowe wyniki, stąd model ograniczono do rocznego okresu obserwacji.”

„Ograniczeniem analizy, choć wydaje się, że mniej istotnym, są założenia dotyczące dynamiki zmiany wartości użyteczności między 1. a 4. miesiącem. W analizie podstawowej przyjęto, że zmiana jakości życia następuje stopniowo (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.”

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Cel analizy został przedstawiony dokładnie.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej	TAK	Charakterystyka populacji pacjentów odpowiada



## Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)

populacji pacjentów?		charakterystyce pacjentów w badaniach klinicznych, z których zaczerpnięto dane dotyczące efektywności klinicznej. Populacja włączona do badań klinicznych jest zbliżona do populacji określonej we wniosku.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Analiza Wnioskodawcy odnosi się do pacjentów hemodializowanych, natomiast wniosek nie zawiera takiego ograniczenia (niedożywienie u przewlekle dializowanych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Przyjęto perspektywę NFZ oraz NFZ+pacjent.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego – brak jest danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Renilon w dłuższym niż 3 miesiące horyzoncie obserwacji.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przedstawiony przez wnioskodawcę model ekonomiczny zakłada ciągłą poprawę stanu zdrowia pacjenta. Model nie uwzględnia pozostania pacjenta w tym samym stanie klinicznym (opisanym użytecznością stanu) w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, przyjmuje on 100% skuteczność leku. Przyjęcie takiego założenia przedstawia przybliżony obraz analizowanego problemu, a wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analizę podstawową w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy oparto o populację ograniczoną tylko do pacjentów hemodializowanych. 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 są poddani diecie, 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.

**Tabela 22. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania Renilon 7.5 z standardowa dieta w 3 miesięcznym horyzoncie czasowym**

Efekty zdrowotne	Renilon 7.5	Standardowa dieta
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	0,16536	0,14235

**Tabela 23. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania Renilon 7.5 z standardowa dieta w 12 miesięcznym horyzoncie czasowym**

Efekty zdrowotne	Renilon 7.5	Standardowa dieta
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	0,63014	0,52305

**Tabela 24. Zestawienie kosztów dla porównania dla porównania Renilon 7.5 z standardowa dieta w 3 miesięcznym horyzoncie czasowym**

Kategoria kosztów	Renilon 7.5	Standardowa dieta
<b>Perspektywa finansowania w ramach programu lekowego</b>		
Koszty substancji czynnej		0 PLN
Koszty monitorowania leczenia		0 PLN
<b>Koszty łączne</b>		0 PLN
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w ramach listy leków refundowanych)</b>		
Koszty substancji czynnej		0 PLN
Koszty monitorowania leczenia		0 PLN
<b>Koszty łączne</b>		0 PLN
<b>Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (w ramach listy leków refundowanych)</b>		
Koszty substancji czynnej		0 PLN
Koszty monitorowania leczenia		0 PLN
<b>Koszty łączne</b>		0 PLN

**Tabela 25. Zestawienie kosztów dla porównania Renilon 7.5 z standardowa dieta w 12 miesięcznym horyzoncie czasowym**

Kategoria kosztów	Renilon 7.5	Standardowa dieta
<b>Perspektywa finansowania w ramach programu lekowego</b>		
Koszty substancji czynnej		0 PLN
Koszty monitorowania leczenia		0 PLN
<b>Koszty łączne</b>		0 PLN
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w ramach listy leków refundowanych)</b>		
Koszty substancji czynnej		0 PLN
Koszty monitorowania leczenia		0 PLN
<b>Koszty łączne</b>		0 PLN
<b>Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (w ramach listy leków refundowanych)</b>		
Koszty substancji czynnej		0 PLN
Koszty monitorowania leczenia		0 PLN
<b>Koszty łączne</b>		0 PLN

**Tabela 26. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy w 3 miesięcznym horyzoncie czasowym**

	Renilon 7.5 vs standardowa dieta
Różnica wyników zdrowotnych	<b>QALY: 0,02301</b>
<b>Perspektywa finansowania w ramach programu lekowego</b>	



Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALYG]	
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w ramach listy leków refundowanych)</b>	
Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALYG]	
<b>Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (w ramach listy leków refundowanych)</b>	
Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALYG]	

Tabela 27. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy w 12 miesięcznym horyzoncie czasowym

Renilon 7.5 vs standardowa dieta	
Różnica wyników zdrowotnych	<b>QALY: 0,10709</b>
<b>Perspektywa finansowania w ramach programu lekowego</b>	
Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALYG]	
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w ramach listy leków refundowanych)</b>	
Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALYG]	
<b>Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (w ramach listy leków refundowanych)</b>	
Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALYG]	

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

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 **34,74 PLN**.

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości w 3 i 12 miesięcznym horyzoncie czasowym. Analizowano zmianę następujących parametrów: zmniejszenie ryzyka zgonu w populacji otrzymującej Renilon, związanej z brakiem hipoalbuminemii (scenariusze: A1, A2, A3), zastosowanie w analizie wyników zmiany SF-36 w populacji ITT (scenariusz B); czas do wystąpienia poprawy jakości życia (scenariusze C1, C2) i wysokość marży hurtowej (scenariusz D1, D2) w perspektywie finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

##### *Perspektywa finansowania w ramach programu lekowego*

W przypadku uwzględnienia w analizie wyników zmiany SF-36 dla populacji ITT, wartość współczynnika ICUR, w zależności od przyjętego horyzontu czasowego, wzrasta ok. dwukrotnie. Dla horyzontu równego 3 miesiące wartość ICUR przekracza próg 3xPKB, a cena progowa preparatu wynosi 25,27 zł/opakowanie. Dla horyzontu równego 12 miesięcy, wartość ICUR nie przekracza progu opłacalności, jednak zbliża się do niego. Należy podkreślić, że w analizie klinicznej wykazano istotnie statystyczną różnicę tylko dla populacji PP, w której utrata z badania wyniosła >20%, stąd wnioski płynące z analizy ekonomicznej należy traktować z dużą ostrożnością.

Analiza wrażliwości w horyzoncie 3 miesięcy zakładająca poprawę jakości życia w 3 miesiącu leczenia (scenariusz C2), wykazała nieefektywność kosztową terapii (wzrost ICUR o 249% do wartości 127 507,01 zł). Obliczona cena progowa zbytu netto dla danego ICUR wyniosła 24,25 zł/opakowanie.

Dla pozostałych parametrów, analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników dla wszystkich scenariuszy w 3 i 12 miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy finansowania w ramach programu lekowego.

Tabela 28. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – horyzont 3 miesięcy – perspektywa programu lekowego

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR/ICER* [zł/(QA)LYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
Zmniejszenie ryzyka zgonu w populacji otrzymującej Renilon, związane z brakiem hipalbuminemii	(A1) HR=0,7038	61 622,80	120	
	(A2) HR=0,6367	61 281,71	120	
	(A3) HR=0,7781	62 005,01	121	
Zastosowanie w analizie wyników zmiany SF-36 w populacji ITT	<b>(B) Uwzględnione wyniki dla populacji ITT</b>	<b>121 775,23</b>	<b>238</b>	<b>25,27</b>
Czas do wystąpienia efektu poprawy jakości życia	(C1) 1 miesiąc leczenia	41 931,82	82	
	<b>(C2) 3 miesiąc leczenia</b>	<b>127 507,01</b>	<b>249</b>	<b>24,25</b>
Wysokość marży hurtowej	(D1) 5%	62 065,22	121	
	(D2) 6%	62 613,04	122	

Tabela 29. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – horyzont 12 miesięcy – perspektywa programu lekowego

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR/ICER* [zł/(QA)LYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
Zmniejszenie ryzyka zgonu w populacji otrzymującej Renilon, związane z brakiem hipalbuminemii	(A1) HR=0,7038	45 945,12	90	
	(A2) HR=0,6367	44 926,93	88	
	(A3) HR=0,7781	47 138,31	92	
Zastosowanie w analizie wyników zmiany SF-36 w populacji ITT	(B) Uwzględnione wyniki dla populacji ITT	98 681,58	193	
Czas do wystąpienia efektu poprawy jakości życia	(C1) 1 miesiąc leczenia	46 231,82	90	
	(C2) 3 miesiąc leczenia	57 330,47	112	
Wysokość marży hurtowej	(D1) 5%	50 298,18	98	
	(D2) 6%	50 740,58	99	

*Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w ramach listy leków refundowanych)*

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych są zbliżone do wyników dla perspektywy programu lekowego.

W przypadku uwzględnienia w analizie wyników zmiany SF-36 dla populacji ITT, wartość współczynnika ICUR, w zależności od przyjętego horyzontu czasowego, wzrasta ok. dwukrotnie. Dla horyzontu równego 3 miesiące wartość ICUR przekracza próg 3xPKB (129 873,32 zł), a cena progowa preparatu wynosi 31,26 zł/opakowanie. Dla horyzontu równego 12 miesięcy, wartość ICUR nie przekracza progu opłacalności, jednak zbliża się do niego.

Analiza wrażliwości w horyzoncie 3 miesięcy zakładająca poprawę jakości życia w 3 miesiącu leczenia (scenariusz C2), wykazała nieefektywność kosztową terapii (wzrost ICUR o 202% do wartości 135 986,27 zł). Obliczona cena progowa zbytu netto dla danego ICUR wyniosła 30,00 zł/opakowanie.

Dla pozostałych parametrów, analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników dla wszystkich scenariuszy w 3 i 12 miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy finansowania podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Tabela 30. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – horyzont 3 miesięcy – perspektywa płatnika publicznego

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR/ICER* [zł/(QA)LYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
Zmniejszenie ryzyka zgonu w populacji otrzymującej Renilon, związane z brakiem hipalbuminemii	(A1) HR=0,7038	65 734,70	98	
	(A2) HR=0,6367	65 373,99	97	
	(A3) HR=0,7781	66 138,90	98	

## Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)

Zastosowanie w analizie wyników zmiany SF-36 w populacji ITT	<b>(B) Uwzględnione wyniki dla populacji ITT</b>	<b>129 873,32</b>	193	<b>31,26</b>
Czas do wystąpienia efektu poprawy jakości życia	(C1) 1 miesiąc leczenia	44 720,30	66	
	<b>(C2) 3 miesiąc leczenia</b>	<b>135 986,27</b>	202	<b>30,00</b>
Wysokość marży hurtowej	(D1) 5%	66 110,22	98	
	(D2) 6%	66 736,30	99	

Tabela 31. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – horyzont 12 miesięcy – perspektywa płatnika publicznego

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR/ICER* [zł/(QA)LYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
Zmniejszenie ryzyka zgonu w populacji otrzymującej Renilon, związane z brakiem hipalbuminemii	(A1) HR=0,7038	48 895,33	90	
	(A2) HR=0,6367	47 825,43	88	
	(A3) HR=0,7781	50 149,13	92	
Zastosowanie w analizie wyników zmiany SF-36 w populacji ITT	<b>(B) Uwzględnione wyniki dla populacji ITT</b>	<b>104 882,18</b>	193	
Czas do wystąpienia efektu poprawy jakości życia	(C1) 1 miesiąc leczenia	49 136,77	90	
	(C2) 3 miesiąc leczenia	60 932,80	112	
Wysokość marży hurtowej	(D1) 5%	53 388,83	98	
	(D2) 6%	53 894,43	99	

*Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (w ramach listy leków refundowanych)*

W przypadku perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, uwzględnienie w analizie wyników zmiany SF-36 dla populacji ITT, zwiększa wartość współczynnika ICUR, w zależności od przyjętego horyzontu czasowego o 193%. Dla horyzontu równego 3 miesiące wartość ICUR przekracza próg 3xPKB (141 940,53 zł), a cena progowa preparatu wynosi 28,06 zł/opakowanie. Podobnie, dla horyzontu równego 12 miesięcy, wartość ICUR przekracza próg opłacalności o 193% i wynosi 114 627,33, a cena progowa zbytu netto wynosi 37,14 zł/opakowanie.

Analiza wrażliwości w horyzoncie 3 miesięcy zakładająca poprawę jakości życia w 3 miesiącu leczenia (scenariusz C2), wykazała nieefektywność kosztową terapii (wzrost ICUR o 202% do wartości 148 621,46 zł). Obliczona cena progowa zbytu netto dla danego ICUR wyniosła 26,80 zł/opakowanie.

Dla pozostałych parametrów, analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników dla wszystkich scenariuszy w 3 i 12 miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy finansowania podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Tabela 32. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – horyzont 3 miesięcy – perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR/ICER* [zł/(QA)LYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
Zmniejszenie ryzyka zgonu w populacji otrzymującej Renilon, związane z brakiem hipalbuminemii	(A1) HR=0,7038	71 842,45	98	
	(A2) HR=0,6367	71 448,22	97	
	(A3) HR=0,7781	72 284,21	98	
Zastosowanie w analizie wyników zmiany SF-36 w populacji ITT	<b>(B) Uwzględnione wyniki dla populacji ITT</b>	<b>141 940,53</b>	193	<b>28,06</b>
Czas do wystąpienia efektu poprawy jakości życia	(C1) 1 miesiąc leczenia	48 875,50	66	
	<b>(C2) 3 miesiąc leczenia</b>	<b>148 621,46</b>	202	<b>26,80</b>
Wysokość marży hurtowej	(D1) 5%	72 371,03	98	
	(D2) 6%	72 997,11	99	

Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – horyzont 12 miesięcy – perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR/ICER* [zł/(QA)LYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
Zmniejszenie ryzyka zgonu w populacji otrzymującej Renilon, związane z brakiem hipalbuminemii	(A1) HR=0,7038	53 438,45	90	
	(A2) HR=0,6367	52 269,14	88	
	(A3) HR=0,7781	54 808,74	92	
Zastosowanie w analizie wyników zmiany SF-36 w populacji ITT	<b>(B) Uwzględnione wyniki dla populacji ITT</b>	<b>114 627,33</b>	<b>193</b>	<b>34,74</b>
Czas do wystąpienia efektu poprawy jakości życia	(C1) 1 miesiąc leczenia	53 702,32	90	
	(C2) 3 miesiąc leczenia	66 594,39	112	
Wysokość marży hurtowej	(D1) 5%	58 444,88	98	
	(D2) 6%	58 950,49	99	

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

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 świadczeniobiorcy (pacjentów). 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 wariancie 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 od 0,08827 do 0,12592, co przekłada się na ICUR na poziomie [redacted], odpowiednio dla perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy. W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym ICUR dla 12-miesięcznego horyzontu analizy wynosi [redacted], odpowiednio dla perspektywy płatnika publicznego oraz 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).

#### 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 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.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system opieki zdrowotnej związanego z zastosowaniem preparatu Renilon 7,5 (Nutricia) w populacji pacjentów hemodializowanych z rozpoznaniem niedożywieniem (SGA $\leq$ 4).

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Przyjmując, że niedożywienie występuje średnio u 18–76% pacjentów dializowanych, szacowana roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, liczy od 5,2 tys. do ponad 22 tys. osób.

#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego (NFZ)

#### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

#### Kluczowe założenia

Analizę wpływu na budżet NFZ oparto na danych pochodzących z Narodowego Funduszu Zdrowia, ekspertów klinicznych oraz danych z Raportu o Stanie Leczenia Nerkozastępczego w Polsce (2007) (Rutkowski 2007).

Ze względu na rozbieżność w szacunkach epidemiologicznych (od 5200 do 22000 pacjentów), liczebność docelowej populacji była przedmiotem analizy scenariuszowej - scenariusz najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny. Ponieważ analiza scenariuszowa definiuje poszczególne scenariusze w oparciu o liczebność docelowej populacji, nie zdefiniowano jednego scenariusza przedstawiającego obecną sytuację ale trzy - minimalny, maksymalny i najbardziej prawdopodobny - każdy odpowiadający w zakresie liczebności populacji zdefiniowanemu wcześniej scenariuszom nowym. W scenariuszach przedstawiających obecną sytuację kliniczną założono, że liczba pacjentów przyjmujących preparat Renilon będzie rosła liniowo (estymacja na podstawie danych z lat poprzednich). W analizie przyjęto założenie, że śmiertelność pacjentów hemodializowanych jest stała w czasie, a u 16,2% pacjentów hemodializowanych rozpoznaje się niedożywienie.



Przyjęto założenie, że pacjenci włączani są do programu lekowego równomiernie w ciągu całego roku.

Przyjęto założenie, że pacjenci przerywają leczenie z trzech powodów: zgonu, transplantacji nerek lub z innych niezdefiniowanych przyczyn.

### Koszty

W analizie uwzględniono dwie kategorie kosztów leczenia pacjentów preparatem Renilon w ramach programu lekowego: koszty nabycia substancji czynnych (Renilon) oraz koszty monitorowania leczenia.

Uzasadnieniem dla takiego podejścia jest brak zidentyfikowanych dodatkowych kosztów związanych z leczeniem preparatem Renilon, tj. kosztów podania leczenia i kosztów leczenia działań niepożądanych.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany śsspz zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Podano źródła danych wykorzystanych do oszacowania liczebności populacji docelowej
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	W analizie przyjęto 3-letni horyzont obserwacji, co Wnioskodawca uzasadnia stabilizacją liczby pacjentów dopiero w 3 roku.
Czy założenia dotyczące śsspz/leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku śsspz/leków zostały dobrze uzasadnione?	Nie dotyczy	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku śsspz/leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	Nie dotyczy	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego śsspz są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego śsspz spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego śsspz do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Wnioskodawca oparł się w analizie na danych dotyczących tylko pacjentów hemodializowanych.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany śsspż	5 200 – 22 000
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	Rok 1: 3 782 Rok 2: 3 913 Rok 3: 4 184
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	20-40
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: brak danych Rok 2: brak danych Rok 3: brak danych
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: brak danych Rok 2: brak danych Rok 3: brak danych

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
	Liczba osobodni terapii	269 005	546 770	573 780
	Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne (w tym wnioskowany śsspż)			
	Renilon 7.5	4 071 391	8 198 816	8 603 831
	Koszt monitorowania	1 179 984	1 220 856	1 305 408
	Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ)	0	0	0
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>5 251 375</b>	<b>9 419 672</b>	<b>9 909 239</b>

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>WARIANT MINIMALNY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
	Liczba osobodni terapii	250 175	508 496	533 615
	Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne (w tym wnioskowany śsspż)			
	Renilon 7.5	3 786 399	7 624 898	8 001 557
	Koszt monitorowania	1 179 984	1 220 856	1 305 408
	Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ)	0	0	0
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>4 966 383</b>	<b>8 845 754</b>	<b>9 306 965</b>
<b>WARIANT MAKSYMALNY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
	Liczba osobodni terapii	301 490	612 835	643 495
	Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne (w tym wnioskowany śsspż)			
	Renilon 7.5	4 563 051	9 189 461	9 649 208
	Koszt monitorowania	1 179 984	1 220 856	1 305 408
	Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ)	0	0	0
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>5 743 035</b>	<b>10 410 317</b>	<b>10 954 616</b>

#### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca w swoich analizach uwzględnił jedynie populację pacjentów poddanych hemodializom, natomiast analiza wariantów skrajnych opierała się o zmianę liczby zgonów. Poniżej przedstawiono dane odnoszące się do łącznej populacji – pacjentów hemodializowanych oraz dializowanych otrzewnowo.

## Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)

Oszacowanie populacji oparto o dane NFZ za lata 2010 – 2012 odnoszące się tylko do dializowanych chorych ze przewlekłą niewydolnością nerek (ICD-10 N18).

Tabela 38. Liczba pacjentów dializowanych w przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N18) (NFZ 2013)

	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Hemodializa	10665	11251	13069	14066	15268	16470
Dializa otrzewnowa	732	794	857	920	982	1045
SUMA	11 397	12 045	13 926	14 985	16 250	17 514

Kursywą oznaczono dane estymowane

W przekazanych przez ekspertów opiniach, liczbę pacjentów, u których może wystąpić niedożywienie, szacuje się od 5% do 60%, stąd w analizie wariantów skrajnych przyjęto te wartości. W przypadku wariantu podstawowego, oparto się na danych wnioskodawcy (16,2%).

Tabela 39. Liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany śsspż	1 870– 22 420		
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
	Rok 1: 2 632	Rok 1: 749	Rok 1: 8 991
	Rok 2: 2 837	Rok 2: 813	Rok 2: 9 750
	Rok 3: 3 042	Rok 3: 876	Rok 3: 10 508

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
	Liczba osobodni terapii	149 019	311 276	337 074
	Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne (w tym wnioskowany śsspż)			
	Renilon 7.5	2 255 396	4 667 578	5 054 422
	Koszt monitorowania	757 536	821 496	885 144
	Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ)	0	0	0
	<b>ŁĄCZNIE</b>	3 012 932	5 489 074	5 939 566

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>WARIANT MINIMALNY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
	Liczba osobodni terapii	45 826	95 725	104 211
	Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne (w tym wnioskowany śsspż)			
	Renilon 7.5	693 573	1 435 395	1 562 646
	Koszt monitorowania	233 688	253 656	273 312
	Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ)	0	0	0
<b>ŁĄCZNIE</b>	927 261	1 689 051	1 835 958	
<b>WARIANT MAKSYMALNY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
	Liczba osobodni terapii	551 946	1 152 433	1 249 176
	Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne (w tym wnioskowany śsspż)			
Renilon 7.5	8 353 698	17 280 729	18 731 394	



Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)

Koszt monitorowania	2 805 192 zł	3 042 000 zł	3 278 496
Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ)	0	0	0
<b>ŁĄCZNIE</b>	11 158 890	20 322 729	22 009 890

Analitycy AOTM rozważyli możliwość wpisania preparatu na listę leków refundowanych i przeprowadzili obliczenia pod kątem kwalifikacji do odpłatności. Przygotowano dwa warianty, różniące się liczbą dializ w tygodniu. W wariantie podstawowym, w oparciu o rekomendacje kliniczne przyjęto, że pacjenci poddają się dializie 3 razy w tygodniu. Liczbę dializ w miesiącu uzyskano dzieląc 30 dni w przez 7 i mnożąc przez 3 (liczba dializ w tygodniu). Uzyskaną wartość zaokrąglono, otrzymując 13 dializ w miesiącu.

Następnie, w celu określenia poziomu odpłatności, obliczono miesięczny koszt stosowania preparatu Renilon 7.5 dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania w oparciu o podane przez Wnioskodawcę ceny: proponowaną cenę zbytu netto oraz maksymalną i minimalną cenę zbytu netto uzyskane na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Analogiczne obliczenia przeprowadzono dla wariantu rozszerzonego, w którym za liczbę dializ w tygodniu przyjęto wartość 4 (17 dializ w miesiącu).

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Przedstawione obliczenia uwzględniają przedstawioną przez Wnioskodawcę 5% stawkę podatku VAT na produkt Renilon 7.5.

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Tabela 44. Zestawienie inkrementalnych wyników analiz wpływu na budżet

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Wariant najbardziej prawdopodobny</b>			
Obliczenia Wnioskodawcy	5 251 375	9 419 672	9 909 239
Obliczenia własne Agencji	3 012 932	5 489 074	5 939 566
<b>Wariant minimalny</b>			
Obliczenia Wnioskodawcy	4 966 383	8 845 754	9 306 965
Obliczenia własne Agencji	927 261	1 689 051	1 835 958
<b>Wariant maksymalny</b>			
Obliczenia Wnioskodawcy	5 743 035	10 410 317	10 954 616
Obliczenia własne Agencji	10 208 582	18 807 899	20 359 037

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.

#### 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

#### 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Narodowy Fundusz Zdrowia w piśmie skierowanym do Agencji, opiniując projekt programu lekowego zauważył, że opis świadczenia zawiera szereg nieprawidłowości. W kryteriach kwalifikacji do leczenia znajduje się zapis dotyczący wskaźnika BMI, który musi być niższy niż 23,0. Narodowy Fundusz Zdrowia nie jest w posiadaniu takiej klasyfikacji, która określa pacjentów z BMI poniżej 23,0 punktów jako niedożywionych (wskazanie w przedziale 18,5 – 24,99 określa prawidłową wagę ciała). Ponadto realizacja badania SGA w 50% polega na przeprowadzeniu wywiadu z pacjentem na temat jego subiektywnej oceny utraty masy ciała w ciągu ostatniego półrocza i w ciągu ostatnich 2 tygodni, zmian w sposobie odżywiania się (stosowanie diet niskokalorycznych, półpłynnych, głodówek, dolegliwości gastroenterologicznych), wystąpienia trwających dłużej niż 2 tygodnie nudności, wymiotów, biegunek, jadłowstrętu, samodzielności w przyrządzaniu pożywienia i codziennym funkcjonowaniu. Określony przez podmiot odpowiedzialny próg kwalifikujący do leczenia w badaniu SGA również wydaje się niewłaściwy, gdyż wynosi 4 punkty lub mniej, gdzie w 7-punktowej skali przedział 5-4 punkty oznacza umiarkowane niedożywienie. Stężenie albumin we krwi uznaje się za prawidłowe, gdy wynosi nie mniej niż 35 g/l. Tymczasem w opisie umieszczono, jako kwalifikującą do stosowania produktu specjalnego przeznaczenia żywieniowego wartość mniejszą niż 38 g/l.

Jednocześnie zauważono, 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”.

„Przy realizacji programu wymagana jest apteka szpitalna – biorąc pod uwagę całość organizacji świadczenia przedstawionego w projekcie programu szpital oraz apteka szpitalna sprowadzona zostaje tylko i wyłącznie do czynności wydawania preparatów.” (tzn. sam program nie jest świadczony przez szpital).

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Tabela 45. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 1 roku)
Wprowadzenie odpowiedników dla leku Xeloda (Capecitabinum), dla którego zbliża się termin wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla substancji.	10 510 889 PLN
<b>ŁĄCZNIE</b>	10 510 889 PLN

W ramach racjonalizacji wydatków, Wnioskodawca zaproponował wygenerowanie oszczędności poprzez wprowadzenie odpowiedników dla leku Xeloda (Capecitabinum), któremu zbliża się termin wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla substancji czynnej. W analizie przyjęto założenie, że koszty refundacji ulegną redukcji o 25%, a szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie 10 510 889 PLN/rok, a więc kwotę przekraczającą szacowany roczny wzrost kosztów związanych z refundacją preparatu Renilon 7,5 (Nutricia) w populacji pacjentów hemodializowanych z rozpoznany niedożywieniem.

Kapecytabina jest stosowana w programie lekowym i jest refundowana w 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie limitu finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców (chorych nowotworowych). W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, który mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego śsspz ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	tak	100	brak	nie dotyczy
Belgia	tak	0	brak	nie dotyczy
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Czechy</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	tak	60	brak	nie dotyczy
<b>Estonia</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	tak	0	brak	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	tak	100	brak	nie dotyczy
Holandia	tak	100	brak	nie dotyczy
Irlandia	tak	100	brak	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

## Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)

Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	tak	100	brak	nie dotyczy
Norwegia	tak	100	brak	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	tak	0	brak	nie dotyczy
Szwecja	tak	50-80	brak	nie dotyczy
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	tak	100	brak	nie dotyczy
Włochy	tak	0	brak	nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Renilon 7.5 jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej Renilon 7.5 jest finansowany z 100 % odpłatnością. W żadnym z krajów finansowanie Renilonu 7.5 nie jest ograniczone. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany śsspż nie jest finansowany w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>1</sup> (w tabeli oznaczone cieniowaniem).

Dane przedstawione przez Wnioskodawcę wskazują na zerowy poziom odpłatności w 4 krajach (Belgia, Finlandia, Szwajcaria, Włochy). Analitycy AOTM wnioskują, że rozpatrywany śsspż jest dostępny na rynku tych państw, jednak nie jest refundowany.

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, uzyskano opinię od 3 ekspertów. W przypadku argumentów za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych, eksperci wskazują, że problem niedożywienia ma duże znaczenie dla wyników w ramach programu dializoterapii, a suplementacja preparatami specjalnymi poprawia stan odżywienia pacjentów dializowanych.

Spośród argumentów przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych opinię przedstawiło dwóch ekspertów, w których wskazują na złożone podłoże niedożywienia (obecność procesu zapalnego i niedoborów białkowo-kalorycznych) oraz ograniczoną literaturę w przedmiotowym temacie.

W stanowisku własnym, jeden z ekspertów ocenia, że stosowanie preparatu Renilon przyczyni się do poprawy odżywienia chorych i zmniejszenia powikłań wymagających hospitalizacji, natomiast dwóch pozostałych wskazuje że przy obecnym stanie wiedzy, decyzja o refundacji programu byłaby przedwczesna, a suplementacja preparatem Renilon nie spełnia kryterium leczenia żywieniowego i jest jedynie postępowaniem wspomagającym u pacjentów z niedożywieniem.

Tabela 47. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Renilonu 7.5 w niedożywieniu u przewlekle dializowanych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Konsultant Krajowy	Problem niedożywienia ma bardzo duże znaczenie dla wyników leczenia w programach dializoterapii. Dotyka według niektórych opracowań nawet 50% chorych i wiąże się ze zwiększonym zagrożeniem śmiertelnością.	Podłoże niedożywienia u chorych dializowanych jest złożone i w co najmniej równym stopniu mają w nim udział proces zapalny i niedobory białkowo-kaloryczne. Literatura na temat dożywiania chorych dializowanych preparatem białkowo-energetycznym Renilon 7.5 jest bardzo skromna i obejmuje w bazie Pubmed 4 pozycje	Uważam, że w obecnym stanie badań, przy ograniczeniach finansowych w ochronie zdrowia, decyzja o refundacji programu "Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle hemodializowanych środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywnościowego (ICD-10: N 18)" byłaby przedwczesna
	Renilon jest preparatem przygotowanym	Brak jest wystarczającej liczby	Suplementacja preparatem

<sup>1</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

## Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10 N 18)

	<p>specjalnie i właściwie do wyrównywania niedoborów kaloryczno-białkowych u chorych hemodializowanych przewlekle. Podawanie go poprawia stan odżywienia w porównaniu do standardowej terapii dietetycznej. Nie obserwuje się powikłań stosowania oraz nasilenia zaburzeń metabolicznych typu hiperfosfatemia.</p>	<p>wiarygodnych dowodów skuteczności wnioskowanego preparatu jako wykazującego wyższość niż standardowa terapia żywieniowa u chorych hemodializowanych. Dostępne są dwa badania randomizowane.</p> <p>Leczenie dotyczy jedynie jednej wybranej grupy chorych z przewlekłą chorobą nerek w 5 jej stadium. Nie dotyczy chorych dializowanych otrzewnowo i leczonych zachowawczo. Dowody na skuteczność leczenia dotyczą ty ko grupy chorych o średnim stopniu niedożywienia. Brak dowodów na stosowanie Renilonu u dzieci, co czyni grupę niepełną.</p>	<p>Renilon nie spełnia kryterium leczenia żywieniowego a jedynie wspomagającego postępowania u chorych niedożywionych. Podobne efekty kliniczne można osiągnąć właściwą opieką dietetyczną pod warunkiem jej dostępności oraz przestrzegania przez pacjentów.</p>
	<p>Postępowanie dietetyczne jest jednym z ważniejszych elementów leczenia osób z przewlekłą chorobą nerek, w tym również chorych leczonych nerkozastępczo. U części takich chorych występuje niedożywienie, które nie ty ko nasila skłonność do zakażeń i upośledza gojenie ran ale też istotnie zwiększa śmiertelność w tej grupie chorych. Przyczyny niedożywienia białkowo-kalorycznego u chorych hemodializowanych i dializowanych otrzewnowo są złożone. Należą do nich: obecność toksyn mocznicowych, współistnienie gastropatii lub enteropatii, obecność przewlekłych stanów zapalnych, zły stan psychiczny, niesprawność oraz niestabilność układu krążenia. Optymalna dieta u chorych hemodializowanych i dializowanych otrzewnowo jest dość trudna do ułożenia. Odpowiednia, lecz nie nadmierna podaż białka w produktach pokarmowych oraz dostateczna wartość energetyczna diety chroni tych chorych przed niedożywieniem. Jednocześnie w diecie należy ograniczyć zawartość fosforanów, potas, soli i płynów. Suplementacja witamin również jest odmienna u chorych leczonych nerkozastępczo niż u osób z prawidłową czynnością nerek. Preparat Renilon 7.5 o dostosowanej do niewydolności nerek zawartości białka i kalorii a jednocześnie charakteryzujące się zmniejszoną zawartością fosforanów, potasu, sodu oraz optymalną zawartością witamin i niewielką objętością najlepiej wyrównują niedobory pokarmowe u chorych i chronią przed niedożywieniem.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p>Szersze zastosowanie preparatów Renilon 7.5 u chorych hemodializowanych i dializowanych otrzewnowo przyczyni się do poprawy odżywienia tych chorych i zmniejszenia powikłań wymagających hospitalizacji.</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### 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-PLE-460-16088-66/KKS/13, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, odnośnie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Renilon 7.5 o smaku morelowym, płyn, 500 ml, (4x125 ml), kod EAN: 8716900557514
- 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.).

### 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
  - a. Nieprawidłowościami morfologicznymi
  - Lub
  - b. 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 mocznicą.

Pacjenci, u których zdiagnozowano 4 stadium choroby powinni rozpoczynać leczenie nerkozastępcze, natomiast chorzy z stadium 5 wymagają leczenia nerkozastępczego. (Szczeklik, 2012)

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  $\sim 15/100\ 000$ . W USA PChN występuje u  $\sim 11\%$  osób dorosłych ( $\sim 30\% > 65$ . rż.), 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.

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 skutek 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.

### Alternatywne technologie medyczne

Rekomendacje EBPG 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 (nieodostępny w Polsce); Novasource Renal, Nestle (nieodostępny 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 PP). 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 analityka AOTM, wyniki płynące z analizy klinicznej należy traktować z bardzo dużą ostrożnością. Za takim wnioskiem, przemawia niewielka ilość badań, ich jakość oraz 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).

Odmienną 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.

Dodatkowo, należy podkreślić niską jakość syntezy wyników w analizie Wnioskodawcy.

### **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, 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 ( $n=1$ ).

### **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 świadczeniobiorcy (pacjentów). 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 wariancie 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 od 0,08827 do 0,12592, co przekłada się na ICUR na poziomie [redacted], odpowiednio dla perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy. W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym ICUR dla 12-miesięcznego horyzontu analizy wynosi [redacted], odpowiednio dla perspektywy płatnika publicznego oraz 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).

#### 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 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 wariancie 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).

**Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (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.

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

**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.

**Uwagi dodatkowe**

Brak.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

<b>ASPEN 2010</b>	Brown R.O. et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines : Nutrition Support in Adult Acute and Chronic Renal Failure. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition (2010) 34(4):366-77
<b>Combe 2004</b>	Combe C., McCullough K.P., et al. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Nutrition Guidelines, Indicators, and Practices. (2004) 44(5):S39-46
<b>EBPG 2007</b>	Nephrology Dialysis Transplantation (2007) 22:[Suppl 2]:ii45-87
<b>Fouque 2008</b>	Fouque D., McKenzie J., et al. Use of a renal-specific oral supplement by haemodialysis patients with low protein intake does not increase the need for phosphate binders and may prevent a decline in nutritional status and quality of life. Nephrology Dialysis Transplantation (2008) 23:2902-10
<b>Garred 1997</b>	Garred L.J., Tang W., et al. Equations for the calculation of the protein catabolic rate from predialysis and postdialysis urea concentrations and residual renal clearance in stable hemodialysis patients. Blood Purification (1997) 15:157-68
<b>Małgorzewicz 2011</b>	Małgorzewicz S., Rutkowski P., et al. Effects of Renal-specific Oral Supplementation in Malnourished Hemodialysis Patients. Journal of Renal Nutrition (2011) 21(4):347-53
<b>Matuszkiewicz z-Rowińska 2006</b>	Matuszkiewicz-Rowińska J. Kontrowersje na temat zespołu niedożywienie, zapalenie, miażdżyca (MIA) w przewlekłej niewydolności nerek. Nefrologia i dializoterapia polska (2006) 10:88-90
<b>Meade 2007</b>	Meade A. Protein Supplementation With Sports Protein Bars in Renal Patients. Journal of Renal Nutrition (2007) 17(3):214-7
<b>NFZ 2013</b>	Dane za lata 2010-2012 dotyczące udzielonych świadczeń w wskazaniach objętych kodami ICD-10: N17-N19
<b>MPiPS 2013</b>	Trwają prace nad wysokością płacy minimalnej, <a href="http://www.mpips.gov.pl/aktualnosci-wszystkie/art.5536.6187.trwaja-prace-nad-wysokoscia-placy-minimalnej.html">http://www.mpips.gov.pl/aktualnosci-wszystkie/art.5536.6187.trwaja-prace-nad-wysokoscia-placy-minimalnej.html</a> , dostęp 14.06.2013
<b>Rutkowski 2007</b>	Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., et al. Raport o Stanie Leczenia Nerkozastępczego w Polsce - 2007. Gdańsk 2007, <a href="http://www.nephro-quest.org/files/deliverable/D15%20-%206.4%20WP6%20PTN%20Poland%20Annual%20Registry%20Report%202009.pdf">http://www.nephro-quest.org/files/deliverable/D15%20-%206.4%20WP6%20PTN%20Poland%20Annual%20Registry%20Report%202009.pdf</a>
<b>Rutkowski 2010</b>	Rutkowski B, Małgorzewicz S., Łysiak-Szydłowska W. z Grupą Ekspertów Stanowisko dotyczące rozpoznawania oraz postępowania w przypadku niedożywienia dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek. Forum Nefrologiczne (2010) 3(2):138-42
<b>Szczeklik 2012</b>	Interna Szczeklika 2012 Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012
<b>Zygmuntowicz 2010</b>	Zygmuntowicz M., Olszanecka-Glinianowicz M., Chudek J. Niedożywienie u chorych dializowanych. Nefrologia i dializoterapia polska (2010) 14:214-7

## 14. Załączniki

Brak.