



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Renastart
we wskazaniu:
przewlekła niewydolność nerek
u noworodków i niemowląt do 1. roku życia
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.2.2020

Data ukończenia: 26 lutego 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców - nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AA	kwas arachidonowy
AKI	ostra niewydolność nerek
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BUN	mocznik azotu
CPD-BDA	Clinical Paediatric Dietetics - British Dietetic Association
DHA	kwas dokozaheksaenowy
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPDWG	European Paediatric Dialysis Working Group
EU	Unia Europejska
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FSNT	First Steps Nutrition Trust
GFR	czynnik przesączania kłębuszkowego
GIS	Główny Inspektorat Sanitarny
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KHA-CARI	The Kidney Health Australia - Caring for Australasians with Renal Impairment
KZN	kłębuszkowe zapalenie nerek
LCP	długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NUH-CRU	Nottingham University Hospitals - Children's Renal Unit
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PChN / PCHN / CKD	przewlekła choroba nerek / chronic kidney disease
PNN	przewlekła niewydolność nerek
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RRT	leczenie nerkozastępcze
SNN	schyłkowa niewydolność nerek
śsspż	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.)
WNN	Wales Neonatal Network

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji	8
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	8
3.2.2. Dane otrzymane z MZ	8
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	9
4.1. Technologia oceniana – opis	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	9
5. Opinie ekspertów klinicznych	12
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	18
8. Alternatywne technologie medyczne	19
9. Wskazanie dowodów naukowych	21
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	21
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	22
9.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Agencji.....	22
9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	22
9.3. Ograniczenia badań i analizy	23
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 24	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	24
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	24
11. Kluczowe informacje i wnioski	26
12. Źródła.....	28
13. Załączniki.....	29
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	29
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań	30

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	24.01.2020
i znak pisma zlecającego	PLD.46434.6709.2019.3.SG

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart, proszek, puszka 400 g we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1 roku życia, sprowadzane z zagranicy w oparciu o art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2019 r., poz. 1252 z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784 z późn. zm.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Renastart, proszek, puszka 400 g

Do finansowania we wskazaniach:

- przewlekła niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1. roku życia
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.01.2020 r., znak PLD.46434.6709.2019.3.SG (data wpływu do AOTMiT: 24.01.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego¹

- Renastart, proszek, puszka 400 g

we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1 roku życia, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2019 r., poz. 1252 z późn. zm.).

W toku procesu analitycznego poproszono Ministra Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących innych środków niż Renastart, sprowadzanych do Polski w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu. Pismo z odpowiedzią otrzymano dnia 07.02.2020 r. (znak pisma: PLD.46434.6709.2019.5.SG).

¹ żywność specjalnego przeznaczenia medycznego według nomenklatury EU (nazewnictwo obowiązujące od 20 lipca 2016 zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady UE nr 609/2013 z dnia 12 czerwca 2013 r., <https://gis.gov.pl/zywnosc-i-woda/kategorie-zywnosci-dla-okreslonych-grup/>)

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Przewlekła choroba nerek (PChN) (przewlekła niewydolność nerek, ICD-10: N18) zgodnie z definicją KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) to utrzymujące się > 3 miesięcy nieprawidłowości strukturalne lub czynnościowe nerek niosące konsekwencje dla zdrowia pacjenta. PChN jest klasyfikowane głównie na podstawie przyczyny, kategorii GFR (przesączanie kłębuszkowe, G1-G5) oraz albuminurii (wskaźnik zwiększonej przepuszczalności bariery, A1-A3) (patrz. tabela 1). Obecnie nie używa się określenia „przewlekła niewydolność nerek” (PNN), które odnosi się do kategorii G3-G5 PChN. Kategoria G5 to schyłkowa niewydolność nerek (SNN) lub mocznica.

Tabela 1. Kategorie i prognoza przewlekłej choroby nerek

				Kategorie przewlekłej albuminurii, opis i zakres		
				A1	A2	A3
				w normie do lekko podwyższone	umiarkowanie podwyższone	znacznie podwyższone
				< 30 mg/g < 3 mg / mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Kategorie GFR (ml/min/1,73 m ²), opis i zakres	G1	prawidłowe lub zwiększone	≥ 90			
	G2	niewielkie zmniejszenie	68-89			
	G3a	zmniejszenie niewielkie do umiarkowanego	45-59			
	G3b	zmniejszenie umiarkowane do ciężkiego	30-44			
	G4	ciężkie zmniejszenie	15-29			
	G5	schyłkowa niewydolność nerek	<15			

Źródło: Szczeklik 2017, KDIGO 2017, OT.4311.13.2019

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, zaniku cewek nerkowych i włóknienia tkanki śródmiąższowej nerek. Do najczęstszych przyczyn PChN należą: nefropatia cukrzycowa, kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN) lub inna glomerulopatia, nefropatia nadciśnieniowa, ostre uszkodzenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe choroby nerek, wielotorbielowate zwyrodnienie nerek, nefropatia niedokrwienne.

Źródło: Szczeklik 2017

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zachorowalność roczna na PChN wynosi około 150/milion. Ekstrapolowana chorobowość w Polsce wynosi 4-5 mln (1,5 – 2 mln w kategorii G3).

Częstość występowania PChN wśród dzieci w wieku poniżej 16 lat wynosi 1,5-3 na 1 000 000. W Europie zachorowalność dla ostatniego stadium choroby nerek u dzieci <1. roku wynosi 9-16/milion/rok, czyli prawie dwukrotnie więcej niż dla całej populacji pacjentów w wieku 0-15 lat.

Źródło: EPDWG 2012, Szczeklik 2017, Whyte 2009

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

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

Źródło: OT.4311.13.2019

3.2. Liczebność populacji

3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 3 opinie, natomiast z uwagi na konflikt interesów jedna z nich nie została wykorzystana w niniejszym opracowaniu.

Niżej przedstawione opinie zostały przygotowane dla Agencji bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 2. Oszacowania rocznej liczebności ocenianej populacji pacjentów według ekspertów klinicznych

Ekspert	Oszacowanie			Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
	Obecna liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych przypadków w ciągu roku z ocenianym wskazaniem	Liczba lub odsetek osób, u których oceniana technologia może być zastosowana	
Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii dziecięcej Katedra i Klinika Pediatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego	„Po ki ka przypadków w ośrodkach prowadzących dzieci z PChN (woj. śląskie ok. 10-20)”	„Dostępne dane dla woj. śląskiego 10-20 rocznie”	„20-25%”	„Własne szacunki na podstawie leczonych dzieci z PChN w poradni i oddziale”
Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk Zastępca kierownika Kliniki Pediatrii, Immunologii i Nefrologii Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi	„20 (stadium 5 PCHN)”	„5”	„100%”	„Własne i dane z rejestru dzieci leczonych nerkozastępczo”
	„30-40 w stadium 4 PCHN (brak rejestrów)”	„5”	„100%”	
	„Brak możliwości oszacowania dla stadium G2-G3 PCHN”	„bd”	„20%”	

Ponadto, prof. M. Tkaczyk wskazał, że „należy doprecyzować grupę docelową w zakresie funkcji nerek (przewlekła choroba nerek G4-5).”

3.2.2. Dane otrzymane z MZ

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w latach 2017-2020 zgody na refundację śssp Renastart otrzymało łącznie 11 pacjentów z ocenianym wskazaniem (niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1 roku życia). Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach, które otrzymały zgodę na refundację śssp Renastart w ramach importu docelowego

Wskazanie	Liczba pacjentów				
	2017	2018	2019	2020	Łącznie
niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1 roku życia	7	2	2	0 ^A	11

A – liczba wniosków w 2020 r. (stan na dzień 05.02.2020 r.) wynosiła 0.

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Tabela 4. Informacje o ocenianej technologii [Ulotki Renastart]

Nazwa śsspż	Renastart
Podmiot odpowiedzialny	Vitafo (Nestlé S.A.)
Postać i droga podania	Proszek do przygotowania roztworu do podawania dojelitowego*
Opakowanie	puszka 400 g zawierająca miarkę
Skład jakościowy i ilościowy	Renastart (100 g) = 477 kcal, 7,5 g białka, 60 g węglowodany (4 g cukry), tłuszcze 23 g Wysokoenergetyczny produkt z niską zawartością białek, wapnia, chlorku, potasu, fosforu i witaminy A. Zawiera białko serwatkowe, aminokwasy, węglowodany, tłuszcze, witaminy, składniki mineralne, pierwiastki śladowe i długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe (LCP): kwas arachidonowy (AA) i dokozaheksaenowy (DHA).
Wskazania	Do stosowania w dietetycznym postępowaniu w niewydolności nerek u dzieci od narodzin do 10. roku życia [Renastart ulotka] oraz u dzieci od 1. roku życia [Renastart ulotka 2]
Dawkowanie	Zgodnie z zaleceniem lekarza lub dietetyka, przy uwzględnieniu wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta. Standardowy roztwór 20% otrzymuje się przez dodanie 1 miarki (7g) proszku do 30 ml wody.
Środki ostrożności	Może być stosowany wyłącznie u dzieci z potwierdzoną niewydolnością nerek pod ścisłym nadzorem medycznym. Odpowiedni dla pacjentów od urodzenia do 10. roku życia [Renastart ulotka] oraz od 1. roku życia [Renastart ulotka 2]. Nie może stanowić wyłącznego źródła żywienia. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Niemowlęta podczas karmienia powinny być nadzorowane przez cały czas. Nie podgrzewać preparatu w kuchenke mikrofalowej, nie gotować. Zalecane regularne czyszczenie zębów.

* Ulotka wskazuje że Renastart przeznaczona jest do użytku dojelitowego, w tym przez zgłębnik nosowo-gardłowy, ale również przez karmienie butelką.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Śsspż Renastart w styczniu 2018 roku był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek i uzyskał negatywną opinię zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji (BIP Agencji: 177/2017). Szczegółowe informacje w tym zakresie zamieszczono w tabeli poniżej.

Ponadto, we wrześniu 2019 r. przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek był preparat o podobnym składzie – Kindergen. Uzyskał negatywną opinię zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji (BIP Agencji: 147/2019).

Tabela 5. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące preparatów Renastart i Kindergen

Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa	
Renastart	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2018 z dnia 8 stycznia 2018 r.	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego przeznaczenia żywieniowego Renastart we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18.0)</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart, proszek, puszka á 400 g, we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18.0).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Główne argumenty decyzji: Brak jest twardych dowodów na skuteczność Renastart (poprawa stanu odżywienia i wzrostu, wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializ itp.). Jedyne opisane badanie zostało opublikowane jako abstrakt (Desloovere 2014) i dotyczyło skuteczności Renastartu w zwalczaniu hiperkalemii u 18 noworodków</p>

Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa	
	<i>i dzieci od 0 do 3,5 r.ż (średnio 0,6 roku). W hiperkaliemii stosuje się w Polsce żywicę jonowymienną (Resonium), która jest refundowanym produktem o udowodnionej skuteczności.</i>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 7/2018 z dnia 18 stycznia 2018 r.	<p>Rekomendacja nr 7/2018 z dnia 18 stycznia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart, proszek, puszka á 400 g we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18.0)</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu Renastart, proszek, puszka á 400 g we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18.0).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu Renastart, proszek, puszka á 400 g we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18.0).</p> <p>W ramach wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono jeden abstrakt konferencyjny, który nie dostarcza istotnych informacji na temat skuteczności stosowania wnioskowanej technologii w przewlekłej niewydolności nerek u dzieci. Brak jest m.in. danych dot. poprawy odżywienia dzieci, czy też wydłużenia okresu do rozpoczęcia dializ.</p> <p>W odnalezionych rekomendacjach podkreśla się, że produkt ten może być stosowany jako uzupełnienie diety, jednak podstawą procesu terapeutycznego w omawianym wskazaniu jest odpowiednie postępowanie dietetyczne.</p>
Kindergen	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2019 z dnia 9 września 2019 r.	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2019 z dnia 9 września 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Kindergen we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Kindergen, proszek, puszka á 400 g, we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Brak jest dowodów na skuteczność Kinder genu. Koszt terapii jest o ok. 1/5 droższy od nowszego preparatu Renastart, którego refundację Rada zaopiniowała negatywnie w 2018 r., z powodu braku dowodów na poprawę istotnych punktów końcowych, takich jak poprawa stanu odżywienia i wzrostu, wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializ itp. W Polsce są dostępne leki stosowane w hiperkaliemii i hiperfosfatemii.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 77/2019 z dnia 24 września 2019 r.	<p>Rekomendacja nr 77/2019 z dnia 24 września 2019r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Kindergen we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Kindergen we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu Kindergen we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek.</p> <p>Nie odnaleziono badań, w których oceniano by skuteczność i bezpieczeństwo stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego o identycznym składzie jak technologia oceniana. Odnaleziono jedynie badanie retrospektywne Desloovere 2014, obejmujące pacjentów pediatrycznych z hiperglikemią z powodu choroby nerek otrzymujących Renastart oraz publikację Keung 2017, stanowiącą opis przypadku zastosowania preparatu Renastart u 31-tygodniowego niemowlęcia z niewydolnością nerek poddawanego dializie otrzewnowej. Należy mieć jednak na uwadze, że interwencja stosowana w badaniach nie jest tożsama ze składem preparatu Kindergen. Preparat Renastart w porównaniu do preparatu Kindergen zawiera dodatek długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (LCP). Mając powyższe na uwadze odnalezione dowody znacząco ograniczają możliwość wnioskowania nt. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Kindergen w rzeczywistej praktyce klinicznej. (...)</p> <p>Biorąc pod uwagę fakt, że nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających Kindergen, a także fakt, że w 2018 r. Prezes Agencji nie rekomendował wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart, o zbliżonym składzie do ocenianego produktu, w opinii Prezesa Agencji nie jest zasadne finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek.</p>

Źródła: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6160-147-2019-zlc>,
<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5251-177-2017-zlc>

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, środek Renastart był sprowadzany w ramach importu docelowego w latach 2017-2019 (zakres przekazanych danych obejmował lata 2017-2020; w 2020 r. nie złożono żadnego wniosku – stan na dzień 05.02.2020 r.).

5. Opinie ekspertów klinicznych

Analizy Agencji zwrócili się do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 3 opinie. W niniejszym opracowaniu nie przedstawiono jednego stanowiska z uwagi na konflikt interesów.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące śsspż Renastart i jego finansowania

	Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii dziecięcej Katedra i Klinika Pediatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego	Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk Zastępca kierownika Kliniki Pediatrii, Immunologii i Nefrologii Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi
Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	<ol style="list-style-type: none"> 1. „Zapobieganie zagrażającej życiu hiperkaliemii 2. Zapobieganie powikłaniom kostnym, poprawa wzrostania 3. Stosowanie RenaStartu – u małych dzieci umożliwia uzyskanie adekwatnego przyrostu masy ciała, co pozwala na zakwalifikowanie dzieci do transplantacji nerki oraz poprawia rozwój fizyczny.” 	<ol style="list-style-type: none"> 1. „Jest preparatem żywieniowym specjalnie zaprojektowanym do tej grupy wiekowej i schorzenia. 2. Spełnia wymagania do stosowania w przewlekłej chorobie nerek pod względem kompozycji białkowo-energetycznej. 3. Stanowi istotne uzupełnienie leczenia objawowego i profilaktyki postępu przewlekłej choroby nerek. 4. Pozwala w lepszym stopniu niż żywnie klasyczne przygotować chorego do przeszczepienia nerki w okresie przeddializacyjnym.”
Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	„brak przyczyn”	„Nie znajduję przeciwwskazań do finansowania”
Inne uwagi	-	„Preparat ten powinien być refundowany jako dieta specjalnego przeznaczenia dla dzieci w wieku 0-2 lata z przewlekłą chorobą nerek w stadium 5 jako dieta zalecana w celu poprawienia bilansu energetyczno-białkowego i dostosowania diety do stanu organizmu w przebiegu tej ciężkiej choroby. Przewlekła choroba nerek w wieku rozwojowym jest ciężkim ogólnoustrojowym problemem klinicznym dla organizmu dziecka pogarszającym tempo rozwoju oraz skrącającym życie w wyniku m.in. powikłań sercowo-naczyniowych. Z tego powodu każde działanie przyspieszające rozwój i zmniejszające powikłania powinno być realizowane – a modyfikacja diety dziecka o preparaty z ograniczeniem białka a zwiększeniem kalorii wpisuje się doskonale w takie działania. Wprowadzenie refundacji preparatu zwiększy dostępność i konkurencyjność ofert dla pacjentów.”

Eksperti jednogłośnie wskazali, że czas stosowania ocenianej technologii obejmuje okres do uzyskania skutecznego przeszczepienia nerki.

Jako rozwiązania, które mogłyby pomóc pacjentom w omawianym wskazaniu prof. Szczepańska wskazała na refundację produktu Renastart pod warunkiem uściślenia wskazań do jego stosowania powyżej stadium 2 PChN oraz w przypadku hiperkaliemii niezależnie od stadium choroby oraz u pacjentów dializowanych. Prof. Tkaczyk wskazał na refundację mieszanek mlekozastępczych dostosowanych składem do grupy pacjentów oraz zwiększenie liczby przeszczepień rodzinnych i usprawnienie systemu kwalifikacji dawców dla dzieci.

W zakresie możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii prof. Szczepańska wskazała na ryzyko zastosowania poza wskazaniami medycznymi u dzieci zdrowych natomiast prof. Tkaczyk – na brak możliwości nadużyć. Prof. Tkaczyk zwrócił uwagę, że „produkt jest przewidziany dla określonej grupy pacjentów i stosowany jedynie przez bardzo wąskie grono lekarzy specjalistów

nefrologii dziecięcej. Wymaga doprecyzowania grupa docelowa dla celów refundacji. (...) powinno to być bazowane na eGFR – stadium 4 i 5 przewlekłej choroby nerek.”

Zdaniem prof. Szczepańskiej grupę pacjentów, która najbardziej skorzysta ze stosowania ocenianej technologii stanowią „noworodki, niemowlęta, dzieci z PChN do ukończenia 3-4 roku życia, które w większości lub w całości jedzą produkty mleczne. Uzupełnienie diety u dzieci pomiędzy 4-10 rokiem życia.” Według prof. Tkaczyka grupę tą stanowią „dzieci w stadium 4 i 5 przewlekłej choroby nerek w oparciu o eGFR. Stosowanie w mniej zaawansowanych stadiach niewydolności nerek G3-G2 wydaje się być hipotetycznie korzystne, ale nie ma na to konkretnych dowodów.”

Pacjentami, którzy nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii, zdaniem ekspertów ankietowanych przez Agencję, są dzieci powyżej 10. r.ż z PChN, nie spożywające pokarmów płynnych jako wyłącznego sposobu żywienia oraz dzieci z towarzyszącą znaczną alergią na białka mleka krowiego i nietolerancją mleka krowiego.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniu 03.02.2020 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);
- strony towarzystw naukowych związanych z chorobami nerek:
 - Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, PTN (<https://ptnefro.pl/>),
 - Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej, PTNFD (<http://ptnfd.org/>),
 - European Rare Kidney Disease Reference Network, ERKNET (<https://www.erknet.org/index.php?id=home>),
 - European Society for Paediatric Nephrology, ESPN (<https://espn-online.org/>),
 - International Pediatric Nephrology Association, IPNA (<http://www.ipna-online.org/>),
 - International Society for Peritoneal Dialysis, ISPD (<https://ispd.org/>),
 - National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF KDOQI (https://www.kidney.org/professionals/guidelines/guidelines_commentaries, <https://www.ajkd.org/content/kdoqiguideines>),
 - International Society of Nephrology, ISN, Kidney Disease Improving Global Outcome, KDIGO (<https://kdigo.org/guidelines/>);
- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką:
 - Polskie Towarzystwo Dietetyki, PTD (<https://ptd.org.pl/>)
 - Polskie Towarzystwo Żywności Klinicznej Dzieci, PTDK (<http://www.ptzkd.org/new/>)
 - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN (<http://www.espghan.org/>),
 - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN (<https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>).

Odnaleziono wytyczne 9 instytucji² dotyczące postępowania u dzieci i niemowląt między innymi z przewlekłą chorobą nerek. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>FSNT 2018 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące specjalistycznych mieszanek dla niemowląt stosowanych w Wielkiej Brytanii – niemowleta w wieku 0-6 miesięcy</u></p> <p>Dla niemowląt z chorobami nerek przeznaczone są dwie specjalistyczne mieszanki: Nutricia Kindergen oraz Vitaflo Renastart. Według informacji na etykietach tych produktów, jedynie Kindergen może być używany jako wyłączne źródło pożywienia. Renastart jest przeznaczony do stosowania jako suplement, mimo podobnego składu do preparatu Kindergen.</p> <p>W obu ww. produktach poziom witaminy A, wapnia, chlorków, fosforu i potasu jest poniżej poziomu wymaganego w żywności specjalnego przeznaczenia medycznego. Niemowleta, którym przepisano jeden z tych produktów, wymagają ścisłego nadzoru dietetycznego w celu zapobiegnięcia niedostatecznej podaży składników odżywczych i mikroelementów.</p>

² Wytyczne odnaleziono na stronie Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline, 2008) są oznaczone jako archiwalne, dlatego odstąpiono od ich prezentacji, <https://www.sign.ac.uk/archived-guidelines.html>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zdaniem specjalistów (autorzy zaleceń wskazali, że konsultowali się z ekspertami) w przypadku niektórych niemowląt zalecane na etykietach ww. produktów stężenia mogą być nieodpowiednie.</p> <p>Wskazano na brak publikowanych danych w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa powyższych produktów, co niesie ze sobą ryzyko związane z bezpieczeństwem ich stosowania.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Raport powstał w celu zapewnienia pracownikom służby zdrowia niezależnych informacji.</i></p>
<p>NUH-CRU 2018 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia przewlekłej niewydolności nerek powiązanej z zaburzeniami mineralnymi i kostnymi u dzieci i młodych ludzi</u></p> <p>Kluczowym elementem terapii jest ograniczenie fosforanów, które należy rozważyć u wszystkich pacjentów począwszy od drugiego stopnia zaawansowania CKD (przewlekła choroba nerek), chyba że stężenie fosforanów jest poniżej normalnego zakresu. Fosforany z roślin i źródeł organicznych są mniej wchłaniane i lepiej niż fosforany nieorganiczne w przetworzonej żywności. Ograniczanie fosforanów powinno odbywać się w połączeniu z zaleceniami dietetycznymi.</p> <p><u>Ograniczenia diety u niemowląt poniżej 1 r.ż.</u></p> <p>W czasie tej kluczowej fazy rozwoju kości niemowlęta są szczególnie narażone na ryzyko chorób kości wynikające z występowania zaburzeń mineralnych i kostnych w przewlekłej chorobie nerek.</p> <p>W przypadku stosowania żywienia ubogiego w wapń, np. Renastart/Kindergen, należy kontrolować dietę pacjentów. U wszystkich pacjentów poniżej 1 r.ż. należy zwrócić uwagę na odpowiednią podaż wapnia. Jeśli nie występuje hiperkalcemia należy stosować suplementy wapnia. Należy unikać restrykcyjnych ograniczeń dietetycznych w zakresie fosforanów. Jeśli produkty niskofosforanowe są potrzebne do zachowania równowagi innych elektrolitów, należy rozważyć stosowanie suplementów fosforanów.</p> <p>We wszystkich powyższych zaleceniach poziom dowodów naukowych oceniono na 2a.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: 1a – metaanaliza badań RCT; 1b – przynajmniej jedno badanie RCT; 2a – przynajmniej jedno dobrze zaplanowane nierandomizowane badanie kontrolowane; 2b – przynajmniej jedno badanie quasi-eksperymentalne innego typu; 3 – dobrze zaplanowane nieeksperymentalne badanie opisowe (np. porównawcze/korelacyjne, opisy przypadków); 4 – raporty zespołów ekspertów lub opinie i/lub doświadczenia kliniczne uznanych autorytetów; 5 – rekomendowana najlepsza praktyka w oparciu o doświadczenie autorów wytycznych</i></p>
<p>KDIGO 2017 (organizacja międzynarodowa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą pacjentów z przewlekłą chorobą nerek – w szczególności z nieprawidłowościami w zakresie gospodarki mineralnej i metabolizmu kostnego (poniżej opisano wyłącznie zalecenia dotyczące dzieci)</u></p> <p>U dzieci z PChN (G3a-G5D) zaleca się utrzymanie poziomu wapnia na poziomie odpowiednim do wieku (2C).</p> <p>Sugeruje się ograniczenie podaży fosforanów w diecie, również w połączeniu z innymi metodami leczenia hiperfosfatemii. (2D).</p> <p>W celu utrzymania poziomu wapnia odpowiedniego dla wieku można rozważyć podawanie kalcytriolu i analogów wit. D. (<i>brak poziomu dowodów</i>)</p> <p>U dzieci i młodzieży z nieprawidłowym wzrostem związanym z PChN, rekomenduje się leczenie rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu, po terapii skierowanej na niedożywienie i zaburzenia biochemiczne związane z PChN. (1A)</p> <p><i>Poziom i jakość dowodów naukowych: 1 – „zalecamy”; większość pacjentów powinno otrzymać rekomendowane działanie; 2 – „sugerujemy”; działanie można realizować w zależności od potrzeb i preferencji pacjenta.</i></p> <p><i>A – wysokiej jakości dowody naukowe, B – umiarkowanej jakości, C – niskiej jakości, D – bardzo niskiej jakości.</i></p>
<p>CPD-BDA 2015 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące żywienia klinicznego dzieci – rozdział nt. chorób nerek</u></p> <p>Jako preparaty do początkowego żywienia niemowląt z chorobami nerek wskazano Kindergen i Renastart. Jako sugerowane wskazania ww. środków przedstawiono: do stosowania u dzieci z CKD lub konserwatywnie leczoną ostrą niewydolnością nerek (AKI).</p> <p>W żywieniu przez zgłębnik nosowo-żołądkowy często stosowane są suplementy w celu zaspokojenia zapotrzebowania na białko w początkowych etapach leczenia.</p> <p>Dla niemowląt zalecane są standardowe preparaty na bazie serwatki (z niską zawartością elektrolitów i fosforanów). Kindergen i Renastart, są preparatami o niskiej zawartości fosforanów i potasu odpowiednimi dla dzieci z chorobami nerek. Wskazano, że mogą być one korzystne dla niemowląt nie otrzymujących leczenia nerkozastępczego (RRT) lub otrzymujących przerywaną hemodializę, gdy poziomy biochemiczne w surowicy są niestabilne. Inne wysokoenergetyczne preparaty dla niemowląt (Infatrini, Similac High Energy, SMA High Energy) mogą być użyteczne, jeśli biochemia krwi pozwala na RRT.</p> <p><u>Zaburzenia mineralne u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek</u></p> <p>W przypadku zaobserwowania nieprawidłowości biochemicznych należy niezwłocznie zastosować ograniczenia fosforanów. U niemowląt przez co najmniej 1-2 lata stosuje się standardowe preparaty dla niemowląt na bazie serwatki, ze względu na niską zawartość fosforanów.</p> <p>W przypadku utrzymującej się hiperfosfatemii w celu uregulowania poziomu fosforanów w surowicy można zastosować preparaty Kindergen lub Renastart, zwykle w połączeniu ze standardową mieszanką dla niemowląt na bazie serwatki. Należy przy tym wziąć pod uwagę to, że preparaty te</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>mają obniżoną zawartość wapnia i potasu. U starszych dzieci można wprowadzić w ograniczonej ilości mleko krowie.</p> <p><u>Żywnienie i przewlekła dializa - suplementacja żywieniowa u niemowląt</u></p> <p>W celu zaspokojenia wymagań energetycznych i białkowych, preparaty o niższej zawartości fosforanów mogą być dodawane do standardowych mieszanek dla niemowląt na bazie serwatki, w połączeniu z suplementami energetycznymi.</p> <p>W celu skorygowania wysokiego poziomu fosforanów i potasu w surowicy stosowana jest kombinacja preparatu Kindergen lub Renastart (preparaty dla niemowląt o niskiej zawartości fosforanów i potasu przeznaczone do stosowania w chorobach nerek) ze standardową mieszanką dla niemowląt na bazie serwatki.</p> <p>W przypadku niemowląt w wieku > 12 miesięcy lub o masie większej niż 8 kg można rozważyć stosowanie kompletnych pod względem odżywczym suplementów diety.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Zalecenia powstały w oparciu o przegląd aktualnej literatury naukowej i medycznej i aktualną praktykę kliniczną w Wielkiej Brytanii. W przypadku braku dowodów naukowych, brano pod uwagę opinie ekspertów klinicznych. Wytyczne oficjalnie wspierane przez British Dietetic Association (BDA).</i></p>
<p>WNN 2014 (Walia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące żywienia dojelitowego noworodków przedwcześnie urodzonych</u></p> <p>Jako specjalistyczną mieszankę dla wcześniaków z niewydolnością nerek wskazano produkt Renastart. Jednocześnie podkreślono, że specjalistyczne preparaty należy stosować tylko jeśli jest to absolutnie konieczne i zawsze pod nadzorem dietetyka pediatrycznego lub neonatologicznego.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>EPDWG 2012 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczą opieki nad niemowlętami z przewlekłą chorobą nerek w stadium 5</u> (schyłkowa niewydolność nerek)</p> <p>Prawidłowe żywienie jest istotną częścią w postępowaniu z niemowlętami z dializą otrzewnową. Karmienie dojelitowe jest konieczne dla większości niemowląt by zapewnić zapotrzebowanie na białka i kalorie niezbędne do zachowania prawidłowego wzrostu. (1B)</p> <p>W rekomendacjach wskazano jedynie na stosowanie suplementacji sodu i wodorowęglanów.</p> <p><i>Poziom i jakość dowodów: 1 – większość ekspertów chciałaby, aby większość pacjentów podjęła działania; 2 – znaczna część ekspertów chciałaby, aby działanie zostało zrealizowane, ale część wskazuje, że różne działania będą odpowiednie dla różnych pacjentów zgodnie z ich preferencjami.</i></p> <p><i>A – wysokiej jakości dowody naukowe, B – umiarkowanej jakości, C – niskiej jakości, D – bardzo niskiej jakości co oznacza, że rzeczywisty efekt będzie bliski (A) lub często daleki (D) od oszacowania.</i></p>
<p>KDOQI 2008³ (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące żywienia dzieci z przewlekłą chorobą nerek w stopniu 2-5 i 5D</u></p> <p>Zapotrzebowanie na energię u chorych dzieci należy uznać za 100% zalecanego dziennego spożycia odpowiedniego do wieku i BMI. (B) Należy rozważyć suplementację żywieniową, gdy podstawowe spożycie u pacjenta nie zaspokaja jego zapotrzebowania energetycznego oraz gdy nie osiąga się oczekiwanego tempa przyrostu masy ciała i / lub wzrostu odpowiedniego dla wieku. (B)</p> <p>Preferowanym sposobem żywienia chorych dzieci jest doustna dieta wysokoenergetyczna wraz z suplementami diety. (B) Gdy zapotrzebowanie na energię nie może być zaspokojone poprzez żywienie doustne, należy rozważyć karmienie przez zgłębnik. (B)</p> <p>Wśród wymienionych w zaleceniach produktów stosowanych u dzieci z przewlekłą chorobą nerek znajdują się: Kindergen, Magnacal Renal, Nepro with Carb Steady, Novasource Renal, Nutren Renal, RenalCal, Renilon 7.5, Suplena with Carb Steady.</p> <p><i>Siła rekomendacji: A – interwencja powinna być zastosowana; jakość dowodów jest wysoka lub dodatkowe uwagi przemawiają za „silną” rekomendacją”; B – interwencja powinna być rozważona; jakość dowodów jest wysoka lub umiarkowana lub dodatkowe uwagi przemawiają za „umiarkowaną” rekomendacją” C – sugeruje się zastosowanie interwencji; jakość dowodów jest umiarkowana, niska lub bardzo niska lub rozważania potwierdzają słabą rekomendację opartą głównie na opinii ekspertów.</i></p>
<p>KHA-CARI 2005 (Australia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> informacja o sponsorach dostępna na stronie: http://www.cari.org.au/sponsors.html</p>	<p><u>Zalecenia stanowią część wytycznych dotyczących opieki nad pacjentami z chorobami nerek i dotyczą zapotrzebowania energetycznego u dzieci</u></p> <p>U dzieci z PChN lub schyłkową niewydolnością nerek podaż energetyczna powinna być równa zalecanemu dziennemu spożyciu dla dzieci zdrowych. Jeśli zalecaney podaży energetycznej nie można utrzymać przy karmieniu doustnym, należy zastosować żywienie dojelitowe.</p> <p>Na podstawie odnalezionych badań wskazano, że utrzymanie podaży energetycznej równej zalecanego dziennego spożycia pomaga poprawić lub utrzymać prawidłowy rozwój dziecka (wzrost i masa ciała).</p> <p>Jako produkty przeznaczone do doustnego lub dojelitowego karmienia niemowląt i dzieci z przewlekłą chorobą nerek w wieku 0-5 lat wymieniono Kindergen (SHS) oraz standardową mieszankę dla niemowląt (standard infant formula). Wskazano, że produkt Kindergen jest preparatem kompletnym</p>

³ Na stronie amerykańskiej National Kidney Foundation wytyczne KDOQI 2008 są wskazane jako w dalszym ciągu obowiązujące (https://www.kidney.org/professionals/guidelines/guidelines_commentaries/nutrition-ckd), podobnie na stronie The European Rare Kidney Disease Reference Network, ERKnet (<https://erknet.org/index.php?id=193>)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>pod względem odżywczym, wysokoenergetycznym o średniej zawartości białek, wysokiej zawartości sodu, niskiej potasu i fosforanów. Natomiast, standardowa mieszanka dla niemowląt jest kompletna pod względem odżywczym tylko w stosowaniu do 6 miesiąca życia dziecka i zawiera średnią zawartość białek i niską fosforanów. Sugerowane wskazania dla ww. środków to: przewlekła niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, wysoki poziom potasu w surowicy, poliuria i utrata sodu. Stosowanie ich może wymagać dodatkowej podaży energii i sodu lub wodorowęglanów.</p> <p>Natomiast, jako produkty stosowane w celu żywienia przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomię wskazano Nepro (dzieci > 5 roku życia) oraz Suplena (dzieci > 2 roku życia).</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: sugestie dla klinicystów oparte o dowody naukowe z poziomu III i IV (brak definicji poziomów – komentarz analityka Agencji).</p>

CPD-BDA – Clinical Paediatric Dietetics - British Dietetic Association; EPDWG – European Paediatric Dialysis Working Group; FSNT – First Steps Nutrition Trust; KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes; KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; KHA-CARI - The Kidney Health Australia - Caring for Australasians with Renal Impairment; NUH-CRU – Nottingham University Hospitals - Children's Renal Unit; WNN – Wales Neonatal Network.

W wytycznych brytyjskich do stosowania u niemowląt z chorobami nerek w wieku 0-6 miesięcy wskazano preparaty Renastart i Kindergen, bez podnoszenia kwestii preferowania któregoś z nich (FSNT 2018, NUH-CRU 2018, CPD-BDA 2015). W wytycznych walijskich z 2014 r. (WNN 2014) wymieniono preparat Renastart jako specjalistyczną mieszankę dla wcześniaków z niewydolnością nerek, natomiast w wytycznych amerykańskich z 2008 r. i australijskich z 2005 r. (KDOQI 2008, KHA-CARI 2005) – tylko preparat Kindergen. W rekomendacjach europejskich (EPDWG 2012) i międzynarodowych (KDIGO 2017) nie odniesiono się do kwestii stosowania śsspż w PChN, a jedynie wskazano na utrzymanie odpowiedniego poziomu wapnia i fosforanów (również stosując odpowiednią suplementację).

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych żywności specjalnego przeznaczenia medycznego we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>, <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 04.02.2020 r. z użyciem słów kluczowych Renastart odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą finansowania ocenianego śsspż. **W 2013 r. PBAC zarekomendował do umieszczenia na liście Renastart**, zapakowany w puszkę, z maksymalną ilością 4 i 5 powtórzeń, z ceną za gram proszku równoważną temu, zapakowanego w saszetki oraz pod tymi samymi warunkami, co Renastart w saszetkach. W ramach rekomendacji wskazano, że produkt jest przeznaczony **do stosowania w populacji niemowląt lub małych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek wymagających leczenia dietą z niską zawartością białka i fosforu lub z niską zawartością białka, fosforu i potasu.**

8. Alternatywne technologie medyczne

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia w latach 2017-2019 w ocenianym wskazaniu wydawano zgody na sprowadzenie w ramach importu docelowego ssspż Kindergen. Preparat ten został również wskazany jako technologia opcjonalna przez ekspertów klinicznych (patrz. tabela poniżej) oraz był wymieniany w wytycznych klinicznych (rozdz. 6. niniejszego opracowania). Ponadto, zdaniem ekspertów do terapii alternatywnych należą: stosowanie restrykcji dietetycznych (dieta z niską zawartością potasu i fosforanów), stosowanie „wiązaczy” fosforanów w przewodzie pokarmowym w postaci tabletek czy „wiązaczy niewapniowych” np. chlorowodoru sewelameru oraz żywic jonowymiennych (*Resonium*).

Biorąc pod uwagę, że spośród wymienionych technologii alternatywnych tylko preparat Kindergen ma podobny skład i wskazanie do preparatu Renastart, uznano go za najbardziej odpowiedni komparator.

Poniższa tabela przedstawia stanowisko ekspertów klinicznych.

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych w zakresie technologii alternatywnych

Przewlekła niewydolność nerek	Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii dziecięcej Katedra i Klin ka Pediatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego	Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk Zastępca kierownika Klin ki Pediatrii, Immunologii i Nefrologii Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi
Technologie obecnie stosowane w Polsce – odsetek pacjentów stosujących	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie restrykcji dietetycznych (dieta z niską zawartością potasu i fosforanów) – brak danych (rekomendowane 90-100% od 3 stadium PChN?) • możliwość stosowania doustnego lub doodbytniczego żywic jonowymiennych (<i>Resonium</i>) - doraźne – brak danych • stosowanie „wiązaczy” fosforanów w przewodzie pokarmowym w postaci tabletek. – u niemowląt konieczność stosowania proszków – brak danych (75%?) • stosowanie „wiązaczy niewapniowych” np. chlorowodorek sewelameru – kosztowne – brak danych (50%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Restrykcyjna dieta, niedoborowa oparta na standardowych mlekach łączona z farmakoterapią – Standard postępowania wg. podręczników – 97% (PCHN G4-5) • Preparaty dedykowane dla niemowląt z przewlekłą niewydolnością nerek – Stosowana u nielicznych chorych, preparat Kindergen na ich koszt – 2-3% (PCHN G5)
Technologia najtańsza	Stosowanie restrykcji dietetycznych (dieta z niską zawartością potasu i fosforanów)	Restrykcyjna dieta, niedoborowa oparta na standardowych mlekach łączona z farmakoterapią
Technologia najskuteczniejsza	stosowanie „wiązaczy nie wapniowych” np. chlorowodorek sewelameru	-

Ponadto, eksperci w ramach problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia wskazali:

- „leczenie dietą restrykcyjną i lekami hamującymi wchłanianie składników niekorzystnych (fosforanów, potasu) jest leczeniem powodującym z założenia niedobory białkowo-kaloryczne, zaburzające rozwój osobniczy i wzrastanie. Dzieci w tym wieku wymagają zwiększonego ładunku kalorycznego na ml spożytej substancji (mleka) czego nie można zapewnić nie zwiększając z kolei jednocześnie podaży składników niekorzystnych w tej grupie wiekowej (potasu i fosforanów). Koszty dodatkowych preparatów do hamowania wchłaniania fosforanów (węglan wapnia), potasu (żywice jonowymiennic) są znaczące i należy je kalkulować łącznie do kosztów leczenia tej jednostki chorobowej.” – prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk
- „Ze względu na występowanie hiperfosfatemii i zaburzeń mineralnych kości w PChN, zdecydowana większość dzieci z PChN wymaga zmniejszonego spożycia pokarmów zawierających fosfor w diecie. Może to być trudne do osiągnięcia, ponieważ wiele pokarmów zawiera fosforany, a odpowiednie spożycie fosforanu jest konieczne do prawidłowej mineralizacji kości i do osiągnięcia prawidłowego wzrastania. Hiperfosfatemia zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.

U pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc i znaczną hiperfosfatemią spożycie fosforu w diecie powinno być ograniczone. Konieczne jest informowanie rodzin o zawartości fosforu w żywności, zwłaszcza w produktach mlecznych i źródłach żywności bogatych w białka, takie jak mięso, przetwory mleczne, sery.

Wreszcie, wielu pacjentów z zaawansowaną PChN będzie wymagało stosowania środków wiążących fosfor. Ponieważ większość środków wiążących fosforany zawiera wapń, istnieje ryzyko wystąpienia zwapnień naczyniowych.

Już na etapie 3 stadium PChN, podwyższone poziomy fosforu zwiększają stężenie parathormonu (PTH). Podwyższone poziomy PTH powodują wysoki obrót kostny z utratą wapnia z kości (osteodystrofia grożąca złamaniem, zahamowanie wzrostu). To z kolei prowadzi do osadzania się wapnia w narządach i małych naczyniach. Zjawisko to nosi nazwę choroby metabolicznej kości w przebiegu PChN (ang. CKD-MBD).

Ograniczenie spożycia potasu w diecie jest kluczowym elementem leczenia pacjentów z PChN z hiperkaliemią. Ryzyko hiperkaliemii wzrasta wraz ze zmniejszeniem przesączania kłębuszkowego, niedrożnością dróg moczowych, rabdomiolizą, hemolizą, kwasicą, przy zastosowanym leczeniu diuretykami oszczędzającymi potas, inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę lub blokerami receptora angiotensyny. Zewnątrzkomórkowy potas wpływa na aktywność mięśni, zwłaszcza serca. Podwyższone stężenie potasu w surowicy może wywołać arytmie serca łącznie z zatrzymaniem serca. Funkcja mięśni może być także zmieniona przez hiperkaliemię.

Nie ma jednego produktu dojelitowego spełniającego potrzeby wszystkich małych dzieci z PChN. Warto zauważyć, że małe dzieci z CKD, szczególnie te poniżej 2 lat, są podatne na niedożywienie i często wymagają dodatkowego żywienia dojelitowego (takiego jak karmienie przez zgłębnik lub gastrotomię) w celu zachowania normalnego wzrostu stąd zastosowanie preparatów mlecznych o niskiej zawartości fosforanów i wapnia w diecie dzieci z PChN jest uzasadnione. Dotyczy to nie tylko dzieci z PChN poniżej 1 roku życia, ale też małych dzieci do 3-4 roku życia, a także starszych, u których pojedyncze posiłki mleczne ubogopotasowe i ubogofosforanowe są doskonałym uzupełnieniem niedoborowej diety wymuszonej przez chorobę zasadniczą czyli PChN.

Znane są dwa produkty RenaStart i Kindergen.” – prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska

Komentarz analityka Agencji:

Z odnalezionych informacji wynika, że śsspż SHS Nutricia Kindergen jest odżywczym, kompletnym proszkiem zawierającym białko serwatkowe, węglowodany, tłuszcze, witaminy, składniki mineralne i pierwiastki śladowe z niskim poziomem potasu, chlorków, wapnia, fosforu i witaminy A. Kindergen zarejestrowano jako jedyne źródło odżywiania lub jako uzupełnienie żywienia w postępowaniu dietetycznym niemowląt i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek, w sytuacjach gdy wymagana jest szybka nocna dializa otrzewnowa lub ciągła cykliczna dializa otrzewnowa [Kindergen ulotka]

Istotną różnicą pomiędzy śsspż Renastart a Kindergen wydaje się być zawartość w śsspż Renastart długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (LCP): kwasu arachidonowego (AA) i kwasu dokozaheksaenowego (DHA) niezbędnych do rozwoju siatkówki i mózgu (informacje o śsspż Renastart przedstawiono w rozdz. 4.1. niniejszego opracowania). [OT.4311.13.2019, NUH-CRU 2014] Ponadto, Renastart nie może być stosowany jako jedyne źródło żywienia.

W poniżej tabeli przedstawiono porównanie cen obu preparatów dostępnych w różnych krajach. Ceny podane w PLN przeliczono z uwzględnieniem kursów NBP z dnia 21.02.2020 r.

Tabela 9. Ceny preparatów Renastart i Kindergen

Kraj	Renastart Vitaflor	Kindergen SHS Nutricia
Polska - dane MZ	222,20 PLN za opakowanie 400 g Źródło: pismo znak PLD.46434.6709.2019.5.SG z dnia 05.02.2020 r.	160,16 PLN za opakowanie 400 g Źródło: pismo znak PLD.46434.6709.2019.5.SG z dnia 05.02.2020 r.
Wielka Brytania	36,20 £ za opakowanie 400 g (ok. 185,26 PLN) Źródło: http://www.chemist.net/food-drink-nutritional-drinks-nutritional-drinks-for-children/vitaflor/renastart-400g-pd-17830.html	43,99 £ za opakowanie 400 g (ok. 225,13 PLN) Źródło: http://www.chemist.net/food-drink-nutritional-drinks-nutritional-drinks-for-children/nutricia/kindergen-400g-pd-14203.html
Finlandia	78,73 € za opakowanie 400 g (ok. 337,21 PLN) Źródło: https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication	95,32 € za opakowanie 400 g (ok. 408,27 PLN) Źródło: https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication
Australia	1358,27 \$ przy zamówieniu wynoszącym 4 opakowania po 400 g (ok. 887,02 PLN za 1 opak.) maksymalna opłata pacjenta: 41,00 \$ (ok. 107,02 PLN) Źródło: http://www.pbs.gov.au/medicine/item/2870C	862,75 \$ przy zamówieniu wynoszącym 16 opakowań po 400 g (ok. 140,85 PLN za 1 opak.) maksymalna opłata pacjenta: 41,00 \$ (ok. 107,02 PLN) Źródło: http://www.pbs.gov.au/medicine/item/8587Y

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących stosowania śsspż Renastart we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.01.2020 r., z wykorzystaniem strategii, przedstawionych w zał. 13.1. niniejszego opracowania. W strategii wyszukiwania zastosowano jedynie kwerendy dotyczące ocenianej interwencji. Strategii wyszukiwania nie ograniczono pod kątem populacji, ocenianych punktów końcowych ani komparatorów. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba. Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań do przeglądu Agencji

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła niewydolność nerek <i>Komentarz: zgodnie ze zleceniem populację stanowią noworodki i niemowlęta do 1 roku życia</i>	<ul style="list-style-type: none"> Kryteria inne niż określone w kryteriach włączenia
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Renastart 	
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> dowolny <i>Komentarz: w przypadku braku badań porównujących ocenianą interwencję z komparatorem, włączano badania bez grupy kontrolnej.</i>	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa 	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności zgodnie z wytycznymi Agencji 	
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w języku angielskim lub polskim publikacje pełnotekstowe 	<ul style="list-style-type: none"> Kryteria inne niż określone w kryteriach włączenia <i>Komentarz: Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych oraz listów do redakcji.</i>

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

W wyniku przeglądu odnaleziono publikację konferencyjną Keung 2017 zaprezentowaną na Thirty-Seventh Annual Dialysis Conference Long Beach (California, marzec 2017 r.), stanowiącą publikację pełnotekstową, w której przedstawiono opis przypadku zastosowania preparatu Renastart u 31-tygodniowego niemowlęcia z niewydolnością nerek poddawanego dializie otrzewnowej.

W wyniku przeglądu odnaleziono również abstrakt Desloovere 2014, który z uwagi na typ publikacji nie spełnił kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu (poster konferencyjny). Ponadto, jego wyniki zostały opisane w poprzednim opracowaniu Agencji dla śsspż Renastart (OT.4311.7.2017).

Dodatkowo przeszukano rejestry badań (clinicaltrials.gov, <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/>), w wyniku czego odnaleziono 1 badanie: A Multicenter Study to Evaluate the Nutritional Suitability of Renastart (Renastart)⁴. Ze szczegółowego opisu metodyki wynika, iż jest to wieloośrodkowe (3 ośrodki w Niemczech), otwarte, niekontrolowane badanie w celu oceny tolerancji i skuteczności odżywczej środka spożywczego Renastart (Vitaflor International Ltd) prowadzone wśród dzieci od narodzin do 10. roku życia z przewlekłą chorobą nerek (N=15). Wyniki z tego badania nie zostały opublikowane (datę zakończenia badania przewidziano na maj 2019 r.).

⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02825784> (data dostępu: 21.02.2020 r.)

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Agencji

W publikacji Keung 2017 przedstawiono opis przypadku zastosowania preparatu Renastart u 31-tygodniowego niemowlęcia o masie urodzeniowej 1,6 kg i długości 40 cm z niewydolnością nerek poddawanego dializie otrzewnowej. Początkowe karmienie odbywało się przez rurkę nosowo-gardłową, następnie założono gastrostomię. Niemowlę karmione było początkowo odciągniętym mlekiem matki w połączeniu z preparatem Similac PM 60/40, a po wystąpieniu hiperkaliemii dodano Kayexalate (żywica jonowymienna wiążąca potas w świetle jelita grubego). Ponadto, pacjent otrzymywał epoetynę alfa (erytropoetyna otrzymywana metodą inżynierii genetycznej), preparaty żelaza i sodu, furosemid (lek moczopędny) i lanzoprazol (inhibitor pompy protonowej mający wpływ na wydzielanie kwasu żołądkowego). Z uwagi na niewystarczający przyrost masy ciała niemowlęcia, preparat SimPM zastąpiono Renastart. Podawanie Kayexalate przerwano z powodu niskiej koncentracji potasu w produkcie Renastart.

W okresie obserwacji wynoszącym około 5 miesięcy zaobserwowano wyrównanie niedoboru wzrostu i masy ciała dziecka. Po włączeniu Renastart spożycie u pacjenta wzrosło o 5% w ciągu 10 dni. W kolejnych okresach obserwacji (od kwietnia do września 2016 r.) wzrastało o 12%, 16%, 7%, 13% i 13%. Po włączeniu Renastart pacjent zaczął przybierać na masie – po pierwszych 10 dniach o 28 g, a każdego następnego miesiąca od 13 g do 29 g.

W trakcie obserwacji, raportowano spadek poziomu potasu, natomiast po zaprzestaniu stosowania Kayexalate nie było nawrotu hiperkaliemii. Poziom albumin wahał się między 3,5 a 4,1 g/dl (norma dla dzieci w wieku 0-1 r.ż.⁵: 2,7-4,3 g/dl – komentarz analityka Agencji), a stężenia fosforu między 3,6 a 4,4 mg/dl (wskazano, że wynik jest poniżej zalecanej normy). Poziom wapnia był w normie przed zmianą produktu na Renastart i wzrastał do ponad 10 mg/dl. Stężenia mocznika i kreatyniny we krwi pozostawały stabilne (odpowiednio od 17 do 36 mg/dl i od 3,12 do 4,07 mg/dl).

Autorzy publikacji wskazali, że zaprezentowany opis przypadku pozwala przypuszczać, iż u niemowląt z chorobami nerek preparat Renastart zastosowany w połączeniu z odciąganiem mlekiem matki umożliwia zaspokojenie potrzeb żywieniowych. Niemniej jednak konieczne jest ściśle monitorowanie ze strony diety. Ponadto niezbędne są dalsze badania w celu potwierdzenia powtarzalności wyników.

9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Na stronach URPL, GIS, EMA i FDA przeprowadzono przeszukiwanie w dniu 04.02.2020 r. i nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących stosowania śsspż Renastart.

Dnia 10.02.2020 r. firma Vitaflor International Ltd drogą przekazała do Agencji pismo wraz z materiałami, które zostały przez firmę uznane jako istotne w sprawie. Materiały obejmowały:

- poster konferencyjny z wynikami nieopublikowanego obserwacyjnego badania klinicznego (Armborst D, Taylan C, Büscher R, Hoppe B, *A multicenter, open label, uncontrolled study to evaluate the acceptability, tolerability and nutritional suitability of a medical food (Renastart, Vitaflor International Ltd) specially formulated to meet the unique nutritional needs of children from birth to 10 years with chronic kidney disease (CKD)*) [Armborst 2019] – wskazano, że „(...) wyniki badania przedstawiono na International Renal Meeting w Manchesterze pod koniec listopada 2019 r.”;
- trzy opisy przypadków (pozycje nieindeksowane w bazach, brak informacji o autorach),
- ulotkę informacyjną dotyczącą śsspż Renastart.

Ponadto, ww. poster konferencyjny Armborst 2019 został również wskazany przez eksperta ankietowaną przez Agencję (prof. Szczepańska) jako dowód naukowy oceniający skuteczność i bezpieczeństwo śsspż Renastart.

Wyniki Armborst 2019

Badanie obejmowało 15 pacjentów w wieku poniżej 10. r.ż. z przewlekłą niewydolnością nerek z dietą niskobiałkową i dostosowanym poborem elektrolitów, w szczególności potasu. Badanie prowadzono w trzech niemieckich ośrodkach leczenia. Wyniki podawano dla 8. i 16. tygodnia okresu obserwacji.

⁵ zakresy biochemii ogólnej przyjęto na podstawie: Hay WW, Levin MJ, Sondheimer JM, Deterding RR (red. wyd. pol.: Jackowska T), *Pediatrics Diagnostyka i leczenie*, Tom II, 2011.

W posterze konferencyjnym wskazano, że żywienie produktem Renastart jest dobrze tolerowane (brak szczegółowych wyników), nie raportowano zdarzeń niepożądanych, stężenie potasu, fosforu i albumin utrzymywało się w normie⁶ (zarówno w baseline jak i w 8. i 16. tygodniu obserwacji), ponadto pacjenci przybierali na masie, przy czym poziom albumin wzrastał. Poziom mocznika azotu (BUN) w 8. i 16. tygodniu obserwacji w porównaniu do baseline był wyższy (w każdym punkcie obserwacji normy BUN były powyżej normy⁶). Nie raportowano różnic istotnych statystycznie w żadnym ocenianym punkcie końcowym.

9.3. Ograniczenia badań i analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów naukowych wysokiej wiarygodności oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Renastart u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek. Preparat Renastart posiada niewiele, słabej jakości doniesień naukowych (dostępne dowody są sklasyfikowane na niskich poziomach w hierarchii dowodów naukowych – na podstawie wytycznych HTA Agencji z 2016 r.) potwierdzających przeciwdziałanie hiperkaliemii (Keung 2017 – publikacja pełnotekstowa z opisem przypadku oraz Desloovere 2014 badanie obejmujące 18 dzieci przedstawione w formie plakatu konferencyjnego – opisany szczegółowo w raporcie Agencji nr OT.4311.7.2017) i potencjalny korzystny wpływ na rozwój niemowląt (Keung 2017).

Ponadto śsspż Renastart jest przedmiotem trwającego obecnie wielośrodkowego otwartego badania bez grupy kontrolnej NCT02825784 „A Multicenter Study to Evaluate the Nutritional Suitability of Renastart (Renastart)”. Firma Vitaflo International Ltd dnia 10.02.2020 r. przekazała do Agencji m.in. poster konferencyjny z wynikami ww. badania. Wskazano w nim, że żywienie produktem Renastart jest dobrze tolerowane, nie raportowano zdarzeń niepożądanych, stężenie potasu, fosforu i albumin utrzymywało się w normie, pacjenci przybierali na masie, a poziom albumin wzrastał. Poziom mocznika azotu w 8. i 16. tygodniu obserwacji w porównaniu do baseline był wyższy (w każdym punkcie obserwacji normy BUN były powyżej normy⁶). Nie raportowano różnic istotnych statystycznie w żadnym ocenianym punkcie końcowym. Między innymi, na powyższy dowód naukowy powołała się ankietowana przez Agencję konsultant wojewódzka w dziedzinie nefrologii dziecięcej – prof. Szczepańska. Należy jednak podkreślić fakt, iż badanie to jest w dalszym ciągu nieopublikowane, a liczebność próby jest bardzo niska (15 pacjentów).

Wnioskowane wskazanie obejmuje noworodki i niemowlęta do 1. roku życia – jedynie w publikacji Keung 2017 wskazano wiek chorego (31 tygodni). Natomiast badanie Armbrorst 2019 obejmowało populację szerszą niż wnioskowana, tj. dzieci do 10 r.ż. (brak szczegółowych danych).

Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania śsspż Renastart u noworodków i niemowląt do 1. roku życia z przewlekłą niewydolnością nerek na podstawie dostępnych dowodów naukowych obarczone jest niepewnością.

Jednocześnie, należy zaznaczyć, że eksperci jako istotne klinicznie punkty końcowe w ocenianym wskazaniu wskazywali m.in.: przyrost masy i długości ciała (o 10-20%), szybszy rozwój psychomotoryczny, hamowanie rozwoju osteodystrofii mocznicowej, kwalifikację do przeszczepienia nerki (skrócenie okresu oczekiwania na przeszczepienie), redukcję hiperkaliemii i hiperfosfatemii.

Preparaty Renastart i Kindergen mają zbliżony skład i wskazania do stosowania, główną różnicą jest brak w składzie preparatu Kindergen długocząsteczkowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, niezbędnych do rozwoju siatkówki i mózgu oraz fakt, że preparat Kindergen w przeciwieństwie do Renastart jest wskazany jako jedyne źródło żywienia. Dla preparatu Kindergen, w opracowaniu Agencji nr OT.4311.13.2019, nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo jego stosowania u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek.

⁶ zakresy biochemii ogólnej przyjęto na podstawie: Hay WW, Levin MJ, Sondheimer JM, Deterding RR (red. wyd. pol.: Jackowska T), *Pediatric Diagnostics and Treatment*, Tom II, 2011.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w latach 2017-2020 wydano łącznie 14 zgód na sprowadzenie produktu leczniczego Renastart w ramach importu docelowego, sprowadzając łącznie 547 opakowań, na łączną kwotę około 121 543,40 PLN. W tym samym okresie sprowadzono również 595 opakowań produktu Kindergen, za łączną kwotę 95 295,20 PLN. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Zgodnie z danymi MZ (pismo znak: PLD.46434.6709.2019.5.SG z dnia 05.02.2020 r.) wg danych z 2020 roku ceny jednostkowe preparatów Renastart oraz Kindergen to „średnie ceny netto sprzedaży leku do apteki”, które wynoszą odpowiednio 222,20 zł za Renastart i 160,16 PLN za Kindergen (za opakowanie, puszka 400 g).

Tabela 11. Informacje przekazane przez Ministerstwo Zdrowia dotyczące refundacji w imporcie docelowym śsspż Renastart i Kindergen w latach 2017-2020

Nazwa preparatu, postać, dawka, opakowanie	Rok	Liczba wniosków – refundacja (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba unikalnych PESEL we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [PLN netto]
Renastart proszek, puszka, 400g	2017	11	7	382	84 880,40
	2018	2	2	126	27 997,20
	2019	2	2	39	8 665,80
	2020	0	0	0	0
Łącznie:				547	121 543,40
Kindergen proszek, puszka, 400g	2017	6	5	305	48 848,80
	2018	2	2	250	40 040,00
	2019	2	1	40	6 406,40
	2020	0	0	0	0
Łącznie:				595	95 295,20

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ średnia cena 1 opakowania preparatu Renastart sprowadzanego w latach 2017-2019 wynosi 222,20 PLN, natomiast preparatu Kindergen – 160,16 PLN.

Zgodnie z art. 39 ust.1 ustawy o refundacji śsspż, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę odpłaty ryczałkowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji przedstawiono w rozdz. 3.2. niniejszego opracowania. Dane te cechowały się następującymi ograniczeniami:

- dane przekazane przez MZ dotyczą wyłącznie wniosków pozytywnie rozpatrzonych i w związku z tym są niewystarczające do oszacowania potencjalnej populacji docelowej;
- dane wskazane przez prof. Szczepańską dotyczą wyłącznie woj. śląskiego, co zaniżałoby przewidywane wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania.

W związku z powyższym, jako maksymalną oszacowaną populację docelową przyjęto średnią liczbę wszystkich chorych wskazanych przez prof. Tkaczyka – ok. 55 pacjentów.

Na podstawie rozdz. 10.1. niniejszego opracowania oszacowano, że średni roczny koszt leczenia 1 pacjenta preparatem Renastart wynosi 10 128,62 PLN, natomiast preparatem Kindergen – 10 588,36 PLN (wartość jest ilorazem średniej rocznej wartości zgód na refundację oraz średniej rocznej liczby unikalnych PESEL we wnioskach z lat 2017-2019). Finansowanie preparatu Renastart w ramach importu docelowego w ocenianej populacji liczącej około 55 pacjentów może wiązać się z wydatkami płatnika publicznego na poziomie ok. 557 tys. PLN rocznie, natomiast finansowanie preparatu Kindergen na poziomie 582 tys. PLN rocznie. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Oszacowane roczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatów Renastart i Kindergen w ramach importu docelowego we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1. roku życia

Nazwa preparatu, postać, dawka, opakowanie	Średnia roczna liczba pacjentów – oszacowania Agencji na podstawie opinii ekspertów	Średni roczny koszt leczenia 1 pacjenta – oszacowania Agencji na podstawie danych MZ [PLN]	Średnia roczna wartość zgód na refundację – oszacowania Agencji z uwzględnieniem danych MZ i ekspertów [PLN]
Renastart proszek, puszka, 400g	55	10 128,62	557 073,92
Kindergen proszek, puszka, 400g		10 588,36	582 359,56

Należy podkreślić, że na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić – w zależności od rzeczywistej ceny preparatów Kindergen i Renastart oraz liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na ich refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 24.01.2020 r., znak PLD.46434.6709.2019.3.SG (data wpływu do AOTMiT: 24.01.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

- Renastart, proszek, puszka 400 g

we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1 roku życia, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2019 r., poz. 1252 z późn. zm.).

Śsspż Renastart w styczniu 2018 roku był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek i uzyskał negatywną opinię zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji (BIP Agencji: 177/2017).

Problem zdrowotny

Przewlekła choroba nerek (ICD-10: N18) zgodnie z definicją KDIGO to utrzymujące się > 3 miesiące nieprawidłowości strukturalne lub czynnościowe nerek niosące konsekwencje dla zdrowia pacjenta. PChN jest klasyfikowane głównie na podstawie przyczyny, kategorii GFR (przesądzanie kłębuszkowe, G1-G5) oraz albuminurii (wskaźnik zwiększonej przepuszczalności bariery, A1-A3). Obecnie nie używa się określenia „przewlekła niewydolność nerek”, które odnosi się do kategorii G3-G5 PChN. Kategoria G5 to schyłkowa niewydolność nerek lub mocznica.

Zachorowalność roczna na PChN wynosi około 150/milion. Ekstrapolowana chorobowość w Polsce wynosi 4-5 mln (1,5 – 2 mln w kategorii G3).

Częstość występowania PChN wśród dzieci w wieku poniżej 16 lat wynosi 1,5-3 na 1 000 000. W Europie zachorowalność dla ostatniego stadium choroby nerek u dzieci <1 roku wynosi 9-16/milion/rok, czyli prawie dwukrotnie więcej niż dla całej populacji pacjentów w wieku 0-15 lat.

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

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Odnaleziono wytyczne 9 instytucji⁷ dotyczące postępowania u dzieci i niemowląt między innymi z przewlekłą chorobą nerek. W wytycznych brytyjskich do stosowania u niemowląt z chorobami nerek w wieku 0-6 miesięcy wskazano preparaty Renastart i Kindergen, bez podnoszenia kwestii preferowania któregośkolwiek z nich (FSNT 2018, NUH-CRU 2018, CPD-BDA 2015). W wytycznych walijskich z 2014 r. (WN 2014) wymieniono preparat Renastart jako specjalistyczną mieszankę dla wcześniaków z niewydolnością nerek, natomiast w wytycznych amerykańskich z 2008 r. i australijskich z 2005 r. (KDOQI 2008, KHA-CARI 2005) – tylko preparat Kindergen. W rekomendacjach europejskich (EPDWG 2012) i międzynarodowych (KDIGO 2017) nie odniesiono się do kwestii stosowania śsspż w PChN, a jedynie wskazano na utrzymanie odpowiedniego poziomu wapnia i fosforanów (również stosując odpowiednią suplementację).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą finansowania ocenianego śsspż. W 2013 r. PBAC zarekomendował do umieszczenia na liście Renastart, zapakowany w puszkę, z maksymalną ilością 4 i 5 powtórzeń, z ceną za gram proszku równoważną temu, zapakowanego w saszetki oraz pod tymi samymi warunkami co Renastart w saszetkach. W ramach rekomendacji wskazano, że produkt jest przeznaczony

⁷ Wytyczne odnaleziono na stronie Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline, 2008) są oznaczone jako archiwalne, dlatego odstąpiono od ich prezentacji, <https://www.sign.ac.uk/archived-guidelines.html>

do stosowania w populacji niemowląt lub małych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek wymagających leczenia dietą z niską zawartością białka i fosforu lub z niską zawartością białka, fosforu i potasu.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów naukowych wysokiej wiarygodności oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Renastart u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek. Preparat Renastart posiada niewiele, słabej jakości doniesień naukowych (dostępne dowody są klasyfikowane na niskich poziomach hierarchii dowodów naukowych – patrz. wytyczne HTA Agencji z 2016 r.) potwierdzających przeciwdziałanie hiperkaliemii i potencjalny korzystny wpływ na rozwój niemowląt. W ramach przeprowadzonego przez Agencję przeglądu systematycznego, odnaleziono publikację Keung 2017 (opis przypadku).

Renastart jest przedmiotem trwającego obecnie wielośrodkowego otwartego badania bez grupy kontrolnej. Firma Vitaflo International Ltd dnia 10.02.2020 r. przekazała do Agencji m.in. poster konferencyjny z wynikami ww. badania. Wskazano w nim, że żywienie produktem Renastart jest dobrze tolerowane, nie raportowano zdarzeń niepożądanych, stężenie potasu, fosforu i albumin utrzymywało się w normie, pacjenci przybierali na masie, a poziom albumin wzrastał. Poziom mocznika azotu w 8 i 16 tygodniu obserwacji w porównaniu do baseline był wyższy (w każdym punkcie obserwacji normy BUN były powyżej normy). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Na powyżej opisane badanie powołała się ankietowana przez Agencję konsultant wojewódzka w dziedzinie nefrologii dziecięcej – prof. Szczepańska. Należy jednak podkreślić fakt, iż badanie to jest w dalszym ciągu nieopublikowane, a liczebność próby jest bardzo niska (15 pacjentów).

Wnioskowane wskazanie obejmuje noworodki i niemowlęta do 1 roku życia – jedynie w publikacji Keung 2017 wskazano wiek chorego (31 tygodni). Natomiast badanie Armbrorst 2019 obejmowało populację szerszą niż wnioskowana, tj. dzieci do 10 r.ż. (brak szczegółowych danych).

Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania śsspż Renastart u noworodków i niemowląt do 1. roku życia z przewlekłą niewydolnością nerek na podstawie dostępnych dowodów naukowych obarczone jest niepewnością.

Preparaty Renastart i Kindergen mają zbliżony skład i wskazania do stosowania, główną różnicą jest brak w składzie preparatu Kindergen długocząsteczkowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, niezbędnych do rozwoju siatkówki i mózgu. Dla preparatu Kindergen, w opracowaniu Agencji nr OT.4311.13.2019, nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo jego stosowania u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ cena 1 opakowania preparatu Renastart („średnia cena netto sprzedaży leku do apteki”) sprowadzonego w latach 2017-2019 wyniosła 222,20 zł, natomiast preparatu Kindergen 160,16 zł. Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji średni roczny koszt leczenia preparatem Renastart 1 pacjenta wynosi 10 128,62 PLN, natomiast preparatem Kindergen – 10 588,36 PLN. Finansowanie preparatu Renastart w ramach importu docelowego w ocenianej populacji liczącej około 55 pacjentów może wiązać się z wydatkami płatnika publicznego na poziomie ok. 557 tys. PLN rocznie, natomiast finansowanie preparatu Kindergen na poziomie 582 tys. PLN rocznie.

Opinie ekspertów

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni (prof. Maria Szczepańska, prof. Marcin Tkaczyk) w swoich opiniach jednogłośnie opowiadali się za stosowaniem i refundacją śsspż Renastart u dzieci i niemowląt z przewlekłą chorobą nerek.

Do głównych argumentów stanowisk należały: wsparcie w zapobieganiu hiperkaliemii, powikłaniom kostnym, umożliwienie uzyskania odpowiedniego przyrostu masy ciała pacjenta, istotne uzupełnienie leczenia objawowego i profilaktyki PChN (w tym przygotowanie do przeszczepu – eksperci jednogłośnie wskazali, że czas stosowania ocenianej technologii obejmuje okres do uzyskania skutecznego przeszczepienia nerki).

Szczególną uwagę zwrócono na wysokie koszty oraz ograniczone możliwości stosowania innych opcji terapeutycznych, m.in. preparatów do hamowania wchłaniania fosforanów i potasu – „(...) wielu pacjentów z zaawansowaną PChN będzie wymagało stosowania środków wiążących fosfor. Ponieważ większość środków wiążących fosforany zawiera wapń, istnieje ryzyko wystąpienia zwapnień naczyniowych. Już na etapie 3. stadium PChN, podwyższone poziomy fosforu zwiększają stężenie parathormonu (PTH). Podwyższone poziomy PTH powodują wysoki obrót kostny z utratą wapnia z kości (osteodystrofia grożąca złamaniem, zahamowanie wzrostu). To z kolei prowadzi do osadzania się wapnia w narządach i małych naczyniach. Zjawisko to nosi nazwę choroby metabolicznej kości w przebiegu PChN (ang. CKD – MBD).” (prof. Maria Szczepańska).

Jeden z ekspertów ankietowanych przez Agencję (prof. Tkaczyk) wskazał, iż populację docelową należy doprecyzować w zakresie funkcji nerek – przewlekła choroba nerek w stopniu G4-5. Natomiast prof. Szczepańska zaznaczyła, że omawiany problem dotyczy również dzieci starszych (do 3-4 r.ż oraz jako uzupełnienie diety u dzieci 4-10 r.ż.).

12. Źródła

Badania pierwotne	
Armorst 2019	Armorst D, Taylan C, Büsher R, Hoppe B, A multicenter, open label, uncontrolled study to evaluate the acceptability, tolerability, and nutritional suitability of a medical food (Renastart, Vitaflor International Ltd) specially formulated to meet the unique nutritional needs of children from birth to 10 years with chronic kidney disease (CKD).
Desloovere 2014	Desloovere A et al. The use of Renastart in Belgium, a Trial, September 2014, ESPN 2014, DOI:10.13140/RG.2.1.1567.0800
Keung 2017	Keung LG. Renastart Use in an Infant on Peritoneal Dialysis. Advances in Peritoneal Dialysis 2017, 33: 79-83 (Selected papers from the Thirty-Seventh Annual Dialysis Conference Long Beach, California March 2017)
NCT02825784	„A Multicenter Study to Evaluate the Nutritional Suitability of Renastart (Renastart)” https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02825784
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CPD-BDA 2015	Shaw V, et al., Clinical Paediatric Dietetics, Kidney Diseases, chapter 12 (pages: 242-281) https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118915349
EPDWG 2012	Zurowska AM., et al., Clinical practice recommendations for the care of infants with stage 5 chronic kidney disease (CKD5), Pediatr Nephrol (2013) 28: 1739–1748
FSNT 2018	https://www.firststepsnutrition.org/composition-claims-and-costs
KDIGO 2017	KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD), volume 7 issue 1 July 2017
KDOQI 2008	KDOQI Work Group, KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary, Am J Kidney Dis. 2009 Mar;53(3 Suppl 2):S11-104 https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/cpgpednutr2008.pdf
KHA-CARI 2005	The CARI Guidelines – Caring for Australians with Renal Impairment, Energy intake in children (January 2005) http://www.cari.org.au/CKD/CKD%20nutrition%20growth/Energy_intake_in_children.pdf
NUH-CRU 2018	Lunn A, Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease associated Mineral and Bone Disorders in Children & Young People, 2018 https://www.nuh.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jjm4n3660.pdf&ver=6207
PBAC 2013	http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-07/positive-recommendations
WNN 2014	Fraser I., et al., All Wales Enteral Feeding Guideline for Preterm Infants, Wales Neonatal Network, October 2014 http://www.walesneonatalnetwork.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1034/all%20wales%20enteral%20feeding%20guideline%20cgg%2016.10.14%20final.pdf
Pozostałe publikacje	
Kindergen ulotka	Kindergen leaflet, Renal Disease, Nutricia HCP https://www.nutriciahcp.com/uploadedFiles/Main/Sub_sites/ONS_Site/ons/shop/Kindergen(14).pdf
NBP	Kursy walut http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/statystyka/kursy.html
OT.4311.7.2017 Renastart	http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5251-177-2017-zlc
OT.4311.13.2019 Kindergen	http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6161-zlecenie-147-2019
Renastart ulotka	Renastart leaflet, Vitaflor https://www.nestlehealthscience.com/asset-library/Documents/Vitaflor/Renal/L0565_DC3_0915_RENASTART_WEB.pdf
Renastart ulotka 2	Renastart leaflet, Vitaflor https://renastartusa.com/media/1062/renastart-_datasheet.pdf
Rozporządzenie MZ w sprawie sprowadzania z zagranicy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 14 marca 2012 w sprawie sprowadzania z zagranicy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia (Dz.U. 2019 poz. 2035)
Szczekliki 2017	Gajewski P. (red.), Interna Szczekliki 2017, Myśliwiec M., Przewlekła choroba nerek, Medycyna Praktyczna, Krakow 2017 str 1532-1539
Whyte 2009	Whyte DA., Fine RN., Przewlekła choroba nerek u dzieci, PEDIATRIA po Dyplomie Vol. 13 Nr 4, Sierpień 2009

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data wyszukiwania: 31.01.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Renastart.ab,kw,ti.	2
2	Rena Start.ab,kw,ti.	0
3	Rena.ab,kw,ti.	109
4	Start.ab,kw,ti.	195638
5	3 and 4	2
6	1 or 2 or 5	4

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) (data wyszukiwania: 31.01.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	Search ((Renastart) OR Rena Start) OR ((Rena) AND Start)	7
#3	Search (Rena) AND Start	6
#2	Search Rena Start	6
#1	Search Renastart	1

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 31.01.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Renastart):ti,ab,kw	0
#2	(Rena Start):ti,ab,kw	2
#3	(Rena):ti,ab,kw AND (Start):ti,ab,kw	2
#4	#1 OR #2 OR #3	2

13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań

