



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Renastep**  
**we wskazaniu:**  
**przewlekła niewydolność nerek**  
**u pacjentów pediatrycznych**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.14.2022

Data ukończenia: 24 sierpnia 2022 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**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 o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

**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:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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

<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BDA</b>	British Dietetic Association
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CHMP</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease Improving Global Outcome
<b>KDOQI</b>	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
<b>KHA-CARI</b>	The Kidney Health Australia – Caring for Australasians with Renal Impairment
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>NUH</b>	Nottingham University Hospitals
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PChN</b>	przewlekła choroba nerek
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyk
<b>RR</b>	ryzyko względne
<b>SMD</b>	standaryzowana średnia różnic
<b>TEAEs</b>	Zdarzenia niepożądane wymagające leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<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. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 1373 z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniodawcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>WNN</b>	Wales Neonatal Network

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji .....	8
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>11</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	12
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>13</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>16</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>19</b>
<b>8. Alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>21</b>
<b>9. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>25</b>
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	25
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	26
9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego .....	26
9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	29
9.3. Ograniczenia badań i analizy .....	29
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 30</b>	<b>30</b>
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	30
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	31
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>33</b>
<b>12. Źródła .....</b>	<b>37</b>
<b>13. Załączniki .....</b>	<b>39</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	39
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań .....	44

# 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	1.08.2022
i znak pisma zlecającego	PLD.45341.852.2022.1.KB

---

*Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):*

środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastep, roztwór doustny, we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych, sprowadzane z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 1977).

---

*Typ zlecenia:* art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.)

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:*

- Renastep, roztwór doustny
- 

*Do finansowania we wskazaniach:*

- przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 1.08.2022 r., znak PLD.45341.852.2022.1.KB (data wpływu do AOTMiT: 1.08.2022 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego<sup>1</sup>:

- Renastep, roztwór doustny <sup>2</sup>

we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek<sup>3</sup> u pacjentów pediatrycznych, sprowadzane z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 1977).

---

<sup>1</sup> 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/>)

<sup>2</sup> Według ulotki Renastep to: roztwór płynny gotowy do użycia (doustnie lub przez zglębник nosowo-gardłowy)

<sup>3</sup> Według ekspertów klinicznych obecnie stosowany jest termin: przewlekła choroba nerek (PChN)

### 3. Problem zdrowotny

#### 3.1. Problem zdrowotny

##### Definicja

Przewlekła choroba nerek (PChN) (przewlekła niewydolność nerek, ICD-10 N18) to wg definicji KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) utrzymujące się  $\geq 3$  miesiące uszkodzenie nerek (definiowane jako obecność strukturalnych lub czynnościowych nieprawidłowości) i/lub  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  przez  $\geq 3$  miesiące z lub bez uszkodzenia nerek. PChN jest klasyfikowana na podstawie CGA, tj.: przyczyny, kategorii GFR (G1-G5) oraz kategorii występowania albuminurii. Termin „przewlekła niewydolność nerek” (PNN) odnosi się do kategorii G3-G5 PChN; kategoria G5 to schyłkowa niewydolność nerek (SNN) lub mocznica.

Tabela 1. Stadia i charakterystyka PChN

Stadium PChN	Charakterystyka wg KDOQI	Nawa opisowa	GFR, przesączanie kłębuszkowe (ml/min)
1	uszkodzenie nerek z prawidłowym lub zwiększonym GFR	Choroba nerek z prawidłowym GFR (zwykle obecna albuminuria)	$\geq 90$
2	uszkodzenie nerek z niewielkim zmniejszeniem GFR	PChN wczesna	60 – 89
3	umiarkowane zmniejszenie GFR	PChN umiarkowana	30 – 59
4	duże zmniejszenie GFR	PChN ciężka	15 – 29
5	niewydolność nerek	PChN schyłkowa	$< 15$ lub leczenie dializami

KDOQI – *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

Tabela 2. Kategorie i prognoza przewlekłej choroby nerek

				Kategorie przewlekłej albuminurii, opis i zakres		
				A1	A2	A3
Legenda:						
niskie ryzyko						
umiarkowanie podwyższone ryzyko						
wysokie ryzyko						
bardzo wysokie ryzyko						
Kategorie GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), opis i zakres	G1	prawidłowe lub zwiększone	$\geq 90$			
	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	$< 15$			
				w normie do lekko podwyższone	umiarkowanie podwyższone	znacznie podwyższone
				$< 30 \text{ mg/g}$ $< 3 \text{ mg / mmol}$	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	$> 300 \text{ mg/g}$ $> 30 \text{ mg/mmol}$

##### 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-śródmiaższowe choroby nerek, wielotorbielowate zwyrodnienie nerek, nefropatia niedokrwienne.

##### Rozpoznanie choroby

PChN rozpoznaje się, gdy przez co najmniej 3 miesiące utrzymują się nieprawidłowości morfologiczne lub czynnościowe nerek albo  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . W celu rozpoznania wykonuje się badania wstępne (ogólne moczu, stężenia kreatyniny w surowicy i oszacowanie GFR, stężenia w surowicy sodu, potasu, chlorków, wodorowęglanów i glukozy, morfologię krwi, USG nerek) oraz badania pozwalające na ustalenie rodzaju PChN, oceny nasilenia zaburzeń metabolicznych, obecności czynników ryzyka postępu PChN

i obecności powikłań tej choroby (ocena albuminurii lub białkomoczu dobowego, lipidogram, OB, stężenie białka CRP w surowicy, stężenie w surowicy wapnia, fosforanów nieorganicznych, PTH, witaminy D oraz aktywność fosfatazy zasadowej, ferrytyny, wysycenie transferryny, odsetek niedobarwliwych erytrocytów, gazometria krwi tętniczej lub arterializowanej krwi włóścikowej, stężenie albuminy, EKG, RTG klatki piersiowej, badania obrazowe układu moczowego inne niż USG, stężenie w surowicy mocznika, kwasu moczowego, glikemia, hemoglobina glikowana, autoprzeciwciała, składowe dopełniacza, badania wirusologiczne, immunoelektroforeza lub immunofiksacja białek moczu i surowicy, biopsja nerki, badania genetyczne w neuropatiach wrodzonych).

### **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 sondę (zgiębnik nosowo-gardłowy) lub gastrostomię, jeśli odżywianie doustne nie zapewnia osiągnięcia właściwej masy ciała i wzrostu. Ponieważ podczas dializowania dochodzi do utraty wielu witamin, dzieci leczone tą metodą wymagają uzupełniania witamin w diecie, zwłaszcza kwasu foliowego, pierwiastków śladowych i witamin z grupy B.

### **Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Zachorowalność roczna na PChN wynosi około 150/milion. W USA PChN występuje u około 11% osób dorosłych (~30% stanowią pacjenci powyżej 65 r.ż.), a PNN – u około 8%. 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.

### **Aktualne postępowanie medyczne**

Leczenie obejmuje postępowanie: przyczynowe, hamujące postęp choroby, zapobiegające powikłaniom i ich leczenie, w stosunku do chorób współistniejących, zapobiegające chorobom układu krążenia, przygotowujące do leczenia nerkozastępczego i leczenie nerkozastępcze. W schyłkowej niewydolności nerek chorzy wymagają leczenia nerkozastępczego (dializoterapii lub przeszczepienia nerki), co powoduje cofanie się większości objawów.

Źródło: Szczeklik 2017, raport AOTMiT nr OT.4311.7.2020

## **3.2. Liczebność populacji**

Według danych NFZ liczba pacjentów w wieku  $\leq 18$  lat (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie **N18 (główne lub współistniejące) wraz z kodami rozszerzającymi tj. przewlekła niewydolność nerek** wyniosła ok. 1,8 tys. w 2018 r., 1,8 tys. w 2019 r., 1,6 tys. w 2020 r. oraz 1,7 tys. w 2021 r.

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia w 2021 roku dla przedmiotowego wskazania nie wydano żadnej zgody na sprowadzenie w ramach importu docelowego preparatu Renastep.

Zgodnie z danymi uzyskanymi z bazy LEK w latach 2018-2021 technologie alternatywne, tj. śsspż Renastart i/lub Kindergen zrefundowano łącznie u 36 osób (indywidualne numery PESEL) w wieku < 18 lat<sup>4</sup>, z czego w wieku 3-17 lat było 16 osób. Liczba pacjentów w poszczególnych latach wyniosła kolejno 15, 12, 21 oraz 16 osób.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

<sup>4</sup> Śsspż Kindergen sprawozdano u dzieci w wieku 0-10 lat, natomiast śsspż Renastart sprawozdano u dzieci w wieku 0-8 lat.



Tabela 2. Liczebność pacjentów w wieku &lt; 18 lat, u których rozpoznano przewlekłą niewydolność nerek

Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL)	Wiek [lata]	2018	2019	2020	2021	2018-2021	Źródło
u których rozpoznano N18 wraz z kodami rozszerzającymi (kod ICD-10 główny lub współistniejący)	< 18	1 783	1 761	1 632	1 739	3 500	Baza SWIAD*
	0-2	239	253	250	242	716	
	3-17	1 544	1 508	1 382	1 497	2 982	
u których zrefundowano śsspż KINDERGEN 400 g SHS (kod EAN: 04008976671626)	< 18^	7	7	7	4	10	Baza LEK** Śsspż zostały zaklasyfikowane w bazie jako „Spoza Obwieszczenia/ Recepturowe”
	0-2	5	5	0	0	7	
	3-10	2	2	7	4	7	
u których zrefundowano śsspż Renastart 400 g VITAFLO INTERNATIONAL (kod EAN: 05060014053282)	< 18^	9	5	14	12	28	
	0-2	6	4	10	10	24	
	3-8	3	1	4	2	9	
u których zrefundowano śsspż Kindergen i/lub Renastart^^	< 18^	15	12	21	16	36	
	0-2	10	9	10	10	29	
	3-10	5	3	11	6	16	

\* Komunikat SWIAD: Na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy 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.) Narodowy Fundusz Zdrowia przedstawia szczegółowy komunikat sprawozdawczy XML dotyczący świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych. Baza SWIAD zawiera dane sprawozdawcze dotyczące świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych. (Źródło: NFZ. Komunikat SWIAD. <https://www.nfz.gov.pl/dla-swiadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-swiad/> dostęp: 04.08.2022 r.)

\*\* Komunikat LEK: Na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm.) Narodowy Fundusz Zdrowia przedstawia szczegółowy komunikat sprawozdawczy XML dotyczący danych refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na recepty, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne. (Źródło: NFZ. Komunikat LEK. <https://www.nfz.gov.pl/dla-swiadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-lek/> dostęp: 04.08.2022 r.)

^ Śsspż Kindergen sprawozdano u dzieci w wieku 0-10 lat, natomiast śsspż Renastart sprawozdano u dzieci w wieku 0-8 lat

^^ U wszystkich pacjentów u których zrefundowano śsspż Kindergen i/lub Renastart sprawozdano przewlekłą niewydolność nerek w bazie SWIAD.

Zgodnie ze stanowiskami eksperckimi liczebność populacji docelowej wyniesie od ok. 50 dzieci (stanowisko Prof. dr hab. n. med. Danuty Zwolińskiej – Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii dziecięcej) do ok. 30% obecnej liczby chorych w Polsce (stanowisko Prof. dr hab. n. med. Marii Szczepańskiej – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie nefrologii dziecięcej). Obecną liczbę chorych w Polsce eksperci oszacowali następująco: prof. Zwolińska określiła chorobowość na ok. 60 dzieci /mln populacji do 14 roku życia<sup>5</sup>; prof. Szczepańska wskazała, że obecna liczba chorych to: po kilkadziesiąt przypadków w ośrodkach prowadzących dzieci z PChN (woj. śląskie – ok. 60-70 dzieci łącznie z dziećmi dializowanymi).

Oszacowania ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Liczebność populacji wg stanowisk eksperckich

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
Obecna liczba chorych w Polsce	W stadium schyłkowej niewydolności nerek – zapadalność 6 dzieci/mln populacji do 14 roku życia, chorobowość ok. 60 dzieci /mln populacji do 14 roku życia.	Po kilkadziesiąt przypadków w ośrodkach prowadzących dzieci z PChN (woj. śląskie – ok. 60-70 dzieci łącznie z dziećmi dializowanymi)
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Dokładna liczba – trudna do oszacowania	Dostępne dane dla woj. śląskiego 10-20 rocznie
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego	Ok. 50 dzieci	Okolo 30%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunek własny na podstawie ogólnych danych z poszczególnych ośrodków	Własne szacunki na podstawie leczonych dzieci z PChN w poradni i oddziale

<sup>5</sup> Uwzględniając dane GUS z 2020 r., liczebność populacji w wieku 0-14 lat wyniosła 15,4 mln, zatem oszacowana liczba chorych wynosi ok. 924 (Źródło: GUS. Sytuacja demograficzna Polski do 2020 roku. Zgony i umieralność. Data publikacji: 04.01.2022 <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/sytuacja-demograficzna-polski-do-2020-roku-zgony-i-umieralnosc.40.1.html>, dostęp: 23.08.2022 r.).

Należy zwrócić uwagę na duże rozbieżności w oszacowaniu populacji docelowej w stanowiskach eksperckich. Natomiast biorąc pod uwagę dane uzyskane z bazy LEK dotyczące technologii alternatywnych, wydaje się, że oszacowanie przez jednego z ekspertów populacji docelowej jako 30% obecnej liczby chorych w Polsce jest znacznie zawyżone i mało prawdopodobne. Prawdopodobnie tryb refundacji, tj. konieczność wnioskowania o sprowadzenie i refundację w ramach importu docelowego, będzie znacznie ograniczył liczbę osób stosujących Renastep, tak jak to aktualnie ma miejsce w przypadku liczby osób stosujących technologie alternatywne – Renastart i Kindergen.<sup>6</sup>

W raportach dotyczących technologii alternatywnych Renastart i Kindergen populację docelową dla technologii alternatywnych oszacowano na: OT.4311.13.2019 Kindergen (wskazanie: przewlekła niewydolność nerek) – średnio ok. 8 osób wg danych MZ, 5-15 osób wg oszacowań eksperta; OT.4311.7.2020 Renastart (wskazanie: przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia) – maksymalną populację docelową przyjęto wg stanowiska eksperckiego na ok. 90 pacjentów.

---

<sup>6</sup> Spośród pacjentów pediatrycznych z przewlekłą niewydolnością nerek w wieku 0-2 lat odsetek pacjentów, u których zrefundowano łącznie Kindergen i/lub Renastart w latach 2018-2021 wyniósł ok. 4%.

## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Technologia oceniana – opis

#### Status rejestracyjny i refundacyjny

Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego Renastep nie znajduje się w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 4. Informacje dotyczące żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Renastep

<b>Nazwa śsspż</b>	Renastep
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Vitaflor (Nestlé S.A.)
<b>Postać i droga podania</b>	Roztwór płynny gotowy do użycia (doustnie lub przez zgłębnik nosowo-gardłowy)*
<b>Opakowanie</b>	butelka 125 ml**
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Renastep to gotowy do użycia, wysokoenergetyczny, produkt płynny, który zawiera białko, węglowodany, tłuszcze, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe oraz kwas dokozaheksaenowy (DHA) o niskim poziomie potasu, fosforu, wapnia, chlorków i witaminy A. Zawartość w 100 ml = energia 200 kcal, białko 4,0 g, węglowodany 21,0 g, tłuszcze 11,1 g (DHA 40 mg), witamina A (zawartość w 100 kcal = 19,5 mcg), minerały (zawartość w 100 kcal = potas 17,5 mg, fosfor 17,5 mg, wapń 23 mg, sód 42 mg).
<b>Wskazania</b>	Do stosowania w dietetycznym postępowaniu w chorobach nerek u dzieci w wieku $\geq 3$ lat.
<b>Dawkowanie</b>	Zgodnie z zaleceniem lekarza lub dietetyka, przy uwzględnieniu wieku, masy ciała, wymagań żywieniowych i stanu zdrowia pacjenta.
<b>Środki ostrożności</b>	Preparat Renastep nie jest przeznaczony do stosowania jako jedyne źródło pożywienia ze względu na obniżony poziom określonych składników odżywczych i należy go stosować razem z dietą doustną, przy ścisłym monitorowaniu elektrolitów. Nie może być stosowany u dzieci poniżej 3 roku życia.

Źródło: <https://www.vitaflor-via.com/sites/default/files/2021-11/Renastep-Information-Sheet-November-2021.pdf>; <https://www.vitaflor-via.com/sites/default/files/2021-05/Renastep-practical-guide.pdf>

\* produkt po otwarciu należy przetrzymać w lodówce, a maksymalnie po 24h od otwarcia wyrzucić pozostałą zawartość

\*\* w USA w obrocie występuje opakowanie 200 ml (<https://www.vitaflousa.com/sites/g/files/lpfasi266/files/2022-08/renastep-datasheet-08.2022.pdf>)

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ śsspż Renastep ma być sprowadzany w ramach importu docelowego, natomiast w 2021 r. nie było takich wniosków.

Śsspż Renastep nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji. We wskazaniu zbliżonym do ocenianego oceniano w AOTMiT dwa śsspż o podobnym składzie sprowadzane w ramach importu docelowego<sup>7</sup>:

- Renastart

W 2018 r. Renastart we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek uzyskał negatywną opinię Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2018 z dn. 8 stycznia 2018 r.) oraz negatywną opinię Prezesa Agencji (Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 7/2018 z dn. 18 stycznia 2018 r.) – BIP Agencji: 177/2017<sup>8</sup>. Zarówno w stanowisku RP, jak i w rekomendacji Prezesa AOTMiT jako główne uzasadnienie podano brak twardych dowodów na skuteczność Renastart (poprawa stanu odżywienia i wzrostu, wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializ itp.).

W 2020 r. Renastart we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1. roku życia uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2020 z dn. 2 marca 2020 r.) oraz pozytywną opinię Prezesa Agencji (Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 20/2020 z dn. 21 kwietnia 2020 r.) – BIP Agencji: 22/2020<sup>9</sup>. Zarówno w stanowisku RP, jak i w rekomendacji Prezesa AOTMiT zwrócono uwagę na ograniczone dowody naukowe i wysokie koszty, ale równocześnie w oparciu o opinie ekspertów klinicznych wskazano, że *potencjalne korzyści kliniczne mają szczególnie istotne znaczenie w populacji noworodków i niemowląt do 1. roku życia z PNN, gdyż w ww. populacji możliwości normalizowania poziomu potasu oraz zwiększania masy ciała do wartości koniecznych przy kwalifikacji do transplantacji nerek są ograniczone*.

W 2020 r. Renastart we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od pierwszego do czwartego roku życia uzyskał negatywną opinię Rady Przejrzystości, ale jednocześnie Rada uznała za zasadne wydawanie zgód na refundację we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek w stadium 4/5 u dzieci w wieku od 1. do 2. roku życia (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2020 z dn. 1 czerwca 2020 r.). W stanowisku RP odwołano się do poprzedniej pozytywnej opinii dotyczącej noworodków i niemowląt do 1. roku życia i uznano za zasadne poszerzenie populacji do 2. r.ż., biorąc pod uwagę, że do transplantacji nerki dziecko musi mieć co najmniej 8 kg. Natomiast wydłużenie wieku do 4 lat uznano za bezzasadne ze względu na brak przekonujących dowodów naukowych oraz dostępność leków obniżających stężenie potasu i fosforu we krwi. W oparciu o opinię eksperta populację docelową zawężono do dzieci ze stadium 4/5 przewlekłej choroby nerek.

Prezes AOTMiT rekomendował wydawanie zgód na refundację we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 1. do 2. roku życia oraz we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 2 do 4. roku życia w przypadku kontynuacji stosowania produktu Renastart rozpoczętego przed 2. rokiem życia. Agencji (Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 32/2020 z dn. 15 lipca 2020 r.) – BIP Agencji: 104/2020<sup>10</sup>.

- Kindergen

W 2019 r. Kindergen we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek uzyskał negatywną opinię Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2019 z dnia 9 września 2019 r.) oraz negatywną opinię Prezesa Agencji (Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 77/2019 z dnia 24 września 2019 r.) – BIP Agencji: 147/2019<sup>11</sup>. Zarówno w stanowisku RP, jak i w rekomendacji Prezesa AOTMiT jako główne uzasadnienie podano brak dowodów na skuteczność Kinder genu, a także wcześniejsze negatywne stanowisko RP i rekomendację Prezesa dla śsspż o zbliżonym składzie – Renastartu. W stanowisku RP zwrócono uwagę, że koszt terapii jest o ok. 1/5 droższy od kosztu terapii śsspż Renastart<sup>12</sup>.

<sup>7</sup> Wskazany przez jednego z ekspertów wśród technologii opcjonalnych Renilon był oceniany w ramach wniosku o refundację programu lekowego „Leczenie niedożywienia pacjentów przewlekle dializowanych (ICD-10: N18), ocena dotyczyła osób dorosłych. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=1002>

<sup>8</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5251-177-2017-zlc>

<sup>9</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6556-22-2020-zlc>

<sup>10</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6734-104-2020-zlc>

<sup>11</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6160-147-2019-zlc>

<sup>12</sup> Komentarz analityka Agencji: koszty terapii oszacowane w raporcie OT.4311.13.2019 Kindergen uwzględniały dane MZ za lata 2016-2019: średni koszt preparatów, a także wyższe średnie zużycie na pacjenta preparatu Kindergen niż preparatu Renastart.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinie dwóch ekspertów klinicznych, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 5. Stanowiska ekspertów klinicznych**

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b>	<p><i>Renastart dostępny dla dzieci od 0-4 roku życia.</i></p> <p><i>Dzieci &gt; 4 roku życia – brak refundacji na import docelowy.<sup>13</sup></i></p> <p><i>Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii – ok. 50.</i></p>	<p><i>Postępowanie dietetyczne – zalecane u 100%. Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii – 100%; Wymaga najwięcej nakładów czasowych, nie uwzględnia preferencji dziecka, w stadium schyłkowym PChN wiele produktów jest zabronionych np. zawierających potas i fosfor co utrudnia przygotowanie pełnowartościowych posiłków.</i></p> <p><i>Renastart – 10% w naszym Ośrodku; 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).</i></p> <p><i>Renilon – dieta hiperkaloryczna (2 kcal/ml), o małej zawartości białka i laktozy, ze zmniejszoną ilością składników mineralnych (Na, K, Cl, P, Mg) i zwiększoną ilością przeciwutleniaczy, bezresztkowa, bezglutenowa.</i></p> <p><i>Kindergen – dieta kompletna pod względem odżywczym zawierająca białka serwatkowe, węglowodany, tłuszcze, witaminy, składniki mineralne i pierwiastki śladowe niska zawartość potasu, chloru, wapnia, fosforu i witaminy A. Formuła preparatu opracowana na podstawie zaleceń żywieniowych dla niemowląt i małych dzieci z przewlekłą chorobą nerek oraz dializowanych może być stosowana u niemowląt od urodzenia może stanowić jedyne źródło pożywienia lub może być uzupełnieniem diety.</i></p>
<b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b>	<p><i>Trudne do uzyskania wyrównanie zaburzeń elektrolitowych oraz przyrostu masy ciała.</i></p>	<p><i>Dzieci z PChN wymagają jeszcze przed rozpoczęciem dializoterapii zastosowania zmian w diecie. Fosfor zwykle musi być ograniczony, co oznacza mniej produktów mlecznych, przetworzonej żywności, żywności pakowanej i napojów gazowanych. Należy zwrócić szczególną uwagę na wędliny i sery, które mogą dodatkowo być wzbogacane fosforanami.</i></p> <p><i>Desloovere 2021<sup>14</sup></i></p> <p><i>W/w opracowanie wskazuje, że u pacjentów z PChN postępowanie dietetyczne K+ może być szczególnie trudne, ponieważ diety oparte na roślinach, które są powszechnie uważane za</i></p>

<sup>13</sup> Zgodnie z danymi z bazy LEK śsspz Renastart w latach 2018-2021 był stosowany u pacjentów w wieku 0-8 lat (szczegóły rozdz. 3.2), należy przy tym zaznaczyć, że ww. okresie Renastart sprawozdano jedynie u 3 pacjentów w wieku 4-8 lat.

<sup>14</sup> Wytyczne kliniczne opisane także w rozdz. 6 niniejszego raportu, oznaczone tam jako PRNT 2021.

Desloovere A, Renken-Terhaardt J, Tuokkola J, Shaw V, Greenbaum LA, Haffner D, Anderson C, Nelms CL, Oosterveld MJS, Paglialonga F, Polderman N, Qizalbash L, Warady BA, Shroff R, Vande Walle J. The dietary management of potassium in children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol.* 2021 Jun;36(6):1331-1346. doi: 10.1007/s00467-021-04923-1. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33730284; PMCID: PMC8084813

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
		<p>zdrowe, są często bogate w K+. Dzieci z PChN stanowią wyjątkowe wyzwanie, ponieważ dostarczanie odpowiedniej energii, białka i mikroelementów niezbędnych do wzrostu nie może być zagrożone, a specjalistyczna formuła o niskiej zawartości K+ u niektórych dzieci może być niesmaczna. Ponadto u niewielkiej grupy dzieci z PChN lub dializowanych może występować uporczywa hipokaliemia, zwykle w wyniku dziedzicznych lub nabytych zaburzeń cewek nerkowych, ale czasami także w wyniku wzmożonych schematów hemodializy. Chociaż kilka badań opisuje częstość występowania nieprawidłowych poziomów K+, a także związanych z nimi powikłań klinicznych i ich postępowania medycznego, niewiele wiadomo na temat wymagań żywieniowych i leczenia K+ u dzieci z PChN i dializowanych. Nie ma wysokiej jakości badań dotyczących postępowania dietetycznego w dyskalemiach u dzieci z PChN, które mogłyby kierować praktyką opartą na dowodach naukowych. Pediatric Renal Nutrition Taskforce (PRNT), międzynarodowy zespół specjalistów dietetyków nefrologicznych i nefrologów dziecięcych, opracował zalecenia dotyczące praktyki klinicznej (CPR) dotyczące postępowania dietetycznego w K+ u dzieci w stopniach PChN 2–5 i dializowanych (PChN 2–5D). CPR mają na celu dostarczenie informacji i pomoc w podejmowaniu decyzji w celu poprawy wyników leczenia pacjentów. Biorąc pod uwagę niską jakość dostępnych danych naukowych, CPR nie mają na celu określenia standardu opieki i mogą wymagać dostosowania do indywidualnych potrzeb pacjenta na podstawie oceny klinicznej lekarza prowadzącego i dietetyka.</p> <p><i>Rekomendacje z opracowania:</i></p> <p>Prowadzenie zapisów 24-godzinnych diety w porównaniu z 3-dniowym dziennikiem diety (półilościowym lub ważonym) lub kwestionariuszem częstotliwości posiłków jako narzędzia do oceny spożycia K+ u dzieci z PChN 2–5D.</p> <p>Zbadanie skuteczności diety śródziemnomorskiej lub roślinnej na poziom K+ w surowicy u dzieci z CKD2-5D.</p> <p>Zbadanie skuteczności różnych strategii poradnictwa dietetycznego w celu obniżenia lub zwiększenia K+ w surowicy.</p> <p>Porównanie skuteczności i tolerancji interwencji dietetycznych z nowymi substancjami wiążącymi K+ (cyklokrzemian cyrkonu lub patiromer) w kontrolowaniu K+ w surowicy oraz długoterminowe stosowanie tych substancji w celu umożliwienia kontrolowanego zwiększenia spożycia żywności zawierającej K+ o wysokiej jakości odżywczej. Skutki uboczne tych leków wymagają dokładnych badań u dzieci z CKD 2-5D.</p> <p>Kwestionariusze dla pacjentów i opiekunów do oceny wskaźników obciążenia i jakości życia dietami z ograniczeniem K+ w porównaniu z dietami o wyższym stężeniu K+ i stosowaniem środków wiążących K+.</p>
<b>Jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?</b>	<i>Możliwość nietolerancji oraz alergii na składniki preparatu.</i>	<i>Należy podkreślić, że preparat jest w postaci płynnej – musi być doliczany do bilansu płynowego dziecka z PChN. Poza tym bez innych problemów.</i>
<b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją</b>	<i>Nie widzę żadnych możliwości nadużyć.</i>	<i>Niepotrzebne stosowanie u dzieci z PChN w stadium 1, bez zaburzeń kaliemii i fosfatemii. Należy preparat ograniczyć do stosowania powyżej stadium 2 PChN oraz w przypadku hiperkaliemii niezależnie od stadium choroby oraz do stosowania u pacjentów dializowanych.</i>



Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
ocenianej technologii w ramach importu docelowego?		
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Pacjenci po 3. roku życia, w zaawansowanym 4 i 5. stadium przewlekłej choroby nerek, u których stwierdza się cechy niedożywienia białkowo-kalorycznego i/lub zaburzenia w zakresie gospodarki elektrolitowej (głównie hiperkalemia i hipofosfatemia).</i>	<i>Dzieci w stadium 3-5 PChN.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Dzieci, u których rozpoznano wcześniejsze stadia PChN, bez zaburzeń elektrolitowych i względnie dobrym stanie odżywienia.</i>	<i>Dzieci w stadium 1-2 PChN bez zaburzeń kaliemii i fosfatemii.</i>
Jaki jest średni czas stosowania śsspż Renastep we wskazaniu uwzględnionym na początku formularza?	<i>Czas stosowania powinien być uzależniony od efektu terapeutycznego w zakresie poprawy kliniczno-biochemicznej, na pewno po przeszczepie nie ma potrzeby kontynuacji.</i>	<i>Od stadium 3 PChN poprzez dializoterapię aż do momentu transplantacji nerki. Czyli zwykle 2-5 lat.</i>
Jaki jest schemat dawkowania ocenianego śsspż w praktyce klinicznej we wskazaniu uwzględnionym na początku formularza?	<i>Dawkowanie musi być indywidualne, zależne od wielkości niedoborów energetycznych i zaburzeń, głównie potasu i fosforu w surowicy krwi, a także od wartości kalorycznych i odżywczych innych przyjmowanych pokarmów. Przy wysokiej hiperkalemii można przez krótki czas stosować Renastep jako jedyny preparat.</i>	<i>W ulotkach nie jest podane dokładne dawkowanie Renastepu, jest wzmianka, że przez krótki czas może być podawany jako wyłączny preparat. Preparat Renastep nie jest przeznaczony do stosowania jako jedyne źródło pożywienia ze względu na obniżony poziom określonych składników odżywczych i należy go stosować razem z dietą doustną, przy ścisłym monitorowaniu elektrolitów. Zapotrzebowanie na składniki – białko, kalorie ustala się w przeliczeniu na masę ciała dziecka. Wobec powyższego w zależności od wieku średnio pacjenci będą przyjmować 3-8 opakowań 125 ml preparatu.</i>
Proszę o wskazanie różnic i podobieństw między śsspż Renastep a innymi podobnymi preparatami stosowanymi u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą niewydolnością nerek (Renastart, Kindergen, inne).	<i>Podaję różnice względem Renastart, gdyż dostępny jest głównie Renastart. Renastep jest prawie dwukrotnie bardziej kaloryczny i zawiera więcej białka, ma natomiast mniejszą zawartość potasu i zbliżoną zawartość fosforu.</i>	<i>Renastep to gotowa do użycia, wysokoenergetyczna, niskoobjętościowa formuła płynna, która zawiera białko, węglowodany, tłuszcze, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe oraz kwas dokozaheksaenowy (DHA) o niskim poziomie potasu, fosforu, wapnia, chlorków i witaminy A. Renastart, Kindergen są przeznaczone od wieku niemowlęcego i muszą być zmieszane z wodą. Renastep nie wymaga takiego przygotowania – jest gotowy do użycia po odkręceniu butelki, więc też łatwy w transporcie. Skład wszystkich mieszanek zapewnia dietę wysokokaloryczną, niskopotasową i niskofosforanową.</i>

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 9-11.08.2022 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://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.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 pediatrią:
  - Polskie Towarzystwo Pediatryczne, PTP (<https://ptp.edu.pl/>)
  - Polskie Towarzystwo Neonatologiczne, PTN (<http://www.neonatologia.edu.pl/>)
- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką:
  - Polskie Towarzystwo Dietetyki, PTD (<https://ptd.org.pl/>)
  - Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego 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>)
- wyszukiwarka <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>

Odnaleziono 6 publikacji zawierających wytyczne postępowania żywieniowego w przypadku przewlekłej choroby nerek (PChN). W większości wytycznych zaznaczono, że w przypadku dzieci z niewydolnością nerek należy szczególnie monitorować i ograniczać poziom fosforanów i potasu oraz zapewnić odpowiednią podaż energetyczną (zapotrzebowanie energetyczne u dzieci z PChN powinno być analogiczne jak u dzieci zdrowych). W wytycznych podkreślano również, że spożycie białka u dzieci dializowanych powinno być wyższe niż u pacjentów niedializowanych, ze względu na możliwą utratę tego składnika w wyniku dializ.

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

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

Preparat Renastep wymieniany jest jedynie przez brytyjskie wytyczne NHS 2022 z zastrzeżeniem, iż produkt ten nie powinien być stosowany jako jedyne źródło żywienia oraz bez konsultacji z pediatrycznym dietetykiem



nefrologicznym. Jako inne możliwe do zastosowania suplementy diety w analizowanej jednostce chorobowej wymieniane są preparaty Kindergen oraz Renastart (wytyczne NHS 2022 oraz BDA 2020).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej\***

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Polskie</b>	
<p><b>PTN 2019 (Polska)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą zasad żywieniowych w przewlekłej chorobie nerek.</b> Przegląd zaleceń dietetycznych dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przygotowano na podstawie opracowań <u>dla osób dorosłych</u>, natomiast w wytycznych zawarto również ogólne zalecenia bez wyszczególnienia grup wiekowych: Wskazania do interwencji żywieniowej obejmują rozpoznane niedożywienie lub stopniowe pogarszanie się wskaźników żywieniowych w czasie. Schemat postępowania zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• modyfikację diety;</li> <li>• zastosowanie suplementów diety;</li> <li>• żywienie dojelitowe lub pozajelitowe.</li> </ul> <p>W praktyce najważniejszą rolę odgrywają doustne preparaty żywieniowe (ONS, ang. oral nutritional supplements), których skuteczność w leczeniu niedożywionych chorych z niewydolnością nerek wykazały badania naukowe. Istnieją specjalistyczne preparaty przeznaczone dla osób z PChN oraz dializowanych. Te zalecane w okresie leczenia zachowawczego zawierają obniżoną ilość białka, potasu, fosforu, wapnia, sodu (np. w 100 ml znajduje się 5 g białka, 22 mg potasu, 4 mg fosforu, 3 mg wapnia i 37 mg sodu, natomiast w 100 ml standardowego preparatu zawiera się 236 mg potasu, 174 mg fosforu, 174 mg wapnia i 96 mg sodu) i w ich skład nie wchodzi witamina A. Dla osób dializowanych natomiast są przeznaczone preparaty wysokobiałkowe (np. 9 g białka w 1 opakowaniu), ale również cechujące się niską zawartością fosforu, wapnia, sodu, potasu i witaminy A. Preparaty ONS występują w postaci płynnej lub w proszku. W zależności od sytuacji klinicznej chorego można zastosować standardowe preparaty ONS, w trakcie ich przyjmowania należy jednak zwrócić uwagę na stężenia potasu, wapnia i fosforu w surowicy pacjenta. Celem modyfikacji diety i suplementacji doustnej jest osiągnięcie dobowej podaży białka &gt; 0,8 g/kg/d. w PChN stadium 3.–4. lub &gt; 1,2 g/kg/d. w przypadku PChN stadium 5D oraz podaży kalorii 30–35 kcal/kg/d. Ponadto celem jest utrzymanie stężenia albuminy &gt; 4,0 g/dl, a prealbuminy &gt; 30 m. <i>Brak informacji o sile rekomendacji oraz poziomie dowodów.</i></p>
<p><b>NHS 2022 (Wielka Brytania)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku hiperkaliemii związanej z chorobą nerek u dzieci.</b> Celem leczenia jest utrzymanie poziomu potasu w surowicy na poziomie 3,5-5,5 mmol/l u pacjentów niedializowanych. Zalecenia dietetyczne obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaplanowanie diety ubogiej w potas (zwykle odpowiada to ok. 1 mmol K+ na kg masy ciała);</li> <li>• upewnienie się, że jakiegokolwiek produkty lub suplementy mają niską zawartość potasu;</li> <li>• poinformowanie rodziny/szkoły/przedszkola o wymaganiach dietetycznych.</li> </ul> <p>Jeżeli dieta ma być stosowana &gt; 1 mies. należy rozważyć konsultacje ze specjalistycznym ośrodkiem. Ważne jest, aby dziecko otrzymywało wystarczającą ilość energii, aby zapobiec katabolizmowi (katabolizm spowoduje wzrost poziomu potasu), w związku z tym należy je zachęcać do spożywania pokarmów bogatych w węglowodany. Można podawać suplement diety: Renastart, Kindergen (0-10 lat) i <b>Renastep</b> (3-18 lat) (produkty o niskiej zawartości potasu), ale nie powinny być one stosowane jako jedyne źródło żywienia bez konsultacji z dziecięcym dietetykiem. <i>Brak informacji o sile rekomendacji oraz poziomie dowodów.</i></p>
<p><b>PRNT 2021 (Międzynarodowe)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia dzieci z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2-5 oraz dializowanych.</b> <u>Zalecenia w przypadku hiperkaliemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku niemowląt karmionych piersią należy zmniejszyć spożycie potasu, zastępując część mleka matki preparatem dla niemowląt o niskiej zawartości potasu [rekomendacja słaba, D];</li> <li>• W przypadku dzieci karmionych suplementami lub dojelitowo należy zmniejszyć spożycie potasu poprzez stopniowe łączenie standardowej mieszanki z mieszanką o niskiej zawartości potasu [rekomendacja słaba, D];</li> <li>• Codzienne stosowanie doustnego środka wiążącego potas można rozważyć, gdy hiperkaliemia nie może zostać skorygowana bez pogorszenia jakości diety lub gdy przestrzeganie diety jest słabe [rekomendacja słaba, D];</li> </ul> <p><u>Zalecenia w przypadku hipokaliemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dzieci z uporczywą hipokaliemią należy zwiększyć spożycie potasu w diecie, kierując się pokarmami o wysokiej jakości odżywczej, aby utrzymać poziom potasu w surowicy w normalnym zakresie [rekomendacja słaba, D]</li> </ul> <p><i>Każde zalecenie oceniano z rekomendacją silną, umiarkowaną lub słabą na podstawie dowodów poziomu A, B, C, D lub X: D – opinie ekspertów, opisy przypadków,</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NICE 2021</b> (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku przewlekłej choroby nerek (PChN).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie dzieci i młodzieży z przewlekłą chorobą nerek polega na podawaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagonistów receptora angiotensyny II (ARB) w zależności od poziomu wskaźnika ACR (albumina/kreatynina).</li> <li>Jeśli potrzebna jest suplementacja diety w celu utrzymania spożycia białka u dzieci i młodzieży z hiperfosfatemią, należy zastosować suplement o niższej zawartości fosforanów, biorąc pod uwagę preferencje i wymagania żywieniowe danej osoby.</li> <li>Suplementy witaminy C, kwasu foliowego lub karnityny nie powinny być stosowane w leczeniu niedokrwistości związanej z PChN.</li> <li>U dzieci i młodzieży z 4 lub 5 stopniem PChN i hiperfosfatemią można zastosować środek wiążący fosforany na bazie wapnia w celu kontrolowania poziomu fosforanów w surowicy.</li> </ul> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji oraz poziomie dowodów.</i></p>
<p><b>BDA 2020</b> (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące żywienia dietetycznego dzieci</b></p> <p>Postępowanie żywieniowe u dzieci z PChN wymaga odpowiedniej podaży energii, białka, zachowania bilansu płynów i elektrolitów, regulacji podaży wapnia i fosforanów, korekty zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej oraz odpowiednią podaż mikroelementów i żelaza. Zalecenia żywieniowe zależą od wieku, stadium PChN, wcześniejszego leczenia i oceny wymagań żywieniowych pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zapotrzebowanie energetyczne u dzieci z PChN jest takie samo jak u dzieci zdrowych.</li> <li>Podwyższony poziom mocznika w połączeniu ze zwiększonym poziomem potasu może sugerować katabolizm i potrzebę zwiększenia spożycia energii niebiałkowej.</li> <li>W przypadkach hiperkaliemii należy zmodyfikować dietę, a wszelkie stosowane suplementy diety należy wymienić na takie o niskiej zawartości potasu.</li> <li>Zagadnieniem, co do którego nie ma obecnie zgodności, jest moment rozpoczęcia dietetycznego ograniczania fosforanów. W przeszłości ograniczanie rozpoczynano, gdy poziomy fosforu we krwi był powyżej normy; Obecnie uważa się, że jest to za późno w odniesieniu do progresji PChN. 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 mają obniżoną zawartość wapnia i potasu. U starszych dzieci można wprowadzić w ograniczonej ilości mleko krowie.</li> <li>W przypadku niemowląt odżywki białkowe o niższej zawartości fosforu mogą być dodawane do standardowych odżywek dla niemowląt na bazie serwatki w połączeniu z suplementami energetycznymi.</li> <li>W przypadku niemowląt w wieku &gt; 12 miesięcy lub o masie większej niż 8 kg można rozważyć stosowanie kompletnych pod względem odżywczym suplementów diety.</li> </ul> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji oraz poziomie dowodów.</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><b>PRNT 2020</b> (Międzynarodowe) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą zaleceń odnośnie zapotrzebowania na energię i białko u dzieci z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2-5 oraz dializowanych.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sugeruje się, aby zapotrzebowanie energetyczne u dzieci z PChN ustalić na poziomie zbliżonym do zapotrzebowania u dzieci zdrowych [rekomendacja umiarkowana, B];</li> <li>Sugeruje się, by spożycie białka u dzieci dializowanych było wyższe niż u pacjentów niedializowanych, aby uwzględnić utratę białka podczas dializy [rekomendacja słaba, C];</li> <li>Sugeruje się, aby mleko matki i preparaty do początkowego żywienia niemowląt były wzbogacane, gdy wymagana jest bardziej energetyczna lub bogata w składniki odżywcze dieta [rekomendacja silna, A];</li> <li>Sugeruje się, aby dodatkowe suplementy diety były przepisywane w sposób stopniowy, by zmaksymalizować tolerancję tych preparatów [rekomendacja słaba, D];</li> <li>W miarę możliwości preferowaną drogą karmienia jest podanie doustne [rekomendacja słaba, C];</li> <li>W celu poprawy stanu odżywienia należy rozpocząć żywienie dojelitowe u dzieci, u których podanie drogą doustną jest problematyczne [rekomendacja umiarkowana, B].</li> <li>U dzieci z niedostateczną podażą w diecie składników odżywczych należy rozpocząć doustną suplementację (po wcześniejszym rozważeniu możliwości zastosowania interwencji medycznych w celu usunięcia przyczyn zmniejszonej podaży) [rekomendacja umiarkowana, B];</li> </ul> <p><i>Każde zalecenie oceniano z rekomendacją silną, umiarkowaną lub słabą na podstawie dowodów poziomu A, B, C, D lub X:</i></p> <p><i>A – dobrze zaprojektowane i przeprowadzone metaanalizy na odpowiedniej populacji;</i></p> <p><i>B – dowody z badań eksperymentalnych lub z wielu badań obserwacyjnych z małymi ograniczeniami;</i></p> <p><i>C – dowody z pojedynczych badań obserwacyjnych lub wielu badań z poważnymi ograniczeniami;</i></p> <p><i>D – opinie ekspertów, opisy przypadków,</i></p>

BDA – British Dietetic Association; PChN – przewlekła niewydolność nerek (ang. chronic kidney disease), KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; NHS – National Health Service, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, PRNT – Pediatric Renal Nutrition Taskforce, PTN – Polskie Towarzystwo Nefrologiczne

## 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 10.08.2022 r. z użyciem słowa kluczowego Renastep odnaleziono 2 rekomendacje instytucji australijskiej PBAC z 2019 oraz z 2020 roku, w których opisano pozytywne rekomendacje dotyczące refundacji śsspż Renastep w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek u dzieci.

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

Szczegóły rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Rekomendacje refundacyjne dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Renastep**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
PBAC 2020	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dla refundacji produktu Renastep jako środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego w postępowaniu dietetycznym u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w wieku od 3 do 18 lat.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W rekomendacji z 2019 r. PBAC zauważył, że wnioskowane wskazanie do stosowania preparatu Renastep dotyczy dzieci w wieku od 3 do 18 lat, podczas gdy produkt porównawczy Renastart jest wskazany dla niemowląt i małych dzieci. PBAC uznał wówczas, że populacja dla Renastep powinna być zgodna z populacją wnioskowaną Renastart.</p> <p>W ponownym zgłoszeniu wnioskodawca powtórzył swoją wcześniejszą prośbę o umieszczenie Renastepu na liście produktów refundowanych w populacji dzieci w wieku od 3 do 18 lat. Przy ponownym rozpatrywaniu wniosku wzięto pod uwagę zdanie Grupy Roboczej ds. Produktów Odżywczych (NPWP), która nie zgodziła się z zaleceniem PBAC, iż populacja dla Renastep powinna być zgodna z populacją Renastart. NPWP uznał, że populacją wnioskowaną dla Renastep powinny stanowić dzieci w wieku 3 lat i starsze.</p> <p>NPWP zauważył również, że wnioskodawca nie zgodził się z zaleceniem PBAC w listopadzie 2019 r., aby Renastep porównano metodą minimalizacji kosztów do najtańszej formuły białkowej obecnej na liście PBS we wskazaniu przewlekłej choroby nerek. NPWP podtrzymał swoje wcześniejsze stanowisko, że Renastart jest odpowiednim komparatorem dla produktu Renastep, a także odnotował, że nie widzi powodu dla wyższej ceny wnioskowanego produktu, ponieważ nie ma mocnych dowodów na jego korzyść terapeutyczną u starszych dzieci.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
PBAC 2019	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dla refundacji produktu Renastep jako środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego w postępowaniu dietetycznym u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) <b>pod warunkiem</b> dostosowania proponowanego wskazania do wskazania leku porównawczego, czyli produktu Renastart.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>PBAC przyznał, że produkt Renastep może stanowić alternatywę dla pacjentów w wieku 10-18 lat z przewlekłą niewydolnością nerek, ponieważ obecnie są oni leczeni indywidualnie w warunkach szpitalnych preparatami białkowymi wskazanymi dla dorosłych pacjentów.</p> <p>Akceptowalną efektywność kosztową wykazano za pomocą analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z produktem Renastart (w rekomendacji wskazano, że produkt Kindergen jest również odpowiednim komparatorem, aczkolwiek zgodzono się z wnioskodawcą, że Renastep w mniejszym stopniu zastąpi ten produkt, ponieważ Kindergen nie zawiera kwasu DHA ani kwasu arachidonowego. Dodatkowo zarówno Renastep, jak i Renastart są przeznaczone wyłącznie dla populacji pediatrycznej oraz zawierają podobne ilości wapnia, chlorków, potasu, fosforu i witaminy A).</p> <p>Autorzy rekomendacji odnotowali, że choć całkowita liczba kalorii w proponowanym opakowaniu produktu Renastep (24x125 ml, 48 000 kcal) jest zgodna z opakowaniem zbiorczym dla Renastart (6x400g, 47 424 kcal), populacja pacjentów dla Renastep (od 3 do 18 lat) jest szersza niż dla Renastart (0- 10 lat), a niektórzy starsi pacjenci mogą wymagać większego spożycia białka i energii. PBAC uznał, że właściwe byłoby zaktualizowanie proponowanego wskazania w celu dostosowania do wskazania głównego leku porównawczego, czyli produktu Renastart.</p>

PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, NPWP – Grupa Robocza ds. Produktów Odżywczych, PBS – Australijski rządowy program refundacji leków (Pharmaceutical Benefits Scheme)

## 8. Alternatywne technologie medyczne

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia w 2021 roku dla przedmiotowego wskazania nie wydano żadnej zgody na sprowadzenie w ramach importu docelowego preparatu Renastep.

W zleceniu jako „inne produkty lecznicze lub śsspż sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu” wymieniono śsspż Renastart. Został on również wskazany jako technologia opcjonalna przez ekspertów klinicznych – Prof. Zwolińską i Prof. Szczepańską. Dodatkowo Prof. Szczepańska jako technologie opcjonalne wskazała postępowanie dietetyczne, a także śsspż Kindergen i Renilon. Należy jednak zwrócić uwagę, że o ile dane NFZ pochodzące z bazy LEK potwierdzają refundację u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek śsspż Renastart i Kindergen, to śsspż Renilon nie był sprawozdawany.

W opiniach eksperckich zawartych w raporcie OT.4311.13.2019 Kindergen jako technologie opcjonalne wskazano również stosowanie „wiązaczy” fosforanów w przewodzie pokarmowym w postaci tabletek lub „wiązaczy niewapniowych” np. chlorowodoru sewelameru, żywic jonowymiennych (Resonium). Należy jednak zwrócić uwagę, że środki te mają węższe spektrum działania niż wymienione wyżej śsspż, których skład pozwala zarówno na dostarczenie pacjentom odpowiedniej liczby kalorii i białka, jak i na obniżenie fosforanów i potasu w diecie. Ponadto w aktualnych stanowiskach eksperckich Prof. Zwolińskiej i Prof. Szczepańskiej, dotyczących śsspż Renastep, nie zostały one wskazane jako technologie opcjonalne.

Biorąc pod uwagę, że spośród wymienionych technologii alternatywnych tylko preparaty Kindergen i Renastart mają skład i wskazanie zbliżone do preparatu Renastep, a także były sprowadzane w ramach importu docelowego dla zbliżonej populacji, uznano je za najbardziej odpowiednie komparatory.

**Tabela 8. Informacje dotyczące wskazanych komparatorów (Renastart i Kindergen)**

Nazwa śsspż	Renastart	Kindergen
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Vitaflo (Nestlé S.A.)	SHS Nutricia
<b>Postać i droga podania</b>	Proszek do przygotowania roztworu do podawania dojelitowego	Proszek, podanie doustne lub dojelitowe
<b>Opakowanie</b>	Puszka 400 g zawierająca miarkę	Puszka 400 g
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Renastart (100 g) = 496 kcal, 7,5 g białka, 62,5 g węglowodany (6,5 g cukry), tłuszcze 24 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).	Kindergen (100 g) = 498 kcal, 7,5 g białka, 57,6 g węglowodany (8,0 g cukry), tłuszcze 25,9 g,
<b>Wskazania</b>	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].	Kindergen jest produktem przeznaczonym do stosowania jako wyłączone źródło żywienia lub jako dodatek do diety niemowląt i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek, u których konieczne jest zastosowanie nocnej dializy otrzewnowej (ang. peritoneal rapid overnight dialysis, PROD) lub ciągłej cyklicznej dializy otrzewnowej (ang. continuous cycling peritoneal dialysis, CCPD). W celu zminimalizowania ryzyka chorób kości, preparat zawiera obniżony poziom fosforanów, a poziom wapnia dostosowano w ten sposób, aby osiągnąć proporcje względem fosforu: 1,2:1. Inne modyfikacje obejmują lekko podwyższoną zawartość sodu i podwyższoną zawartość kalorii pochodzących z tłuszczów. Może być stosowany od narodzin.
<b>Dawkowanie</b>	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.	Dawkowanie powinno być ustalone wyłącznie przez lekarza lub dietetyka i jest zależne od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.

Nazwa śsspż	Renastart	Kindergen
<b>Środki ostrożności</b>	Może być stosowany wyłącznie u dzieci z potwierdzoną niewydolnością nerek pod ścisłym nadzorem medycznym. Odpowiedni dla pacjentów od urodzenia do 10. roku życia [wg ulotki na rynek brytyjski <sup>15</sup> ] oraz od 1. roku życia [wg ulotki na rynek USA <sup>16</sup> ]. 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.	Stosować wyłącznie pod nadzorem medycznym.

Źródła: <https://www.nestlehealthscience.com/sites/default/files/2020-05/Renastart%20Datacard.pdf>;  
<https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/kindergeren.html>;

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie składu śsspż Renastep, Kindergeren i Renastart.

**Tabela 9. Skład śsspż Renastep, Renastart i Kindergeren**

Zawartość w 100 ml	Renastep Vitaflo	Renastart Vitaflo*	SHS Nutricia Kindergeren
<b>Kalorie [kcal]</b>	200	100	100
<b>Białko [g]</b>	4,0	1,5	1,5
<b>Węglowodany [g], w tym:</b>	21	12,6	11,6
cukry [g]	3,4	1,3	1,6
<b>Tłuszcze [g], w tym:</b>	11	4,8	5,2
nasycone [g]	1,7	1,2	1,8
jednonienasycone [g]	7,8	2,5	2,5
wielonienasycone [g]	11	0,9	0,85
<b>Kwas linolowy [mg]</b>	1000	746	-
<b>Kwas α-linolenowy [mg]</b>	150	60	-
<b>Kwas dokozaheksaenowy (DHA) [mg]</b>	40	23	-
<b>L-karnityna [mg]</b>	4,0	4,2	2
<b>Minerały</b>			
<b>Potas [mg]</b>	35	22	23,9
<b>Fosfor [mg]</b>	30	19	23
<b>Wapń [mg]</b>	47	24	46
<b>Sód [mg]</b>	84	48	46,1
<b>Chlor [mg]</b>	60	18	16,9
<b>Magnez [mg]</b>	15	8,1	10,9
<b>Żelazo [mg]</b>	2,0	1,0	1,5
<b>Miedź [mg]</b>	0,16	0,08	0,075
<b>Cynk [mg]</b>	1,6	0,89	0,83
<b>Mangan [mg]</b>	0,20	0,02	0,01
<b>Jodyna [ug]</b>	22	19	19
<b>Molibden [ug]</b>	8,8	1,6	2,41
<b>Selen [ug]</b>	6,3	3,8	2,6
<b>Chrom [ug]</b>	3,1	1,9	1,19

<sup>15</sup> <https://www.nestlehealthscience.com/sites/default/files/2020-05/Renastart%20Datacard.pdf>

<sup>16</sup> [https://www.vitaflousa.com/sites/g/files/lpfasi266/files/2020-06/Renastart\\_datasheet\\_FINAL.pdf](https://www.vitaflousa.com/sites/g/files/lpfasi266/files/2020-06/Renastart_datasheet_FINAL.pdf)



Zawartość w 100 ml	Renastep Vitaflo	Renastart Vitaflo*	SHS Nutricia Kindergen
<b>Witaminy</b>			
<b>Witamina A [ug]</b>	39	26	25,8
<b>Witamina D [ug]</b>	1,6	2,4	2,4
<b>Witamina E [mg]</b>	3,6	1,1	1,81
<b>Witamina C [mg]</b>	8,0	15	13,3
<b>Witamina K [ug]</b>	8,8	6,0	6,7
<b>Tiamina [mg]</b>	0,15	0,07	0,15
<b>Ryboflawina [mg]</b>	0,2	0,1	0,2
<b>Niacyna [mg]</b>	1,5	0,83	0,91
<b>Witamina B6 [mg]</b>	0,21	0,1	0,11
<b>Kwas foliowy [ug]</b>	25	16	16,8
<b>Witamina B12 [ug]</b>	0,40	0,2	0,2
<b>Kwas pantotenowy [mg]</b>	0,60	0,5	0,8
<b>Biotyna [ug]</b>	4,0	4,4	3,8
<b>Cholina [mg]</b>	40	32,3	31,3

\* na 100 ml przy 20% roztworze produktu Renastart

Źródła: <https://www.nestlehealthscience.com/sites/default/files/2020-05/Renastart%20Datacard.pdf>;

<https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/kindergen.html>;

Produkt Renastep (Nestlé S.A) oraz alternatywnie stosowane technologie: Renastart (Nestlé S.A) i Kindergen (Nutricia), to wysokoenergetyczne preparaty wskazane do stosowania w postępowaniu dietetycznym w chorobach nerek w populacji pediatrycznej. Renastep w odróżnieniu od pozostałych produktów, które dostępne są w postaci proszku do przygotowania roztworu do podawania dojelitowego (Renastart) oraz proszku do przygotowania roztworu do podawania doustnego lub dojelitowego (Kindergen), jest gotowym do użycia, roztworem, który może być podawany doustnie lub przez zgłębnik, wskazanym do stosowania u dzieci z chorobami nerek w wieku  $\geq 3$  lat. Nie może być stosowany u młodszych pacjentów. Alternatywne technologie są dedykowane dla młodszych pacjentów: produkt Renastart jest wskazany u dzieci z niewydolnością nerek od narodzin do 10. roku życia, natomiast zastosowanie produktu Kindergen jest ograniczone do stosowania jako wyłączne źródło pożywienia lub jako dodatek do diety niemowląt i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek, u których konieczne jest zastosowanie nocnej dializy otrzewnowej lub ciągłej cyklicznej dializy otrzewnowej i może być stosowany od urodzenia.

Analiza składu preparatu Renastep w porównaniu z preparatami Renastart i Kindergen pozwala zauważyć, że jest to produkt o dwukrotnie wyższej kaloryczności (Renastep 200 kcal, Renastart 100 kcal, Kindergen 100 kcal/100 ml), dostarczający większej ilości białka, węglowodanów oraz tłuszczu w 100 ml produktu. Jest także bogatszy w kwas linolowy (1000 mg/100 ml), kwas  $\alpha$ -linolenowy (150 mg/100 ml) oraz kwasy DHA (40 mg/100 ml) w porównaniu z produktem Renastart (odpowiednio: 746 mg, 60 mg, 23 mg/100 ml), podczas gdy mieszanka firmy Nutricia nie zawiera w swoim składzie tych komponentów. Stężenie L-karnityny w produkcie Renastep jest porównywalne z preparatem Renastart i dwukrotnie wyższe niż w mieszance Kindergen.

Wnioskowana technologia, zgodnie ze swoim zastosowaniem, jest produktem o obniżonej zawartości potasu, fosforu, wapnia, chlorków oraz witaminy A. Porównanie zawartości składników mineralnych analizowanych produktów wskazuje, iż Renastep dostarcza w 100 ml produktu więcej potasu, fosforu, chloru i innych składników mineralnych niż pozostałe analizowane technologie<sup>17</sup> (natomiast w przeliczeniu na 100 kcal zawartość potasu w produkcie Renastep jest niższa). Ilość dostarczanego wapnia jest porównywalna z produktem Kindergen i blisko dwukrotnie wyższa niż w produkcie Renastart. Producent mieszanki Kindergen w ulotce produktu informuje, iż w celu zminimalizowania ryzyka chorób kości preparat, zawiera obniżony poziom fosforanów, a poziom wapnia dostosowano w ten sposób, aby osiągnąć proporcje względem fosforu: 1,2:1, Preparat

<sup>17</sup> Prawdopodobnie wynika to z faktu, iż jest to produkt przeznaczony do stosowania u dzieci od 3 roku życia (Renastep i Kindergen mogą być stosowane u młodszych dzieci), co wiąże się również z większą masą ciała pacjenta, zwiększonym zapotrzebowaniem energetycznym oraz zwiększonym zapotrzebowaniem na minerały i witaminy. Ilość potasu niezbędna do prawidłowego funkcjonowania organizmu zależy od wieku, płci i stanu fizjologicznego pacjenta. U dzieci i młodzieży zapotrzebowanie na potas określa się na podstawie zapotrzebowania osób dorosłych, uwzględniając jednak ich mniejsze zapotrzebowanie energetyczne. Zapotrzebowanie to wynosi u: niemowląt 0-6 mż.: 400 mg/d, 6m.ż.-1 r.ż.: 700 mg/d, dzieci 1-3 r.ż.: 2400 mg/d, 4-6 r.ż.: 3100 mg/d, 7-9 r.ż.: 3700 mg/d, 10-12 r.ż.: 4100 mg/d, dzieci powyżej 13 r.ż. i dorosłych: 4700 mg/d. Źródło: <https://www.gov.pl/attachment/c9b1d0eb-a8ae-45eb-8f2e-b66566ab882c> [data dostępu 17.08.2022 r.]

Renastart podobnie jak preparat Renastep charakteryzuje się obniżoną zawartością wapnia, chlorku potasu, fosforu i witaminy A. Wnioskowana technologia zawiera wyższe stężenia witamin A, E, K, B6, B12, niacyny, kwasu foliowego oraz choliny i jednocześnie niższe niż w pozostałych analizowanych preparatach ilości witamin D i C na 100 ml produktu. Poziomy tiaminy i ryboflawiny są takie same jak w produkcie Kindergen i wyższe niż w preparacie Renastep.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie cen śspż Renastep, Kindergen i Renastart dostępnych w różnych krajach.

**Tabela 10. Ceny preparatów Kindergen i Renastart (data dostępu 10.08.2022 r.)**

Kraj	Renastep	SHS Nutricia Kindergen	Renastart Vitaflo
<b>Wielka Brytania</b>	bd.	43,99 £ za 400 g (ok. 252 zł*) Źródło: <a href="https://www.chemist.net/kindergen-400g-pd-14203">https://www.chemist.net/kindergen-400g-pd-14203</a> (dostęp: 22.08.2022 r.)	50,95 £ za 400 g (ok. 285 zł*) Źródło: <a href="https://www.chemist.net/renastart-400g-pd-17830">https://www.chemist.net/renastart-400g-pd-17830</a> (dostęp: 22.08.2022 r.)
<b>Finlandia</b>	bd.	95,32 € za 400 g (ok. 453 zł*) Źródło: <a href="https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication">https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication</a> (dostęp: 22.08.2022 r.)	78,73 € za 400 g (ok. 374 zł*) Źródło: <a href="https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication">https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication</a> (dostęp: 22.08.2022 r.)
<b>Niemcy</b>	144,78 € za 24x125 ml (ok. 688 zł* za opak. zbiorcze 24x125 ml, 28,65 zł* za butelkę 125 ml) Źródło: <a href="https://www.medpex.de/renastep-fluessigkeit-zum-einnehmen-p15401845">https://www.medpex.de/renastep-fluessigkeit-zum-einnehmen-p15401845</a> (dostęp: 22.08.2022 r.)	bd.	244,99 € za 6x400 g (ok. 1 164 zł* za opak. zbiorcze, ok. 194 zł* za 1 opak. 400g) Źródło: <a href="https://www.medpex.de/renastart-pulver-p14404882">https://www.medpex.de/renastart-pulver-p14404882</a> (dostęp: 22.08.2022 r.)

\* wg średniego kursu NBP z dn. 22.08.2022 wynoszącego dla funta: 5,6022 zł, dla euro: 4,7493 zł (Źródło: <https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a161z220822>, dostęp: 22.08.2022 r.)



## 9. Wskazanie dowodów naukowych

### 9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 11.08.2022 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek	-
<b>Interwencja</b>	Renastep	-
<b>Komparator</b>	Renastart, Kindergen, a w przypadku braku takich badań – dowolny komparator	-
<b>Punkty końcowe</b>	Nie określano	-
<b>Typ badań</b>	Przeglądy systematyczne, meta-analizy, rekomendacje, badania RCT, badania nRCT, badania obserwacyjne, opisy przypadków	-
<b>Inne</b>	- Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim - Badania przeprowadzone u ludzi.	- Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

#### Oceniana interwencja – Renastep

W wyniku wykonanego przeglądu nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Renastep. Z tego względu przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie niesystematyczne przy pomocy wyszukiwarek <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>.

Odnaleziono trzy opisy przypadków zamieszczone na stronie producenta<sup>18</sup>:

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

Ponadto odnaleziono informację o badaniu NCT03602937 „Evaluation of Renastep (Renastep)” – otwartym badaniu bez grupy kontrolnej, obejmującym dzieci i młodzież w wieku 3-18 lat – planowana liczba pacjentów N=15, planowany okres obserwacji 28 dni (wyniki badania nie są dostępne)<sup>19</sup>.

<sup>18</sup> <https://www.vitaflo-via.com/>

<sup>19</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03602937?term=Renastep&draw=2&rank=1>

### Komparator – Renastart

Ze względu na nieodnalezienie w wyniku wykonanego przeglądu badań porównujących ocenianą interwencję z wybranym komparatorem, przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie niesystematyczne przy pomocy wyszukiwarek <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>.

Poza uwzględnionymi w raporcie nr OT.4311.7.2017 „Renastart we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18.0)”:

- badaniem retrospektywnym Desloovere 2014 dostępnym w postaci plakatu konferencyjnego, obejmującym 18 dzieci w wieku 0-3,5 lat (średnia 0,6 lat) z hiperkaliemią związaną z zaburzeniami nerek przyjmujących Renasart,
- informacjami o badaniu NA-REN-072013-03 (NCT02825784) „A Multicenter Study to Evaluate the Nutritional Suitability of Renastart (Renastart)” – wielośrodkowym otwartym badaniu bez grupy kontrolnej, obejmującym dzieci <10 r.ż. – planowana liczba pacjentów N=15 (wyniki badania nie są dostępne)<sup>20</sup>,

oraz uwzględnioną w raporcie OT.4311.19.2019 „Kindergen we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek”:

- publikacją konferencyjną Keung 2017 zaprezentowaną na Thirty-Seventh Annual Dialysis Conference Long Beach, California, March 2017 (publikacja pełnotekstowa) przedstawiającą opis przypadku zastosowania preparatu Renastart u 31-tygodniowego niemowlęcia z niewydolnością nerek poddawanego dializie otrzewnowej (publikacja dotycząca dziecka w wieku, w którym nie może być zastosowana oceniana interwencja, tj. Renastep i z tego względu pominięta w niniejszym opracowaniu);

odnaleziono sześć opisów przypadków zamieszczonych na stronie producenta<sup>21</sup>, z czego dwa dotyczyły dzieci w wieku od 3 lat (czyli w wieku, w którym może być również zastosowana oceniana interwencja – Renastep):

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

### Komparator – Kindergen

W wyniku wykonanego przeglądu nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Kindergen. W związku z tym przytoczono za raportem OT.4311.19.2019 Kindergen przedstawione tam w ramach dodatkowych informacji publikacje, w których zawarto informację o stosowaniu u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek preparatu Kindergen, jednak celem tych badań nie była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (Adamczyk 2012, Don 2010, Ledermann 2000, Coleman 1998, Reed 1998).

## 9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego

#### Oceniana interwencja – Renastep

##### Renastep Case Study 2021a

Opis przypadku zastosowania preparatu Renastep u 5-letniej dziewczynki ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) poddawanej dializie otrzewnowej. Zebrany wywiad wykazał: guz Wilmsa, obustronną nefrektomię, nadciśnienie oraz zaparcia. Dziecko było dotychczas leczone węglanem wapnia, laktulozą, senesem i pikosiarczanem sodu (leczenie zaparć). Przed włączeniem preparatu Renastep dziecko karmione było trzema różnymi suplementami zapewniającymi łącznie: 594 kcal, 8,4 g białka, 8,3 mmol potasu, 5,7 mmol fosforanu i 240 ml wody. Poziom fosforanów (2,4 mmol/l) i mocznika (14,4 mmol/l) utrzymywał się powyżej normy. Dotychczasową dietę zastąpiono produktem Renastep (3 butelki dziennie), zapewniając: 750 kcal, 15 g białka, 3,3 mmol potasu, 4,2 mmol fosforanu i 240 ml wody. W okresie obserwacji wynoszącym około 15 miesięcy zaobserwowano unormowanie się poziomu fosforanów we krwi oraz wzrost masy ciała dziecka o 2,8 kg. Dziecko znajdujące się pierwotnie poniżej 0,4 centyla, znalazło się w 1 centylu w zakresie masy ciała. Po wprowadzeniu produktu Renastep poziom potasu (4,8 mmol/l) nie uległ zmianie i mieścił się w górnej granicy normy (3,5- 5,0

<sup>20</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02825784>

<sup>21</sup> <https://www.vitaflo-via.com/>

mmol/l). Stężenie albumin uległo zmianie z poziomu 39 g/l na 38 g/l, nadal mieszcząc się nieco poniżej przyjętej normy tj. 40- 52 g/l. Przed zmianą diety stężenie mocznika u pacjentki (14,4 mmol/l) znacznie przewyższało założone normy (1,7- 8,3 mmol/l), jednak po zmianie żywienia, zaobserwowano dalszy wzrost stężenia mocznika we krwi (19,1 mmol/l). Stężenie fosforanów przed modyfikacją diety wykroczało poza przyjęte normy (2,4 mmol/l przy zakładanym zakresie od 0,8 do 1,9 mmol/l), natomiast po zastosowaniu produktu Renastep uległo obniżeniu do poziomu 1,4 mmol/mol, powracając do prawidłowego przedziału wartości.

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

### Renastep Case Study 2021b

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

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

### Renastep Case Study 2021c

Opis przypadku przedstawia zastosowanie produktu Renastep u 4-letniego dziecka z przewlekłą niewydolnością nerek (stadium IV) z cytopatią mitochondrialną. W 1. miesiącu życia u dziecka zdiagnozowano osłabiony wzrost, niską masę mięśniową, trudności w karmieniu, kwasicę metaboliczną, podwyższony poziom kreatyniny w surowicy i zaburzenia elektrolitowe: hiperkaliemia, hiponatremia. Rozważano leczenie nerkozastępcze i przeszczep nerki. Karmienie nosowo-żołądkowe włączono od 3. miesiąca życia. Dziecko dotychczas było żywione za pomocą przezskórnej endoskopowej gastrostomii (PEG), założonej w wieku 2 lat. Badania biochemiczne wykazały podwyższone wartości mocznika, kreatyniny i wapnia.

Wprowadzono modyfikację diety poprzez zastosowanie doustnego preparatu Renastep o obniżonej zawartości potasu (2 x 125 ml butelki dziennie, (2 kcal/ml) dostarczające 500 kcal, 10 g białka, 2,2 mmol potasu, 88 mg fosforanu). Zaprzestano karmienia przez gastrostomię i zaobserwowano poprawę apetytu u pacjenta. Produkt był chętnie spożywany przez dziecko i nie wywoływał objawów żołądkowo-jelitowych. Badania biochemiczne

wykazały utrzymujący się podwyższony poziom mocznika i kreatyniny oraz podwyższone wartości fosforanów i parathormonu (PTH).

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

### Komparator – Renastart

#### **Desloovere 2014** (wg raportu OT.4311.7.2017)

Cel badania: raportowanie doświadczenia z podawania nowej mieszanki w hiperkaliemii i uniknięcie lub redukcja stosowanych leków. 18 pacjentów z hiperkaliemią (>4,8 mmol K/l) z powodu choroby nerek (z Belgii) otrzymywało Renastart (Vitaflo). Średnia wieku: 0,6 lat (zakres: 0-3,5 lat).

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

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

#### **Renastart Case Study 2021a**

Opis przypadku przedstawiający zastosowanie produktu Renastart u 6-letniego dziecka z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5.

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

Zdaniem autora publikacji Renastart można stosować w połączeniu z wysokoenergetycznymi produktami dietetycznymi (2,4 kcal/ml) w celu zapewnienia prawidłowego spożycia białka i kontroli poziomu potasu i fosforanów w surowicy. W przypadku końcowego stadium niewydolności nerek u dzieci osiągnięcie pożądanego przyrostu masy ciała jest utrudnione. Bardziej realnym celem terapeutycznym jest utrzymanie odpowiedniego stanu odżywienia i optymalizacja parametrów biochemicznych. W opisywanym przypadku dziecko zaczęło skutecznie przybierać na wadze i rosnąć w wieku 7 lat – po odbytych przeszczepieniu nerki.

#### **Renastart Case Study 2021b**

Opis przypadku przedstawiający zastosowania produktu Renastart u dziecka w wieku 8 lat i 10 miesięcy z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 spowodowaną obustronną dysplazją nerek.

Leczenie dietetyczne zastosowano w celu kontroli poziomu potasu i fosforanów, zamiast środków medycznych (wiązaczy potasu i wiązaczy fosforu), które powodowały zaparcia u dziecka. Renastart (105 g / 1 l wody) podawano dojelitowo za pomocą rurki gastrostomijnej. Po 8 tygodniach stosowania Renastartu zaobserwowano powrót stężenia potasu we krwi do wartości prawidłowych – z 5 do 3,8 (norma 6-4,8 mmol/l), a także obniżenie



poziomu fosforanów i mocznika, odpowiednio z 1,38 do 1,25 mmol/l (norma 1-2 mmol/l), z 57 do 45 mg/dl (norma 12-42 mg/dl).

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

### Komparator – Kindergen

Nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo. Dostępne są jedynie publikacje, w których zawarto informację o stosowaniu u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek preparatu Kindergen, jednak nie wyodrębniono wyników dla pacjentów stosujących Kindergen ani nie odniesiono się do skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania (Adamczyk 2012, Don 2010, Ledermann 2000, Coleman 1998, Reed 1998). Szczegółowe informacje przedstawiono w raporcie OT.4311.19.2019 Kindergen.

### 9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak

### 9.3. Ograniczenia badań i analizy

Głównym ograniczeniem analizy są bardzo ograniczone dowody naukowe potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Renastep. W ramach wyszukiwania odnaleziono trzy opisy przypadków zamieszczone na stronie producenta (brak nazwisk autorów), opisujące zastosowanie produktu Renastep: u 5-letniego dziecka ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanego dializie otrzewnowej, 3-letniego dziecka z nefrogenną moczówką prostą i 4-letniego dziecka z przewlekłą niewydolnością nerek. Obserwacje pacjentów wykazały, że Renastep ze względu na niską zawartość potasu jest korzystny w populacji pediatrycznej z przewlekłymi schorzeniami nerek, umożliwia bowiem dostarczenie dodatkowych kalorii w diecie, bez negatywnego wpływu na poziom potasu i fosforanów we krwi.

Ponadto w wyniku wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono informacje o otwartym badaniu bez grupy kontrolnej (NCT03602937), obejmującym dzieci i młodzież w wieku 3-18 lat, którego celem była ocena występowania objawów żołądkowo-jelitowych, przestrzegania zalecanych dawek oraz walorów smakowych preparatu po zastosowaniu produktu Renastep. Należy jednak podkreślić, że wyniki badania nie zostały opublikowane, a zakładana liczebność próby jest bardzo niska (15 pacjentów).

Dowody dotyczące jednego z komparatorów, śsspż Renastart, są również ograniczone, ale nieco obszerniejsze. Oprócz opisów przypadków Keung 2017, Renastart Case Study 2021a i Renastart Case Study 2021b oraz informacji o wielośrodkowym otwartym badaniu bez grupy kontrolnej NA-REN-072013-03 (NCT02825784), którego wyniki nie są jednak dostępne, obejmują również wyniki badania retrospektywnego Desloovere 2014, dostępne w postaci plakatu konferencyjnego. W badaniu zastosowanie produktu Renastart spowodowało normalizację poziomu potasu (3,6-4,8 mmol K+/l) u każdego niemowlęcia lub dziecka. Należy jednak zwrócić uwagę, że obejmowało ono głównie populację młodszych dzieci (w wieku 0-3,5 lat, średnia 0,6 lat), niż ta, dla której przeznaczona jest oceniana interwencja – Renastep (dla dzieci w wieku od 3 lat).

W przypadku drugiego komparatora – śsspż Kindergen, nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo. Dostępne są jedynie publikacje, w których zawarto informację o stosowaniu u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek preparatu Kindergen, jednak nie wyodrębniono wyników dla pacjentów stosujących Kindergen ani nie odniesiono się do skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania (Adamczyk 2012, Don 2010, Ledermann 2000, Coleman 1998, Reed 1998).

Podsumowując, dostępne dowody są klasyfikowane na niskich poziomach w hierarchii dowodów naukowych – na podstawie wytycznych HTA Agencji z 2016 r, zatem wnioskowanie na ich podstawie o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania śsspż Renastep i komparatorów obarczone jest niepewnością.

## 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 (pismo znak PLD.45341.852.2022.1.KB z dnia 1.08.2022 r.) w 2021 r. śsspż Renastep nie był sprowadzany w ramach importu docelowego (w piśmie nie podano informacji na temat wcześniejszych lat). W latach 2013-2021 oceniany preparat nie został sprawozdany w bazie LEK.

Według danych NFZ pochodzących z bazy LEK w latach 2018-2021 technologie alternatywne śsspż Renastart i Kindergen zrefundowano<sup>22</sup> łącznie u 36 osób (indywidualne numery PESEL) w wieku < 18 lat, z czego w wieku 3-17 lat było 16 osób. Liczebność pacjentów w poszczególnych latach wyniosła kolejno 15, 12, 21 oraz 16 osób (szczegóły: rozdz. 3.2). Roczne koszty z perspektywy NFZ wyniosły od 66 tys. do 168 tys. dla preparatu Renastart, natomiast koszty refundacji preparatu Kindergen wyniosły od 37 tys. do 84 tys. zł. w zależności od roku.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Wydatki z perspektywy NFZ u pacjentów w wieku < 18 lat wg bazy LEK\***

Parametr	Śsspż	2018	2019	2020	2021	2018-2021
Koszt z perspektywy NFZ – Refundacja [PLN]	Renastart 400 g	108 236	66 186	177 395	167 757	519 574
	Kindergen 400 g	66 928	70 607	84 296	37 741	259 572
Liczba opakowań	Renastart 400 g	457	271	727	695	2 150
	Kindergen 400 g	351	362	440	209	1 362
Średni koszt za opakowanie [PLN]	Renastart 400 g	236,84	244,23	244,01	241,38	241,66
	Kindergen 400 g	190,68	195,05	191,58	180,58	190,58
Średni koszt na pacjenta [PLN]	Renastart 400 g	12 026	13 237	12 671	13 980	18 556
	Kindergen 400 g	9 561	10 087	12 042	9 435	25 957

\* Śsspż Renastep (kod EAN: 5060385941300 [źródło: <https://www.ean-search.org/?q=renastep>, dostęp: 22.08.2022 r.]) oraz śsspż Renilon nie zostały sprawozdane w bazie LEK

Należy zaznaczyć, że odnotowano pewne rozbieżności w zakresie danych za okres 2016-2019 przekazanych przez MZ dot. kwot oraz liczby opakowań śsspż Kindergen oraz Renastart wykorzystanych w raporcie nr OT.4311.19.2019. Zaistniałe rozbieżności mogą wynikać z różnic w zakresie definicji kosztów czy okresu sprawozdawczości, ponadto w danych przekazanych przez MZ nie wskazano czy wszystkie sprowadzone opakowania zostały zrefundowane.

W niniejszym raporcie zdecydowano o przedstawieniu danych z bazy LEK z uwagi na to, że są to najbardziej aktualne dostępne dane oraz fakt, że z bazy można wyciągnąć szereg informacji, w tym: wiek pacjenta, koszty płatnika czy koszt jaki ponosi pacjent.

<sup>22</sup> Wymienione śsspż zostały zaklasyfikowane w bazie jako „Spoza Obwieszczenia/ Recepturowe”.

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

Ze względu na to, że oceniany śsspż stosowany jest jako uzupełnienie diety u dzieci i młodzieży w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, ponadto czas stosowania jest indywidualny w zależności od stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia dietetycznego, przy czym brak jest ww. danych w polskiej populacji pacjentów pediatrycznych, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu rocznej terapii.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów śsspż Renastep i komparatorów – śsspż Renastart i Kindergen. Ze względu na brak danych dotyczących zużycia produktu Renastep u polskich pacjentów pediatrycznych, zdecydowano się pokazać zestawienie kosztów za opakowania poszczególnych wymienionych wyżej śsspż oraz za taką ilość preparatu, która dostarcza liczbę kcal odpowiadającą liczbie kcal zawartej w 1 butelce 125 ml Renastep (250 kcal).

Zgodnie z danymi pochodzącymi z bazy LEK średni koszt 1 opakowania preparatu Renastart sprowadzonego w latach 2018-2021 wyniósł 241,46 zł, natomiast preparatu Kindergen 190,58 zł. Oba preparaty mają tę samą pojemność opakowania (proszek w puszcze po 400 g) i porównywalną zawartość kcal w 100 g. Koszt ponoszony przez płatnika za taką ilość preparatu, która dostarcza liczbę kcal odpowiadającą liczbie kcal zawartej w 1 butelce 125 ml Renastep (250 kcal) w oparciu o dane z bazy LEK oszacowano na 30,45 zł w przypadku produktu Renastart i 23,92 zł w przypadku produktu Kindergen. Koszt orientacyjny 1 butelki 125 ml Renastep, przyjęty za zleceniem MZ w oparciu o dane z portalu internetowego [www.medpex.de](http://www.medpex.de), wynosi 28,65 zł. Należy zaznaczyć, że rzeczywisty koszt, który będzie ponoszony przez płatnika będzie zależny od aktualnego kursu waluty kraju, z którego Renastep będzie sprowadzany i aktualnej ceny produktu.

Tabela 13. Porównanie kosztów śsspż

Śsspż	Liczba kcal* w opakowaniu	Koszt ponoszony przez płatnika [PLN]			Źródło
		za opakowanie	za 1 kcal	za liczbę kcal odpowiadającą liczbie kcal zawartej w 1 butelce 125 ml Renastep	
Renastep 125 ml	250 (200 kcal / 100 ml)	28,65	0,115	28,65	Koszt przyjęty za zleceniem MZ (pismo z dnia 1.08.2022 r., znak PLD.45341.852.2022.1.KB) w oparciu o dane z portalu internetowego <a href="http://www.medpex.de">www.medpex.de</a> tj.144,78 € za opak. zawierające 24 butelki o poj. 125 ml oraz średni kurs NBP z dnia 22.08.2022 r.: 4,7493 zł za 1 €**. Ulotka Renastep
Renastart 400 g	1984 (496 kcal / 100g)	241,66	0,122	30,45	Ulotka Renastart, Baza LEK
Kindergen 400 g	1992 (498 kcal / 100g)	190,58	0,096	23,92	Ulotka Kindergen, Baza LEK

\* Renastep dostępny jest w postaci płynu zawierającego 2 kcal/ml. Komparatory dostępne są w postaci proszku. Aby otrzymać standardowy roztwór, tj. 1 kcal/ml, w przypadku preparatu Renastart należy odmierzyć 7 g na 30 ml wody, w przypadku Kindergen – 20 g na 84 ml wody. (Źródło: [https://www.nutriciahcp.com/uploadedFiles/Main/Sub\\_sites/ONS\\_Site/ons/shop/Kindergen\(43\).pdf](https://www.nutriciahcp.com/uploadedFiles/Main/Sub_sites/ONS_Site/ons/shop/Kindergen(43).pdf), [https://www.vitaflousa.com/sites/g/files/pfasi266/files/2020-06/Renastart\\_datasheet\\_FINAL.pdf](https://www.vitaflousa.com/sites/g/files/pfasi266/files/2020-06/Renastart_datasheet_FINAL.pdf) dostęp: 22.08.2022 r.)

\*\* Źródło: <https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a161z220822> (dostęp: 22.08.2022 r.)

Przy przyjęciu dawkowania wskazanego w stanowisku eksperckim, tj. 3 do 8 opakowań 125 ml preparatu Renastep dziennie, wydatki płatnika publicznego mogą wynieść 31-84 tys. zł na pacjenta w skali roku. W przypadku populacji wynoszącej 50 osób oszacowane koszty roczne wyniosłyby od 1,6 mln do 4,2 mln zł. Należy jednak zwrócić uwagę, że jest to wariant maksymalny, zakładający stosowanie przez pacjentów codziennie śsspż. Według stanowisk eksperckich dawkowanie musi być indywidualne, zależne od wielkości niedoborów energetycznych i zaburzeń, głównie potasu i fosforu w surowicy krwi, a także od wartości kalorycznych i odżywczych innych przyjmowanych pokarmów. Brak jest danych dotyczących rzeczywistego zużycia śsspż Renastep, gdyż **oceniany preparat nie został sprawozdany w bazie LEK w latach 2013-2021.**

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Prognozowane maksymalne roczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Renastep**

Wariant	Koszt na pacjenta [PLN]	Koszt na 50 pacjentów [mln PLN]	Źródło
Wariant uwzględniający 3 opakowania dziennie	31 393	1,57	Liczebność populacji w oparciu o opinię eksperta (szczegóły: rozdz. 3.2): 50
Wariant uwzględniający 8 opakowań dziennie	83 716	4,19	Liczba opakowań dziennie w oparciu o opinię eksperta (szczegóły: rozdz. 5): 3-8

Wśród głównych ograniczeń należy wskazać:

- trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie danego śsspż w ramach importu docelowego. Według danych MZ śsspż Renastep nie był sprowadzany w ramach importu docelowego. Obecnie sprowadzane są śsspż Kindergen oraz Renastart, które refundowane są u kilkunastu osób w ciągu roku, jednak Renastep jest możliwy do stosowania u starszych dzieci niż ww. śsspż,
- brak danych dotyczących zużycia produktu Renastep u polskich pacjentów pediatrycznych, w oszacowaniach wykorzystano liczbę opakowań wskazaną przez eksperta klinicznego,
- przyjęcie, że wszyscy pacjenci będą stosować preparat codziennie przez pełen rok,
- uwzględnienie w obliczeniach kosztów wyłącznie śsspż Renastep.



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 1.08.2022 r., znak PLD.45341.852.2022.1.KB (data wpływu do AOTMiT: 1.08.2022 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego.<sup>23</sup>

- Renastep, roztwór doustny

we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 1977).

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia w 2021 roku dla przedmiotowego wskazania nie wydano żadnej zgody na sprowadzenie w ramach importu docelowego preparatu Renastep.

Zgodnie z ulotką Renastep jest to: roztwór płynny gotowy do użycia (doustnie lub przez zgłębnik nosowo-gardłowy), przeznaczony do stosowania w dietetycznym postępowaniu w chorobach nerek u dzieci w wieku  $\geq 3$  lat.

### Problem zdrowotny

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

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

### Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden dokument wytycznych klinicznych przedstawiający brytyjskie stanowisko NHS 2022, zalecający stosowanie preparatu Renastep z zastrzeżeniem, iż produkt ten nie powinien być stosowany jako jedyne źródło żywienia oraz bez konsultacji z pediatrycznym dietetykiem nefrologicznym. W pozostałych odnalezionych wytycznych, w ramach możliwych do zastosowania suplementów diety w analizowanej jednostce chorobowej wymieniane są inne wysokoenergetyczne preparaty wskazane do stosowania w postępowaniu dietetycznym w chorobach nerek w populacji pediatrycznej (Kindergen, Renastart – wytyczne NHS 2022 oraz BDA 2020).

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia w 2021 roku dla przedmiotowego wskazania nie wydano żadnej zgody na sprowadzenie w ramach importu docelowego preparatu Renastep.

W zleceniu jako „inne produkty lecznicze lub śsspż sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu” wymieniono śsspż Renastart. Został on również wskazany jako technologia opcjonalna przez ekspertów klinicznych – Prof. Zwolińską i Prof. Szczepańską. Dodatkowo Prof. Szczepańska jako technologie opcjonalne wskazała postępowanie dietetyczne, a także śsspż Kindergen i Renilon. Należy jednak zwrócić uwagę, że o ile dane NFZ pochodzące z bazy LEK potwierdzają refundację u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek śsspż Renastart i Kindergen, to śsspż Renilon nie był sprawozdawany.

W opiniach eksperckich zawartych w raporcie OT.4311.13.2019 Kindergen jako technologie opcjonalne wskazano również stosowanie „wiązaczy” fosforanów w przewodzie pokarmowym w postaci tabletek lub „wiązaczy niewapniowych” np. chlorowodorku sewelameru, żywic jonowymiennych (Resonium).

<sup>23</sup> 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/>)

Należy jednak zwrócić uwagę, że środki te mają węższe spektrum działania niż wymienione wyżej śsspż, których skład pozwala zarówno na dostarczenie pacjentom odpowiedniej liczby kalorii i białka, jak i na obniżenie fosforanów i potasu w diecie. Ponadto w aktualnych stanowiskach eksperckich Prof. Zwolińskiej i Prof. Szczepańskiej, dotyczących śsspż Renastep, nie zostały one wskazane jako technologie opcjonalne.

Biorąc pod uwagę, że spośród wymienionych technologii alternatywnych tylko preparaty Kindergen i Renastart mają skład i wskazanie zbliżone do preparatu Renastep, a także były sprowadzane w ramach importu docelowego dla zbliżonej populacji, uznano je za najbardziej odpowiednie komparatory.

Produkt Renastep ma zbliżony skład do produktów Kindergen i Renastart. Jest jednak dwukrotnie bardziej kaloryczny i bogatszy w białko. Renastep podobnie jak Renastart zawiera kwas linolowy, kwas  $\alpha$ -linolenowy oraz kwasy DHA (Kindergen nie zawiera tych składników).

### Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 10.08.2022 z użyciem słowa kluczowego Renastep odnaleziono 2 rekomendacje instytucji australijskiej PBAC z 2019 oraz z 2020 roku, w których opisano pozytywne rekomendacje dotyczące refundacji śsspż Renastep w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek u dzieci.

W rekomendacjach zwrócono uwagę, że produkt Renastep stanowi alternatywę dla refundowanych już w Australii komparatorów i spełnia kliniczną lukę w wymaganiach żywieniowych dla dzieci w wieku 10-18 lat, ponieważ dostarcza dwa razy więcej kalorii niż Renastart i Kindergen, aczkolwiek zaznaczono również, że nie przedstawiono wystarczająco mocnych dowodów na korzyść terapeutyczną wnioskowanego produktu wśród starszych dzieci.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W przypadku ocenianej interwencji odnaleziono trzy opisy przypadków zamieszczone na stronie producenta<sup>24</sup>:

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

Według powyższych publikacji, Renastep ze względu na niską zawartość potasu i fosforanów jest korzystny w populacji pediatrycznej z przewlekłymi schorzeniami nerek, umożliwia bowiem dostarczenie dodatkowych kalorii w diecie, bez negatywnego wpływu na poziom potasu i fosforanów we krwi.

Ponadto odnaleziono informację o badaniu: NCT03602937 „Evaluation of Renastep (Renastep)” – otwartym badaniu bez grupy kontrolnej, obejmującym dzieci i młodzież w wieku 3-18 lat – planowana liczba pacjentów N=15, planowany okres obserwacji 28 dni, jednak wyniki badania nie są dostępne<sup>25</sup>.

Dowody dotyczące jednego z komparatorów, śsspż Renastart, są również ograniczone, ale nieco obszerniejsze. Oprócz opisów przypadków Keung 2017, Renastart Case Study 2021a i Renastart Case Study 2021b oraz informacji o wielośrodkowym otwartym badaniu bez grupy kontrolnej NA-REN-072013-03 (NCT02825784), którego wyniki nie są jednak dostępne, obejmują również wyniki badania retrospektywnego Desloovere 2014, dostępne w postaci plakatu konferencyjnego. W badaniu zastosowanie produktu Renastart spowodowało normalizację poziomu potasu (3,6-4,8 mmol K+/l) u każdego niemowlęcia lub dziecka. Należy jednak zwrócić uwagę, że obejmowało ono głównie populację młodszych dzieci (w wieku 0-3,5 lat, średnia 0,6 lat), niż populacja, dla której przeznaczona jest oceniana interwencja – Renastep (dla dzieci w wieku od 3 lat).

W przypadku drugiego komparatora – śsspż Kindergen, nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo. Dostępne są jedynie publikacje, w których zawarto informację o stosowaniu u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek preparatu Kindergen, jednak nie wyodrębniono wyników dla pacjentów stosujących Kindergen ani nie odniesiono się do skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania (Adamczyk 2012, Don 2010, Ledermann 2000, Coleman 1998, Reed 1998).

<sup>24</sup> <https://www.vitaflo-via.com/>

<sup>25</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03602937?term=Renastep&draw=2&rank=1>

Głównym ograniczeniem analizy są bardzo ograniczone dowody naukowe potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Renastep, a także brak dowodów naukowych porównujących ocenianą interwencję z komparatorami – preparatami Renastart i Kindergen.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45341.852.2022.1.KB z dnia 1.08.2022 r.) w 2021 r. śsspż Renastep nie był sprowadzany w ramach importu docelowego (w piśmie nie podano informacji na temat wcześniejszych lat). W latach 2013-2021 oceniany preparat nie został sprawozdany w bazie LEK.

Ze względu na to, że oceniany śsspż stosowany jest jako uzupełnienie diety u dzieci i młodzieży w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, ponadto czas stosowania jest indywidualny w zależności od stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia dietetycznego, przy czym brak jest ww. danych w polskiej populacji pacjentów pediatrycznych, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu rocznej terapii.

Zgodnie z danymi pochodzącymi z bazy LEK średni koszt 1 opakowania preparatu Renastart sprowadzonego w latach 2018-2021 wyniósł 241,46 zł, natomiast preparatu Kindergen 190,58 zł. Koszt ponoszony przez płatnika za taką ilość preparatu, która dostarcza liczbę kcal odpowiadającą liczbie kcal zawartej w 1 butelce 125 ml Renastep (250 kcal) w oparciu o dane z bazy LEK oszacowano na 30,45 zł w przypadku produktu Renastart i 23,92 zł w przypadku produktu Kindergen. Koszt orientacyjny 1 butelki 125 ml Renastep, przyjęty za zleceniem MZ w oparciu o dane z portalu internetowego [www.medpex.de](http://www.medpex.de), wynosi 28,65 zł. Należy zaznaczyć, że rzeczywisty koszt, który będzie ponoszony przez płatnika będzie zależny od aktualnego kursu waluty kraju, z którego Renastep będzie sprowadzany i aktualnej ceny produktu.

Zgodnie ze stanowiskami eksperckimi liczebność populacji docelowej wyniesie od ok. 50 dzieci (stanowisko Prof. dr hab. n. med. Danuty Zwolińskiej – Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii dziecięcej) do ok. 30% obecnej liczby chorych w Polsce (stanowisko Prof. dr hab. n. med. Marii Szczepańskiej – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie nefrologii dziecięcej).

Należy zwrócić uwagę na duże rozbieżności w oszacowaniu populacji docelowej w stanowiskach eksperckich. Natomiast biorąc pod uwagę dane uzyskane z bazy LEK dotyczące technologii alternatywnych, wydaje się, że oszacowanie przez jednego z ekspertów populacji docelowej jako 30% obecnej liczby chorych w Polsce jest znacznie zawyżone i mało prawdopodobne. Prawdopodobnie tryb refundacji, tj. konieczność wnioskowania o sprowadzenie i refundację w ramach importu docelowego, będzie znacznie ograniczał liczbę osób stosujących Renastep, tak jak to aktualnie ma miejsce w przypadku liczby osób stosujących technologie alternatywne – Renastart i Kindergen.

Przy przyjęciu dawkowania wskazanego w stanowisku eksperckim, tj. 3 do 8 opakowań 125 ml preparatu Renastep dziennie, wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu Renastep mogą wynieść 31-84 tys. zł na pacjenta w skali roku. W przypadku populacji wynoszącej 50 osób oszacowane koszty roczne wyniosłyby od 1,6 mln do 4,2 mln zł.

Należy jednak zwrócić uwagę, że jest to wariant maksymalny, zakładający stosowanie przez pacjentów codziennie śsspż. Według stanowisk eksperckich dawkowanie musi być indywidualne, zależne od wielkości niedoborów energetycznych i zaburzeń, głównie potasu i fosforu w surowicy krwi, a także od wartości kalorycznych i odżywczych innych przyjmowanych pokarmów. Brak jest danych dotyczących rzeczywistego zużycia śsspż Renastep, gdyż oceniany preparat nie został sprawozdany w bazie LEK w latach 2013-2021.

### **Opinie ekspertów**

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinie dwóch ekspertów klinicznych: Prof. dr hab. n. med. Danuty Zwolińskiej – Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii dziecięcej oraz Prof. dr hab. n. med. Marii Szczepańskiej – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie nefrologii dziecięcej.

Według prof. Zwolińskiej subpopulacją, która może bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii są: *pacjenci po 3. roku życia, w zaawansowanym 4 i 5. stadium przewlekłej choroby nerek, u których stwierdza się cechy niedożywienia białkowo-kalorycznego i/lub zaburzenia w zakresie gospodarki elektrolitowej (głównie hiperkalemia i hipofosfatemia).* Prof. Szczepańska wskazała: *Dzieci w stadium 3-5 PChN.*

*Porównując Renastep z alternatywnymi śsspż eksperci wskazali następujące różnice:*

Wg prof. Zwolińskiej w porównaniu do Renastart: *Renastep jest prawie dwukrotnie bardziej kaloryczny i zawiera więcej białka, ma natomiast mniejszą zawartość potasu i zbliżoną zawartość fosforu.*

Prof. Szczepańska wskazała, że: *Renastep to gotowa do użycia, wysokoenergetyczna, niskoobjętościowa formuła płynna, która zawiera białko, węglowodany, tłuszcze, witaminy, minerały i pierwiastki śladowe oraz kwas*

*dokozaheksaenowy (DHA) o niskim poziomie potasu, fosforu, wapnia, chlorków i witaminy A. Renastart, Kindergen są przeznaczone od wieku niemowlęcego i muszą być zmieszane z wodą. Renastep nie wymaga takiego przygotowania – jest gotowy do użycia po odkręceniu butelki, więc też łatwy w transporcie. Skład wszystkich mieszanek zapewnia dietę wysokokaloryczną, niskopotasową i niskofosforanową.*

*Zdaniem ekspertów technologie alternatywne dostępne są głównie dla najmłodszych dzieci. Wg prof. Zwolińskiej: Renastart dostępny jest dla dzieci od 0-4 roku życia. Prof. Szczepańska zaznaczyła, że formuła preparatu Kindergen opracowana [została] na podstawie zaleceń żywieniowych dla niemowląt i małych dzieci z przewlekłą chorobą nerek oraz dializowanych.*

## 12. Źródła

Renastep	
<b>NCT03602937</b>	Evaluation of Renastep (Renastep). NCT03602937 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03602937?term=Renastep&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03602937?term=Renastep&amp;draw=2&amp;rank=1</a>
<b>Renastep Case Study 2021a</b>	Case Study: The use of Renastep with a child with end stage renal disease receiving peritoneal dialysis. March 2021. <a href="https://www.vitaflor-via.com/sites/default/files/2021-04/using-Renastep-with-a-child-with-ESRD-receiving-peritoneal-dialysis.pdf">https://www.vitaflor-via.com/sites/default/files/2021-04/using-Renastep-with-a-child-with-ESRD-receiving-peritoneal-dialysis.pdf</a>
<b>Renastep Case Study 2021b</b>	Case Study: Nephrogenic Diabetes Insipidus (NDI) management simplified by the use of Renastep. March 2021. <a href="https://www.vitaflor-via.com/sites/default/files/2021-05/Renastep_Nephrogenic_Diabetes_Insipidus_CaseStudy.pdf">https://www.vitaflor-via.com/sites/default/files/2021-05/Renastep_Nephrogenic_Diabetes_Insipidus_CaseStudy.pdf</a>
<b>Renastep Case Study 2021c</b>	Case Study: The use of Renastep as an oral nutritional supplement allowed cessation of tube feeding in a child with Chronic Kidney Disease (CKD). March 2021. <a href="https://www.vitaflor-via.com/sites/default/files/2021-05/Renastep-oral-nutritional-supplement-allowed-cessation-tube-feeding-child-CKD.pdf">https://www.vitaflor-via.com/sites/default/files/2021-05/Renastep-oral-nutritional-supplement-allowed-cessation-tube-feeding-child-CKD.pdf</a>
Renastart	
<b>Desloovere 2014</b>	Desloovere A et al. The use of Renastart in Belgium, a Trial, September 2014, ESPN 2014, DOI:10.13140/RG.2.1.1567.0800
<b>Keung 2017</b>	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)
<b>NCT02825784</b>	„A Multicenter Study to Evaluate the Nutritional Suitability of Renastart (Renastart)” <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02825784">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02825784</a>
<b>Renastart Case Study 2021a</b>	Case Study: The use of Renastart™ as a modular feed as part of the dietary management of paediatric Chronic Kidney Disease (CKD). March 2021. <a href="https://www.vitaflor-via.com/sites/default/files/2021-04/use-Renastart-as-modular-feed-as-part-of-the-dietary-management-of-paediatric-CKD.pdf">https://www.vitaflor-via.com/sites/default/files/2021-04/use-Renastart-as-modular-feed-as-part-of-the-dietary-management-of-paediatric-CKD.pdf</a>
<b>Renastart Case Study 2021b</b>	Case Study: The use of Renastart™ in a child with Chronic Kidney Disease (CKD) stage 3. March 2021 <a href="https://www.vitaflor-via.com/sites/default/files/2021-04/using-Renastart-in-a-child-with-CKD-stage-3.pdf">https://www.vitaflor-via.com/sites/default/files/2021-04/using-Renastart-in-a-child-with-CKD-stage-3.pdf</a>
Kindergen	
<b>Adamczyk 2012</b>	Adamczyk P et al. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy as a Method of Nutrition Support in Children With Chronic Kidney Disease. Nutrition in Clinical Practice, Volume 27 Number 1, February 2012: pp 69-75
<b>Coleman 1998</b>	Coleman JE et al. Gastrostomy buttons for nutritional support on chronic dialysis. Nephrol Dial Transplant. 1998 Aug;13(8):2041-6.
<b>Don 2010</b>	Don T et al. Dietary Intakes and Biochemical Status of B Vitamins in a Group of Children Receiving Dialysis. Journal of Renal Nutrition, Vol 20, No 1 (January), 2010: pp 23–28
<b>Ledermann 1999</b>	Ledermann SE et al. Long-term enteral nutrition in infants and young children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol (1999) 13: pp 870–875
<b>Ledermann 2000</b>	Ledermann SE et al. Long-term outcome of peritoneal dialysis in infants. The Journal of Pediatric Vol. 136 Number 1, 2000: pp 24-29
<b>NUH 2014</b>	Nottingham University Hospital, Children’s Renal & Urology Unit, 2014 <a href="https://www.emeeskykidney.nhs.uk/images/Users/Dietetic_resources/KeyOmega.pdf">https://www.emeeskykidney.nhs.uk/images/Users/Dietetic_resources/KeyOmega.pdf</a>
<b>Reed 1998</b>	Reed EE et al. Nutritional intervention and growth in children with chronic renal failure. Journal of Renal Nutrition Vol 8, No 3 (July), 1998: pp 122-126
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>BDA 2020</b>	Vanessa Shaw. Clinical Paediatric Dietetics. Fifth Edition. BDA Paediatric. Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 2020
<b>NHS 2022</b>	Clinical Guideline Nutritional management of hyperkalaemia in childhood. University Hospitals Bristol. June 2022
<b>PTN 2019</b>	Sylwia Małgorzewicz, Kazimierz Ciechanowski , Lucyna Kozłowska , Katarzyna Krzanowska , Marcin Krzanowski , Małgorzata Kaczkan , Paulina Borek , Magdalena Jankowska , Bolesław Rutkowski , Alicja Dębska-Ślizień. Zasady żywienia w przewlekłej chorobie nerek — stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. 2019, tom 12, nr 4, 240–278. 2019 Via Medica
<b>PRNT 2021</b>	An Desloovere et al. The dietary management of potassium in children with CKD stages 2–5 and on dialysis—clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. Pediatric Nephrology (2021) 36:1331–1346. <a href="https://doi.org/10.1007/s00467-021-04923-1">https://doi.org/10.1007/s00467-021-04923-1</a>

<b>PRNT 2020</b>	Vanessa Shaw et al. Energy and protein requirements for children with CKD stages 2-5 and on dialysis—clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. <i>Pediatric Nephrology</i> (2020) 35:519–531. <a href="https://doi.org/10.1007/s00467-019-04426-0">https://doi.org/10.1007/s00467-019-04426-0</a>
<b>NICE 2021</b>	Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline Published: 25 August 2021 <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ng203">www.nice.org.uk/guidance/ng203</a>
<b>PBAC 2020</b>	Public Summary Document – July 2020 PBAC Meeting. Protein formula with vitamins and minerals, and low in potassium, phosphorus, calcium, chloride and vitamin A Oral liquid 125 mL, 24, Renastep, Vitaflo Australia Pty Ltd. <a href="https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/protein-formula-with-vitamins-and-minerals-low-in-potassiu">https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/protein-formula-with-vitamins-and-minerals-low-in-potassiu</a>
<b>PBAC 2019</b>	Public Summary Document – November 2019 PBAC Meeting. Protein formula with vitamins and minerals, and low in potassium, phosphorus, calcium, chloride and vitamin A Oral liquid 125 mL, 24, Renastep, Vitaflo Australia Pty Ltd. <a href="https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/protein-formula-with-vitamins-and-minerals-and-low-in-potassium">https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/protein-formula-with-vitamins-and-minerals-and-low-in-potassium</a>
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>Kindergen ulotka</b>	<a href="https://www.nutriciahcp.com/uploadedFiles/Main/Sub_sites/ONS_Site/ons/shop/Kindergen(43).pdf">https://www.nutriciahcp.com/uploadedFiles/Main/Sub_sites/ONS_Site/ons/shop/Kindergen(43).pdf</a>
<b>OT.4311.13.2019 Kindergen</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6160-147-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6160-147-2019-zlc</a>
<b>OT.4311.7.2017 Renastart</b>	<a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5251-177-2017-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5251-177-2017-zlc</a>
<b>OT.4311.7.2020 Renastart</b>	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6734-104-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6734-104-2020-zlc</a>
<b>Renastart ulotka</b>	<a href="https://www.vitaflousa.com/sites/g/files/lpfasj266/files/2020-06/Renastart_datasheet_FINAL.pdf">https://www.vitaflousa.com/sites/g/files/lpfasj266/files/2020-06/Renastart_datasheet_FINAL.pdf</a>
<b>Renastep ulotka</b>	<a href="https://www.vitaflo-via.com/sites/default/files/2021-11/Renastep-Information-Sheet-November-2021.pdf">https://www.vitaflo-via.com/sites/default/files/2021-11/Renastep-Information-Sheet-November-2021.pdf</a> ; <a href="https://www.vitaflo-via.com/sites/default/files/2021-05/Renastep-practical-guide.pdf">https://www.vitaflo-via.com/sites/default/files/2021-05/Renastep-practical-guide.pdf</a>



## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego o składzie zbliżonym do środka Renastep w populacji niemowląt i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (data wyszukiwania: 18.08.2022 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search "Diet Therapy"[Mesh]	60664
2	Search (diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract]	900920
3	Search ((modification*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]	2853938
4	Search (((diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract])) AND (((modification*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract])	89710
5	Search "Food, Formulated"[Mesh]	11406
6	Search (((formulation*[Title/Abstract]) OR synthetic[Title/Abstract]) OR artificial[Title/Abstract]) OR formula[Title/Abstract] OR chemically defined[Title/Abstract]	488267
7	Search (((diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract])) AND (((formulation*[Title/Abstract]) OR synthetic[Title/Abstract]) OR artificial[Title/Abstract]) OR formula[Title/Abstract] OR chemically defined[Title/Abstract])	26679
8	Search (food[Title/Abstract] AND formulated[Title/Abstract])	2058
9	Search (powdered[Title/Abstract] OR supplementary[Title/Abstract])	56854
10	Search ((feed*[Title/Abstract]) OR formula[Title/Abstract]) OR formulation*[Title/Abstract]	762112
11	Search (((powdered[Title/Abstract]) OR supplementary[Title/Abstract])) AND (((feed*[Title/Abstract]) OR formula[Title/Abstract]) OR formulation*[Title/Abstract])	4921
12	Search (low-potassium[Title/Abstract]) OR low potassium[Title/Abstract]	1334
13	Search (low-chloride[Title/Abstract]) OR low chloride[Title/Abstract]	400
14	Search (low-calcium[Title/Abstract]) OR low calcium[Title/Abstract]	4393
15	Search (low-phosphorus[Title/Abstract]) OR low phosphorus[Title/Abstract]	848
16	Search (low-vitamin A[Title/Abstract]) OR low vitamin A	6859
17	Search ((((((low-potassium[Title/Abstract]) OR low potassium[Title/Abstract])) OR ((low-chloride[Title/Abstract]) OR low chloride[Title/Abstract])) OR ((low-calcium[Title/Abstract]) OR low calcium[Title/Abstract])) OR ((low-phosphorus[Title/Abstract]) OR low phosphorus[Title/Abstract])) OR ((low-vitamin A[Title/Abstract]) OR low vitamin A)	13714
18	Search (((((((low-potassium[Title/Abstract]) OR low potassium[Title/Abstract])) OR ((low-chloride[Title/Abstract]) OR low chloride[Title/Abstract])) OR ((low-calcium[Title/Abstract]) OR low calcium[Title/Abstract])) OR ((low-phosphorus[Title/Abstract]) OR low phosphorus[Title/Abstract])) OR ((low-vitamin A[Title/Abstract]) OR low vitamin A))) AND ((diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract])	4959
19	Search (((((((("Diet Therapy"[Mesh]) OR (((diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract])) AND (((modification*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract])) OR "Food, Formulated"[Mesh]) OR (((diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract])) AND (((formulation*[Title/Abstract]) OR synthetic[Title/Abstract]) OR artificial[Title/Abstract]) OR formula[Title/Abstract]) OR chemically defined[Title/Abstract])) OR ((food[Title/Abstract] AND formulated[Title/Abstract])) OR (((powdered[Title/Abstract]) OR supplementary[Title/Abstract])) AND (((feed*[Title/Abstract]) OR formula[Title/Abstract]) OR formulation*[Title/Abstract])) OR (((((((low-potassium[Title/Abstract]) OR low potassium[Title/Abstract])) OR ((low-chloride[Title/Abstract]) OR low chloride[Title/Abstract])) OR ((low-calcium[Title/Abstract]) OR low calcium[Title/Abstract])) OR ((low-phosphorus[Title/Abstract]) OR low phosphorus[Title/Abstract])) OR ((low-vitamin A[Title/Abstract]) OR low vitamin A))) AND ((diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract]))	183907
20	Search ((kindergen[Title/Abstract]) OR rena start[Title/Abstract]) OR renastart[Title/Abstract]	9
21	Search renastep[Title/Abstract]	0
22	Search (renastep[Title/Abstract]) OR (((kindergen[Title/Abstract]) OR rena start[Title/Abstract]) OR renastart[Title/Abstract])	9
23	Search (((((((("Diet Therapy"[Mesh]) OR (((diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract])) AND (((modification*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract])) OR "Food, Formulated"[Mesh]) OR (((diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract])) AND (((formulation*[Title/Abstract])	183915

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	OR synthetic[Title/Abstract] OR artificial[Title/Abstract] OR formula[Title/Abstract] OR chemically defined[Title/Abstract] OR ((food[Title/Abstract] AND formulated[Title/Abstract]) OR (((powdered[Title/Abstract] OR supplementary[Title/Abstract]) AND ((feed*[Title/Abstract] OR formula[Title/Abstract] OR formulation*[Title/Abstract]))) OR (((((((low-potassium[Title/Abstract] OR low potassium[Title/Abstract]) OR ((low-chloride[Title/Abstract] OR low chloride[Title/Abstract])) OR ((low-calcium[Title/Abstract] OR low calcium[Title/Abstract]) OR ((low-phosphorus[Title/Abstract] OR low phosphorus[Title/Abstract])) OR ((low-vitamin A[Title/Abstract] OR low vitamin A))) AND ((diet*[Title/Abstract] OR nutrition*[Title/Abstract])))) OR ((renastep[Title/Abstract] OR ((kindergen[Title/Abstract] OR rena start[Title/Abstract] OR renastart[Title/Abstract]))	
24	Search "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]	129576
25	Search chronic[Title/Abstract]	1331512
26	Search (renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract])	943781
27	Search (((disease*[Title/Abstract] OR insufficiency[Title/Abstract] OR insufficiencies[Title/Abstract] OR failure[Title/Abstract]	5221884
28	Search ((chronic[Title/Abstract] AND ((renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract])) AND (((disease*[Title/Abstract] OR insufficiency[Title/Abstract] OR insufficiencies[Title/Abstract] OR failure[Title/Abstract]	131589
29	Search (((chronic[Title/Abstract] AND ((renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract])) AND (((disease*[Title/Abstract] OR insufficiency[Title/Abstract] OR insufficiencies[Title/Abstract] OR failure[Title/Abstract]))) OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]	202042
30	Search (((((((chronic[Title/Abstract] AND ((renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract])) AND (((disease*[Title/Abstract] OR insufficiency[Title/Abstract] OR insufficiencies[Title/Abstract] OR failure[Title/Abstract]))) OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]) AND (((((((("Diet Therapy"[Mesh] OR ((diet*[Title/Abstract] OR nutrition*[Title/Abstract]) AND ((modification*[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract])) OR "Food, Formulated"[Mesh] OR ((diet*[Title/Abstract] OR nutrition*[Title/Abstract]) AND (((formulation*[Title/Abstract] OR synthetic[Title/Abstract] OR artificial[Title/Abstract] OR formula[Title/Abstract] OR chemically defined[Title/Abstract])) OR ((food[Title/Abstract] AND formulated[Title/Abstract]) OR ((powdered[Title/Abstract] OR supplementary[Title/Abstract]) AND ((feed*[Title/Abstract] OR formula[Title/Abstract] OR formulation*[Title/Abstract]))) OR (((((((low-potassium[Title/Abstract] OR low potassium[Title/Abstract]) OR ((low-chloride[Title/Abstract] OR low chloride[Title/Abstract])) OR ((low-calcium[Title/Abstract] OR low calcium[Title/Abstract]) OR ((low-phosphorus[Title/Abstract] OR low phosphorus[Title/Abstract])) OR ((low-vitamin A[Title/Abstract] OR low vitamin A))) AND ((diet*[Title/Abstract] OR nutrition*[Title/Abstract])))) OR ((renastep[Title/Abstract] OR ((kindergen[Title/Abstract] OR rena start[Title/Abstract] OR renastart[Title/Abstract]))	6468
31	Search (((((((chronic[Title/Abstract] AND ((renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract])) AND (((disease*[Title/Abstract] OR insufficiency[Title/Abstract] OR insufficiencies[Title/Abstract] OR failure[Title/Abstract]))) OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]) AND (((((((("Diet Therapy"[Mesh] OR ((diet*[Title/Abstract] OR nutrition*[Title/Abstract]) AND ((modification*[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract])) OR "Food, Formulated"[Mesh] OR ((diet*[Title/Abstract] OR nutrition*[Title/Abstract]) AND (((formulation*[Title/Abstract] OR synthetic[Title/Abstract] OR artificial[Title/Abstract] OR formula[Title/Abstract] OR chemically defined[Title/Abstract])) OR ((food[Title/Abstract] AND formulated[Title/Abstract]) OR ((powdered[Title/Abstract] OR supplementary[Title/Abstract]) AND ((feed*[Title/Abstract] OR formula[Title/Abstract] OR formulation*[Title/Abstract]))) OR (((((((low-potassium[Title/Abstract] OR low potassium[Title/Abstract]) OR ((low-chloride[Title/Abstract] OR low chloride[Title/Abstract])) OR ((low-calcium[Title/Abstract] OR low calcium[Title/Abstract]) OR ((low-phosphorus[Title/Abstract] OR low phosphorus[Title/Abstract])) OR ((low-vitamin A[Title/Abstract] OR low vitamin A))) AND ((diet*[Title/Abstract] OR nutrition*[Title/Abstract])))) OR ((renastep[Title/Abstract] OR ((kindergen[Title/Abstract] OR rena start[Title/Abstract] OR renastart[Title/Abstract])))) Filters: Child: 6-18 years	740

**Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego o składzie zbliżonym do środka Renastep w populacji niemowląt i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (data wyszukiwania: 18.08.2022 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp diet therapy/	389099
2	"diet*".ab,kw,ti.	810723
3	"nutrition*".ab,kw,ti.	432328
4	2 or 3	1117037
5	"modification*".ab,kw,ti.	556922



Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
6	therapy.ab,kw,ti.	2980606
7	therapies.ab,kw,ti.	544352
8	5 or 6 or 7	3796093
9	4 and 8	127519
10	food formula.ab,kw,ti.	60
11	exp elemental diet/	3464
12	"formulation*".ab,kw,ti.	248847
13	synthetic.ab,kw,ti.	55
14	artificial.ab,kw,ti.	219618
15	formula.ab,kw,ti.	146988
16	chemically defined.ab,kw,ti.	6141
17	12 or 13 or 14 or 15 or 16	613820
18	4 and 17	35233
19	food.ab,kw,ti.	605585
20	formulated.ab,kw,ti.	70196
21	19 and 20	2480
22	powdered.ab,kw,ti.	11369
23	supplementary.ab,kw,ti.	52143
24	22 or 23	63485
25	"feed*".ab,kw,ti.	599583
26	formula.ab,kw,ti.	146988
27	"formulation*".ab,kw,ti.	248847
28	25 or 26 or 27	975036
29	24 and 28	5509
30	low-potassium.ab,kw,ti.	1678
31	low potassium.ab,kw,ti.	1678
32	low chloride.ab,kw,ti.	489
33	low calcium.ab,kw,ti.	5376
34	low phosphorus.ab,kw,ti.	912
35	low vitamin A.ab,kw,ti.	267
36	31 or 32 or 33 or 34 or 35	8629
37	4 and 36	3101
38	kindergen.ab,kw,ti.	1
39	rena start.ab,kw,ti.	0
40	renastart.ab,kw,ti.	8
41	renastep.ab,kw,ti.	0
42	38 or 39 or 40 or 41	9
43	1 or 9 or 11 or 18 or 21 or 29 or 37 or 42	518096
44	exp chronic kidney failure/	130363
45	chronic.ab,kw,ti.	1844035
46	renal.ab,kw,ti.	893444
47	kidney.ab,kw,ti.	659793

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
48	46 or 47	1268937
49	"disease*".ab,kw,ti.	6024153
50	insufficiency.ab,kw,ti.	140759
51	insufficiencies.ab,kw,ti.	2236
52	failure.ab,kw,ti.	1141223
53	49 or 50 or 51 or 52	6875059
54	45 and 48 and 53	200399
55	44 or 54	249907
56	43 and 55	14819
57	limit 56 to child <unspecified age>	756
58	limit 57 to embase	377

**Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego o składzie zbliżonym do środka Renastep w populacji niemowląt i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (data wyszukiwania: 18.08.2022 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Diet Therapy] explode all trees	5487
#2	(diet):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	57060
#3	(nutrition):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	36723
#4	#2 or #3	81832
#5	(modification):ti,ab,kw	13793
#6	(therapy):ti,ab,kw	629454
#7	#5 or #6	636048
#8	#4 and #7	34355
#9	MeSH descriptor: [Food, Formulated] explode all trees	1307
#10	(formulation):ti,ab,kw	20128
#11	(synthetic):ti,ab,kw	1
#12	(artificial):ti,ab,kw	18067
#13	(formula):ti,ab,kw	9844
#14	(chemically defined):ti,ab,kw	1347
#15	#10 or #11 or #12 or #13 or #14	48154
#16	#4 and #15	4967
#17	(food):ti,ab,kw	37719
#18	(formulated):ti,ab,kw	3569
#19	#17 and #18	1015
#20	(powdered):ti,ab,kw	469
#21	(supplementary):ti,ab,kw	3613
#22	#20 or #21	4078
#23	(feed):ti,ab,kw	2261
#24	(formula):ti,ab,kw	9844
#25	(formulation):ti,ab,kw	20128
#26	#23 or #24 or #25	31603
#27	#22 and #26	207

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#28	(low potassium):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1792
#29	(low-potassium):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	61
#30	(low chloride):ti,ab,kw	1676
#31	#28 or #29	1792
#32	(low chloride):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1704
#33	(low calcium):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5316
#34	(low phosphorus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	658
#35	(low vitamin A):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5908
#36	#28 or #32 or #33 or #34 or #35	12681
#37	#4 and #36	3502
#38	(kindergen):ti,ab,kw	0
#39	(rena start):ti,ab,kw	2
#40	(renastart):ti,ab,kw	0
#41	(renastep):ti,ab,kw	0
#42	#1 or #8 or #9 or #16 or #19 or #27 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41	41200
#43	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	6004
#44	(chronic):ti,ab,kw	131513
#45	(renal):ti,ab,kw	54003
#46	(kidney):ti,ab,kw	47141
#47	#45 or #46	72419
#48	(disease):ti,ab,kw	339154
#49	insufficiency	13035
#50	(insufficiencies):ti,ab,kw	54
#51	(failure):ti,ab,kw	88813
#52	#48 or #49 or #50 or #51	398247
#53	#44 and #47 and #52	16298
#54	#43 or #53	16298
#55	#42 and #54	1261
#56	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15453
#57	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1188
#58	(infant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	56061
#59	(child):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	133960
#60	(children):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	133959
#61	#56 or #57 or #58 or #59 or #60	161393
#62	#55 and #61	68

## 13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań

