



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Renastart
we wskazaniu:
przewlekła niewydolność nerek
u pacjentów pediatrycznych powyżej 2. roku życia

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.24.2022

Data ukończenia: 16 lutego 2023 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., poz. 1233).

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

AA	kwas arachidowy
ACEI	inhibitor konwertazy angiotensyny
ACR	wskaźnik albuminy/kreatyniny w moczu
ARB	antagonista receptora angiotensyny II
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BDA	British Dietetic Association
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej (AOTMiT)
CCPD	continuous cycling peritoneal dialysis
CKD	chronic kidney disease
CRP	C Reactive Protein
DHA	kwas dokozaheksaenowy
EKG	elektrokardiografia
ESRD	end stage renal disease (schyłkowa niewydolność nerek)
GFR	glomerular filtration rate (wskaźnik filtracji kłębuszkowej)
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	International Classification of Diseases
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KZN	kłębuszkowe zapalenie nerek
LCP	długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDI	nephrogenic diabetes insipidus (cukrzyca nefrogenna)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NUH	Nottingham University Hospitals
ONS	oral nutritional supplements (doustne preparaty żywieniowe)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PChN	przewlekła choroba nerek
PEG	Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (przezskórna endoskopowa gastrostomia)
PNN	przewlekła niewydolność nerek
PRNT	Pediatric Renal Nutrition Taskforce
PROD	peritoneal rapid overnight dialysis
PTN	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne
RTG	badanie radiologiczne
SNN	schyłkowa niewydolność nerek
ŚSSPŻ	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
Technologia	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
USG	ultrasonografia
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji	8
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	11
4.1. Technologia oceniana – opis	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	15
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	25
8. Alternatywne technologie medyczne	26
9. Wskazanie dowodów naukowych	30
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	30
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego	31
9.3. Ograniczenia badań i analizy	34
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	35
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	35
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	35
11. Kluczowe informacje i wnioski	39
12. Źródła	43
13. Załączniki	45
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	45
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań	50

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	19.12.2022
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.1273.2022.3.AD

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart, proszek, puszka á 400 g we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych powyżej 2. roku życia, sprowadzany 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. 2555 z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Renastart, proszek, puszka á 400 g

Do finansowania we wskazaniach:

- przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych powyżej 2. roku życia
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.12.2022 r., znak PLD.45340.1273.2022.3.AD (data wpływu do AOTMiT: 19.12.2022 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 żywieniowego¹:

- Renastart, proszek, puszka á 400 g²

we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek³ u pacjentów pediatrycznych powyżej 2. roku życia, sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 1977).

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

² Według ulotki Renastart to: proszek do sporządzania roztworu doustnego lub przez zglębnik.

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

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)	≥ 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 ²), opis i zakres	G1	prawidłowe lub zwiększone	≥ 90			
	G2	niewielkie zmniejszenie	68-89			
	G3a	zmniejszenie niewielkie do umiarkowanego	45-59			
	G3b	zmniejszenie umiarkowane do ciężkiego	30-44			
	G4	ciężkie zmniejszenie	15-29			
	G5	schyłkowa niewydolność nerek	<15			
				w normie do lekko podwyższone	umiarkowanie podwyższone	znacznie podwyższone
				< 30 mg/g < 3 mg / mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol

Etiologia i patogeneza

PChN jest wynikiem czynnościowych lub anatomicznych nieprawidłowości różnych struktur nerki, natomiast przewlekła niewydolność nerek (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-śródmiażdżowe 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 zapewni 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 życia 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

Oceniana populacja obejmuje pacjentów pediatrycznych z przewlekłą niewydolnością nerek powyżej 2. roku życia.

Według danych NFZ liczba pacjentów w wieku < 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.

Tabela 3. Liczebność pacjentów w wieku < 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	

* 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-swriad/> dostęp: 15.02.2022 r.)

Według informacji otrzymanych z Ministerstwa Zdrowia w latach 2021-2022, wydano pozytywne zgody na sprowadzenie w ramach importu docelowego preparatów Renastart, Kindergen i Renastep dla dzieci z analizowanym wskazaniem. Renastart został zrefundowany dla 15 pacjentów w wieku 0-4 lata w 2021 r. i dla 21

pacjentów w wieku 1-4 lata w 2022 r., śsspż Kindergen został zrefundowany u 3 osób w wieku 4-5 lat w 2021 r. oraz trzech pięcioletków w 2022 r. Z kolei, Renastep został zrefundowany dla 3 pacjentów w wieku 3-5 lat w 2022 r. Większość dzieci, dla których zrefundowano preparat Renastart była w wieku ≥ 2 lat, liczba pacjentów w tym przedziale wiekowym wynosiła 12 zarówno w 2021 r. jak i 2022 r.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 4. Zestawienie refundowanych śsspż Renastart, Renastep i Kindergen w ramach złożonych wniosków

Rok	Śsspż	Liczba wniosków o sprowadzenie	Liczba wydanych zgód na sprowadzenie	Liczba wydanych zgód na refundację	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach o refundację rozpatrzonych pozytywnie	Wiek pacjentów [liczba x wiek]
2021	Renastart*	44	42 (28 ambulatoryjnych 14 szpitalnych)	25	15	4 4 x 3 7 x 2 3 x 1
	Renastep**	-	-	-	-	-
	Kindergen*	5	5	3	3	2 x 5 4
2022	Renastart*	72	70 (46 ambulatoryjnych 24 szpitalnych)	38	21	3 x 4 2 x 3 7 x 2 6 x 1 3 x do 1
	Renastep**	9	9 (7 ambulatoryjnych 1 szpitalne)	3	3	5 2 x 3
	Kindergen*	3	3	3	3	3 x 5

dane uzyskane z MZ pismem z dnia 17.01.2023 r. znak: PLD.45341.1273.2022.AD

*proszek doustny 400g

** butelka 125 ml

Opinie ekspertów klinicznych

W celu uzyskania informacji dotyczących liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji w ocenianym wskazaniu. W opinii prof. dr hab. n. med. Danuty Zwolińskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii dziecięcej, liczebność pacjentów pediatrycznych powyżej 2. roku życia z przewlekłą niewydolnością nerek wynosi szacunkowo 40-70 dzieci w każdym z 13 ośrodków specjalistycznych w Polsce (w zależności od zaludnienia regionu). W przypadku objęcia refundacją w ramach importu docelowego odsetek pacjentów, u których Renastart byłby stosowany wynosi wg ekspert 10-25%. Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej, wskazała, że obecna liczba chorych to kilkadziesiąt przypadków w ośrodkach prowadzących dzieci z PChN (woj. śląskie – ok. 60-70 dzieci łącznie z dziećmi dializowanymi), zaś w przypadku objęcia refundacją odsetek chorych stosujących ocenianą technologię wyniesie ok. 10-20%.

Z kolei, w opinii prof. dr hab. n. med. Marcina Tkaczyka, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie nefrologii dziecięcej, obecna liczebność populacji wynosi 80 osób w 5. stadium PChN i ok. 200 osób w 4. stadium PChN, natomiast odsetek pacjentów, u których Renastart będzie stosowany wyniesie odpowiednio 10% oraz 20% w 4. oraz 5. stadium PChN. Ekspert zaznaczył, że po 4. roku życia mleko o zmienionej zawartości fosforanów i potasu nie ma zastosowania.

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Aleksandry Żurowskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie nefrologii dziecięcej, oszacowana liczebność populacji wynosi 2 000 osób, zaś odsetek osób, u których śsspż Renastart będzie stosowany oszacowała na mniej niż 40%. W przekazanym stanowisku zaznaczono, że preparat Renastart będzie stosowało kilkanaścioro dzieci rocznie w całej Polsce. Z uwagi na epidemiologię oraz fakt, że nie wszystkie dzieci z tym rozpoznaniem będą potrzebowały produktu Renastart, szczególnie w sytuacji jednoczesnego dostępu do produktu Kindergen.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. 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	Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Żurowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
Obecna liczba chorych w Polsce	Szacunkowo od 40-70 dzieci w każdym z 13 ośrodków specjalistycznych w Polsce (w zależności od zaludnienia regionu)	Po kilkadziesiąt przypadków w ośrodkach prowadzących dzieci z PChN (woj. śląskie – ok. 60-70 dzieci łącznie z dziećmi dializowanymi)	1) 80 w 5 PChN 2) 200 w 4 PChN 3) inne stadia 1-2 brak badań epidemiologicznych i wiarygodnej możliwości estymacji w populacji dziecięcej	2000
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Od 8-20 / ośrodek	Dostępne dane dla woj. śląskiego 10-20 rocznie	1) 20 w 5 PChN 2) 30 w 4 PChN 3) bd – inne stadia choroby	200-300
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego	25-30%	Okolo 30%	1) 20% w 5 PChN 2) 10% w 4 PChN 3) 0% – inne stadia choroby	<40%*
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunek własny na podstawie danych uzyskanych od konsultantów wojewódzkich	Własne szacunki na podstawie leczonych dzieci z PChN w poradni i oddziale	Dane z rejestru dzieci leczonych nerko zastępczo i szacunki własne. Uważam, że powyżej 4. roku życia udział produktów mlecznych w diecie dzieci jest na tyle znikomy, że mleko o zmienionej zawartości fosforanów i potasu nie ma zastosowania	Polski Rejestr Leczenia Nerkozastępczego i Rejestry PChN europejskie

* Zgodnie z opinią prof. Aleksandry Żurowskiej preparat Renastart w przypadku objęcia refundacją w ramach importu docelowego będzie stosowało kilkanaścioro dzieci rocznie dla całej Polski; szacowanie to wynika z epidemiologii PChN dzieci > 2 r. ż. oraz faktu, że nie wszystkie dzieci z tym rozpoznaniem będą potrzebowały Renastartu, szczególnie w sytuacji jednoczesnego dostępu do Kinder genu.

Uwzględniając opinie ekspertów klinicznych oszacowana populacja docelowa wynosi od kilkunastu do około 273 pacjentów.⁴ Należy zwrócić uwagę na pewne rozbieżności w oszacowaniu populacji docelowej w stanowiskach eksperckich, wynikające z różnych źródeł wykorzystanych informacji. Wyznaczona wartość maksymalna wydaje się być mało prawdopodobna biorąc pod uwagę dane uzyskane z MZ. Ponadto należy mieć na uwadze, iż tryb refundacji sam w sobie, tj. konieczność wnioskowania o sprowadzenie i refundację w ramach importu docelowego, znacznie ogranicza liczbę osób stosujących Renastart.

We wcześniejszych raportach dotyczących technologii ocenianej oraz technologii alternatywnych tj.: Renastep i Kinder gen populację docelową oszacowano na:

- średnio ok. 8 osób rocznie przypadających na śsspż wg danych MZ za lata 2016-2019 we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych (OT.4311.13.2019 Kinder gen);
- 5-15 osób wg oszacowań eksperta we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia (OT.4311.7.2020 Renastart);
- ok. 50 dzieci wg stanowiska eksperta we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych, natomiast zgodnie z przytoczonymi danymi z bazy LEK w latach 2018-2021 liczba pacjentów w wieku poniżej 18 lat, u których zrefundowano śsspż Renastart i/lub Kinder gen w poszczególnych latach wyniosła kolejno 15, 12, 21 oraz 16 osób (OT.4211.14.2022 Renastep).

⁴ Kilkunastu pacjentów (prof. Aleksandra Żurowska), 36 (prof. Marcin Tkaczyk) 130-273 (prof. Danuta Zwolińska), 234-273 (prof. Maria Szczepańska).

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

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

Tabela 6. Informacje dotyczące żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Renastart

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

Źródło: <https://www.vitaflor-via.com/sites/default/files/2022-07/Renastart-information-sheet.pdf>

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

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Śsspż Renastart był przedmiotem oceny Agencji trzykrotnie: raz w roku 2018 i dwa razy w roku 2020.

W roku 2018 śsspż Renastart był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek i uzyskał negatywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz negatywną rekomendację Prezesa Agencji (BIP Agencji: 177/2017).

W marcu 2020 roku Renastart był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1. roku życia i uzyskał zarówno pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendację Prezesa Agencji (BIP Agencji: 22/2020). Podczas kolejnej oceny preparatu przeprowadzonej w czerwcu 2020 roku we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od pierwszego do czwartego roku życia, Rada Przejrzystości wydała negatywne stanowisko, swoją decyzję argumentując poprzez wskazanie na korzyść ze stosowania śsspż Renastart w grupie wiekowej do 2. roku życia, przy jednoczesnym braku przekonujących dowodów naukowych dotyczących populacji starszych dzieci do 4 r.ż. Jednocześnie, Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko dla refundacji preparatu Renastart we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek stadium 4/5 u dzieci w wieku od 1. do 2. roku życia. Natomiast Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację dla śsspż Renastart we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 1. do 2. roku życia oraz we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 2. do 4. roku życia w przypadku kontynuacji stosowania produktu Renastart rozpoczętego przed 2. rokiem życia (BIP Agencji: 104/2020).

Szczegółowe informacje w tym zakresie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące preparatu Renastart

Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa	
Renastart	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2020 z dnia 1 czerwca 2020</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart, proszek, puszka á 400 g, we wskazaniu: <u>przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od pierwszego do czwartego roku życia</u>.</p> <p>Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart, proszek, puszka á 400 g, we wskazaniu: <u>przewlekła niewydolność nerek stadium 4/5 u dzieci w wieku od 1. do 2. roku życia</u>.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Wprawdzie brak jest przekonujących dowodów na działanie Renastartu, ale według nielicznych doniesień i opinii powołanych przez AOTMiT ekspertów, preparat powinien być refundowany u dzieci z PNN, w celu normalizacji kaliemii i fosfatemii oraz poprawienia bilansu energetyczno-białkowego, umożliwiającego przygotowania dziecka do transplantacji nerki.</p> <p>Ponieważ do transplantacji nerki dziecko musi mieć co najmniej 8 kg, poszerzenie populacji do 2. roku życia jest zasadne i nie będzie zbytnim obciążeniem dla budżetu. Wydłużenie wieku do 4 lat, przy braku przekonujących dowodów naukowych, Rada uznała za bezzasadne, gdyż w Polsce są dostępne leki obniżające stężenie potasu i fosforu we krwi. Jeden z ekspertów wskazał, że populację docelową powinny stanowić dzieci ze stadium 4/5 przewlekłej choroby nerek.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 32/2020 z dnia 15 lipca 2020 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart, proszek, puszka á 400 g, we wskazaniu: <u>przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 1. do 2. roku życia</u> oraz we wskazaniu: <u>przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 2. do 4. roku życia w przypadku kontynuacji stosowania produktu Renastart rozpoczętego przed 2. rokiem życia</u>.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu RenaStart we wskazaniu: <u>przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 1. do 2. roku życia</u> oraz we wskazaniu: <u>przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 2 do 4. roku życia w przypadku kontynuacji stosowania produktu Renastart rozpoczętego przed 2 rokiem życia</u>.</p> <p>W ramach analizy klinicznej odnaleziono badania, które wskazują na możliwe korzyści wynikające z zastosowania ocenianego preparatu w populacji opisanej ww. wskazaniem i dotyczące m. in. normalizowania poziomu potasu oraz zwiększania masy ciała dzieci. W procesie oceny wzięto pod uwagę, że odnalezione badania stanowią ograniczone źródło informacji dotyczących skuteczności i</p>

Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa	
	<p>bezpieczeństwa preparatu RenaStart ze względu na ich metodologię oraz brak typowych pełnotekstowych publikacji. Niemniej, zważono także, że odnalezione dowody naukowe stanowią najlepsze dowody naukowe odnalezione w procesie analizy i oceny preparatu RenaStart. Ponadto, 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.</p> <p>Odnaleziono wytyczne 9 instytucji, zalecające utrzymanie odpowiedniego poziomu wapnia i fosforanów u dzieci i niemowląt z przewlekłą chorobą nerek. W wytycznych 3 towarzystw brytyjskich wskazano m. in. preparat Renastart do stosowania u niemowląt z chorobami nerek w wieku 0-6 miesięcy (FSNT 2018, NUH-CRU 2018, CPD-BDA 2015). W wytycznych walijskich z 2014 r. (WN 2014) wymieniono preparat Renastart jako specjalistyczną mieszankę dla wcześniaków z niewydolnością nerek. W rekomendacjach europejskich (EPDWG 2012) i międzynarodowych (KDIGO 2017) nie odniesiono się do kwestii stosowania śsspż w PChN. W 2013 r. PBAC zarekomendował finansowanie Renastart, z maksymalną ilością 4-5 powtórzeń.</p> <p>Zgodnie z opiniami ekspertów zastosowanie mieszanki dietetycznej w ww. populacji może przynieść najwięcej korzyści (uzyskanie adekwatnego przyrostu masy ciała, pozwalającego na zakwalifikowanie dzieci do transplantacji nerki oraz poprawa rozwoju fizycznego). Według opinii ekspertów szczególną uwagę w procesie oceny zwrócono na wysokie koszty oraz ograniczone możliwości stosowania innych opcji terapeutycznych.</p> <p>W niniejszej rekomendacji wzięto także pod uwagę istotne kryterium zapewnienia konieczności kontynuacji terapii do 4 roku życia w przypadku osób, które rozpoczęły stosowanie Renastart przed ukończeniem 2 roku życia i u których utrzymują się korzyści ze stosowania terapii i przewyższają ryzyko jej stosowania.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2020 z dn. 2 marca 2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart, proszek, puszka á 400 g, we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1 roku życia.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Brak jest przekonujących dowodów na skuteczność śsspż Renastart (poprawa stanu odżywienia i wzrostu, wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializ itp.). Dwa badania u 15-18 chorych), wskazujące na skuteczność Renastartu w kontrolowaniu kaliemii i fosfatemii, przedstawiono tylko w formie abstraktu (Desloovere 2014, Armbrorst2019). W Polsce dostępne są leki obniżające stężenie potasu i fosforu.</p> <p>Według opinii powołanych przez AOTMiT ekspertów, Renastart powinien być refundowany u dzieci, w celu normalizacji kaliemii i fosfatemii oraz poprawienia bilansu energetyczno-białkowego i przygotowania do transplantacji nerki (osiągnięcia masy ciała ≥ 8 kg).</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 20/2020 z dn. 21 kwietnia 2020 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Renastart we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1. roku życia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W ramach analizy klinicznej odnaleziono badania, które wskazują na możliwe korzyści wynikające z zastosowania ocenianego preparatu w populacji opisanej ww. wskazaniem i dotyczące m.in. normalizowania poziomu potasu oraz zwiększania masy ciała dzieci. W procesie oceny wzięto pod uwagę, że odnalezione badania stanowią ograniczone źródło informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Renastart ze względu na ich metodologię oraz brak typowych pełnotekstowych publikacji. Niemniej, zauważono także, że odnalezione dowody naukowe stanowią najlepsze dowody naukowe odnalezione w procesie analizy i oceny preparatu RenaStart. Ponadto, 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.</p> <p>Wytyczne kliniczne oraz eksperci kliniczni pozytywnie odnoszą się do zastosowania wnioskowanego śsspż w postępowaniu dietetycznym u dzieci do 1. r.ż. z przewlekłą niewydolnością nerek. Zgodnie z opiniami ekspertów zastosowanie mieszanki dietetycznej w ww. populacji może przynieść najwięcej korzyści (uzyskanie adekwatnego przyrostu masy ciała, pozwalającego na zakwalifikowanie dzieci do transplantacji nerki oraz poprawa rozwoju fizycznego). Według opinii ekspertów szczególną uwagę w procesie oceny zwrócono na wysokie koszty oraz ograniczone możliwości stosowania innych opcji terapeutycznych.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2018 z dn. 8 stycznia 2018 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart, proszek, puszka á 400 g, we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18.0).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Główne argumenty decyzji: Brak jest twardych dowodów na skuteczność Renastart (poprawa stanu odżywienia i wzrostu, wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializ itp.). Jedyne opisane badanie zostało opublikowane jako abstrakt (Desloovere 2014) i dotyczyło skuteczności Renastartu w zwalczaniu hiperkaliemii u 18 noworodków i dzieci od 0 do 3,5 r.ż (średnio 0,6 roku). W hiperkaliemii stosuje się</p>

Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa	
	w Polsce żywicę jonowymienną (Resonium), która jest refundowanym produktem o udowodnionej skuteczności.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 7/2018 z dn. 18 stycznia 2018 r.	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu Renastart, proszek, puszka á 400 g we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18.0).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu Renastart, proszek, puszka á 400 g we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18.0).</p> <p>W ramach wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono jeden abstrakt konferencyjny, który nie dostarcza istotnych informacji na temat skuteczności stosowania wnioskowanej technologii w przewlekłej niewydolności nerek u dzieci. Brak jest m.in. danych dot. poprawy odżywienia dzieci, czy też wydłużenia okresu do rozpoczęcia dializ.</p> <p>W odnalezionych rekomendacjach podkreśla się, że produkt ten może być stosowany jako uzupełnienie diety, jednak podstawą procesu terapeutycznego w omawianym wskazaniu jest odpowiednie postępowanie dietetyczne.</p>

Źródła: <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-2020/6556-22-2020-zlc>, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6160-147-2019-zlc>, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5251-177-2017-zlc>, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/104/SRP/U_22_167_200601_s_32_Rena_Start_import.pdf

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart był sprowadzany w ramach importu docelowego w latach 2016-2022.⁵

We wskazaniu zbliżonym do ocenianego oceniano w Agencji dwa śsspż o podobnym składzie sprowadzane w ramach importu docelowego⁶:

Kindergen, w 2019 r. we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek. Preparat uzyskał negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2019 z dnia 9 września 2019 r.) oraz negatywną rekomendację Prezesa Agencji (Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 77/2019 z dnia 24 września 2019 r.) – BIP Agencji: 147/2019⁷.

Renastep w 2022 r. we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne wydawanie zgód na refundację śsspż Renastep, roztwór doustny, we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych. Jednocześnie, Rada Przejrzystości uznała za zasadne wydawanie zgód na refundację śsspż Renastep, roztwór doustny, we wskazaniu: stadium 4 przewlekłej choroby nerek oraz przewlekła niewydolność nerek, oba wskazania u pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 do 7 roku życia (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2022 z dnia 29 sierpnia 2022 r.). Natomiast Prezes Agencji nie rekomendował wydawania zgód na refundację śsspż Renastep we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych oraz rekomendował we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 3. do 7. roku życia (Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 86/2022 z dnia 21 września 2022 r.) – BIP Agencji: 67/2022.

⁵ Źródło: raport nr OT.4311.13.2019 Kindergen oraz dane uzyskane z MZ pismem z dnia 17.01.2023 r. znak: PLD.45341.1273.2022.AD.

⁶ 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>

⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6160-147-2019-zlc>

5. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinie czterech ekspertów klinicznych, które 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 8. 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	Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Żurowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<p>Leczenie dietetyczne – zalecane u 100% pacjentów. Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii – 100%. Technologia najtańsza. Przygotowanie posiłków z produktów, które zawierają małą ilość potasu i fosforu, a jednocześnie są wysokokaloryczne. W praktyce samą dietą nie jesteśmy w stanie osiągnąć zamierzonych celów.</p> <p>Renastart – odsetek pacjentów aktualnie stosujących 2-5%. Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 10-25%. Technologia najskuteczniejsza. Produkt wysokoenergetyczny o zawartości białka, wapnia, chlorku, potasu, fosforu dostosowanych do potrzeb dzieci z zaawansowaną PCHN z zaburzeniami elektrojelitowymi typowymi dla tej fazy PCHN.</p> <p>Kindergen – obecnie niedostępny w Polsce.</p>	<p>Postępowanie dietetyczne – zalecane u 100% pacjentów. 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.</p> <p>Renastart – 5% w naszym Ośrodku. Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii – 10-20%.</p> <p>Renastart (100 g) = 477 kcal, 7,5 g białka, 60 g węglowodany (4 g cukry), tłuszcze 23 g. Wysokoenergetyczny produkt z niską zawartością białek, wapnia, chlorku, potasu, fosforu i witaminy A. Zawiera białko serwatkowe, aminokwasy, węglowodany, tłuszcze, witaminy, składniki mineralne, pierwiastki śladowe i długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe (LCP): kwas arachidonowy (AA) i dokozaheksaenowy (DHA) [ulotka].</p> <p>Kindergen – dieta kompletna pod względem odżywczym zawierająca białko serwatkowe, węglowodany, tłuszcze, witaminy, składniki mineralne i pierwiastki śladowe, niska zawartość potasu, chloru, wapnia, fosforu i witaminy A formuła preparatu opracowana na podstawie</p>	<p>Restrykcyjna dieta hipofosforanowa i ubogopotasowa aktualnie stosowana u 99% pacjentów. W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii odsetek pacjentów stosujących to 90% (dzieci starsze). Jest to technologia najtańsza. Standard postępowania wg podręczników.</p> <p>Preparaty mleczne dedykowane PCHN z niewydolnością nerek, aktualnie stosowane u 1% pacjentów. W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii odsetek pacjentów stosujących to 10% (dzieci od 2 do 4 r.ż). Stosowana u nielicznych ze względu na koszt.</p>	<p>Renastart – aktualnie kilkanaście dzieci rocznie dla całej Polski, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii – tyle samo. Szacowanie to wynika z epidemiologii PChN dzieci > 2 r. życia oraz faktu, że nie wszystkie dzieci z tym rozpoznaniem będą potrzebowały Renastartu, szczególnie w sytuacji jednoczesnego dostępu do Kinder genu.</p> <p>Wskazany jako technologia najskuteczniejsza. Jako uzasadnienie podano, że nie ma innych dostępnych preparatów dla dzieci [przypis analityka].</p> <p>Kindergen – odsetek pacjentów aktualnie stosujących – kilkoro i tyle też wskazano w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii.</p> <p>Renastep – odsetek pacjentów aktualnie stosujących – kilkoro i tyle też wskazano w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii. W opinii wskazano, iż stanowi on preparat Renastartu w płynie dla najmłodszych dzieci.</p>

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	Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Żurowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
		<p>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 [ulotka].</p> <p>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 [ulotka].</p>		
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</p>	<p>Trudne do uzyskania wyrównanie zaburzeń elektrolitowych oraz przyrostu masy ciała z powodu zbyt dużych ograniczeń. Ograniczenia podaży fosforanów wiąże się bowiem ze zminimalizowaniem produktów mlecznych, które u małych dzieci dominują. Z kolei ograniczenie przetworzonej żywności i napojów gazowanych jest trudne u starszych dzieci. Poza tym skład poszczególnych produktów czasem się wyklucza (mało fosforu, więcej potasu).⁸</p>	<p>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.</p> <p>Desloovere 2021⁹</p> <p>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 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</p>	<p>Leczenie dietą restrykcyjną i lekami hamującymi wchłanianie fosforanów oraz potasu jest trudne do prowadzenia w grupie wiekowej 2-4 lata oraz z założenia powoduje niedobory białkowo-kaloryczne. Powoduje to zaburzenia wzrostu i niedożywienie w tej grupie wiekowej, która szczególnie wrażliwa na niedostatki dietetyczne. Udział produktów czysto mlecznych (mleka) u dzieci powyżej 48 miesięcy istotnie maleje z wiekiem, dlatego największe problemy mają dzieci z najmłodszego przedziału wiekowego. Dzieci starsze opierają swoje żywienie na składnikach z diety osób dorosłych i znaczenie preparatów spada istotniej.</p> <p>Koszty preparatów hamujących wchłanianie fosforanów i potasu z diety są znaczące dla pacjenta – nie są objęte refundacją i podnoszą koszt terapii. Preparaty mają dodatkowe działania</p>	<p>Preparat żywieniowy Renastart jest leczeniem spersonalizowanym dla problemów żywieniowych dzieci małych z przewlekłą chorobą nerek, który umożliwia im dostarczenie odpowiedniej dla wzrostu ilości białka przy ograniczeniu dawki fosforanów oraz potasu, które zawarte są w produktach żywieniowych dzieci ze zdrowymi nerkami.</p> <p>Nie ma innych opcji leczenia ani możliwości stosowania ograniczeń dietetycznych, które umożliwią dostarczenie dzieciom podstawowej ilości białka z ograniczeniem zwartej w nich fosforu oraz warzyw oraz owoców z ograniczeniem zawartych w nich dużych ilości potasu.</p> <p>Renastart jest podstawowym preparatem żywieniowym, często wyłącznym w</p>

⁸ Znowelizowane międzynarodowe zalecenia dietetyczne zostały niedawno opublikowane przez grupę ekspertów (Pediatric Nephrology, 2021, 36(6);1331-1346)

⁹ Wytyczne kliniczne opisane także w rozdz. 6 niniejszego raportu, oznaczone tam jako PRNT 2021.

Desloovere A, Renken-Terhaerd 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	Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Żurowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
		<p>zawartości K⁺ u niektórych dzieci może być niesmaczna. Ponadto u niewielkiej grupy dzieci z PChN lub dializowanych może występować uporczywa hipokaliemia (bez hipofosfatemii), 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>Rekomendacje z opracowania:</p> <p>Prowadzenie zapisów 24-godzinnych diety w porównaniu z 3-dniowym dziennikiem diety (półilościowym lub ważonym) lub kwestionariuszem</p>	<p>niepożądane z przewodu pokarmowego opisane w ChPL. Część z nich nie może być stosowana u najmłodszych chorych.</p>	<p>leczeniu żywieniowym dzieci z przewlekłą chorobą nerek w pierwszych 2 latach życia, a u dzieci > 2. roku życia (do ok 10 roku) preparatem, który jest stosowany w zależności od indywidualnej potrzeby dziecka jako część całkowitego leczenia żywieniowego.</p>

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	Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Żurowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
		<p>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 CKD2-5D.</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>		
<p>Jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?</p>	<p>Możliwość nietolerancji lub odczynów alergicznych.</p>	<p>Brak problemów.</p>	<p>Technologia oceniana ma przede wszystkim znaczenie dla dzieci, których podstawowym składnikiem pokarmowym jest mleko czyli do 2 r.ż. W przypadku dzieci z PCHN zaburzenia wzrastania i rozwoju i wady towarzyszące przesuwają granicę do wieku około 4 lat. Dzieci starsze istotnie rzadziej korzystają z mleka i w ich diecie przeważają pokarmy standardowe. Znaczenie tej nowej technologii dotyczy indywidualnych i nielicznych chorych.</p>	<p>Nie widzę takich problemów; preparat jest dobrze znany, stosowany w wielu krajach od lat, opisano pojedyncze przypadki jego nietolerancji. Nie ma innych odpowiedników i jest niezbędnym całkowitym leczeniem żywieniem u niemowląt, u dzieci > 2 r. życia już jedynie częścią całkowitego żywienia.</p>

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	Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Żurowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanych z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?	Nie widzę zagrożeń, o ile będą przestrzegane zasady włączenia preparatu (zaburzenia elektrojelitowe, głównie fosforu i potasu oraz brak przyrostu masy ciała).	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.	Nie widzę zastosowanie niewłaściwego ani nadużyć. To jest tak specyficzne leczenie, ograniczone do wybranych ośrodków w Polsce i indywidualizowane, że nadużycia są praktycznie niemożliwe.,	Nie widzę takiego zagrożenia gdyż wskazania do jego zastosowania są ściśle określone, dotyczą dzieci ciężko chorych z niewydolnością nerek, będących pod opieką poradni specjalistycznych nefrologicznych. Żywnienie nie nadaje się dla dzieci zdrowych.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Najczęściej są to pacjenci w stadium 4 i 5. przewlekłej choroby nerek, u których doszło do niedożywienia oraz hiperkaliemii i hiperfosfatemii, a także dzieci w 3 stadium, u których rzadziej doszło do w/w zaburzeń.	Dzieci w stadium 3-5 PChN. Nie ma jednego produktu dojelitowego spełniającego potrzeby wszystkich małych dzieci z PChN. Warto zauważyć, że małe dzieci z CKD, szczególnie te poniżej 2 lat, są podatne na niedożywienie i często wymagają dodatkowego żywienia dojelitowego (takiego jak karmienie przez zgłębnik lub gastrotomię) w celu zachowania normalnego wzrostu stąd zastosowanie preparatów mlecznych o niskiej zawartości fosforanów i wapnia w diecie dzieci z PChN jest uzasadnione. Dotyczy to nie tylko dzieci z PChN poniżej 2. roku życia, ale też małych dzieci do 3.-4. roku życia a także starszych, u których pojedyncze posiłki mleczne ubogopotasowe i ubogofosforanowe są doskonałym uzupełnieniem niedoborowej diety wymuszonej przez chorobę zasadniczą czyli PChN.	Tak. Dzieci 2-4 rok życia i dzieci o wyraźnym opóźnieniu w rozwoju (wielowodzie, zaburzenia neurologiczne), których dieta jest dietą płynną. Tak. Populacja dzieci z eGFR,30 ml – 4-5 stadium PCHN. Mniej zaawansowane stadia PCHN – odniosą mniejszą korzyść ze stosowania tej technologii.	Dzieci, u których jest większa tendencja do zaburzeń elektrolitowych (hiperkaliemii oraz hiperfosfatemii) które występują u dzieci z zaawansowanymi stadiami PChN czy u dzieci dializowanych lub z anurią czy oligurią.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje),	Pacjenci we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek (stadium 1-2). Nie korzystają również pacjenci, u których technologia jest wskazana z powodu wymiernych powyżej	Dzieci w stadium 1-2 PChN bez zaburzeń kaliemii i fosfatemii.	We wnioskowanej populacji dzieci > 4 r. ż. w większości nie korzystają z tej technologii. Uważam, że powinna być zarezerwowana dla dzieci ze znacznym upośledzeniem czynności nerek, czyli w	Nie dotyczy

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	Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Żurowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	zaburzeń, ale nie spełniają kryteriów wiekowych (dzieci < 2. roku życia).		fazie G4-5 PCHN, gdzie występuje klinicznie istotna retencja fosforanów i potasu. Wąska grupa dzieci z PCHN i ciężką postacią alergii na białko mleka krowiego – wymagane podawanie hydrolizatów białek.	
Jaki jest średni czas stosowania śsspż Renastart we wskazaniu uwzględnionym na początku formularza?	Do czasu transplantacji nerki u dzieci w zaawansowanych stadiach PCHN.	Od stadium 3 PChN poprzez dializoterapię aż do momentu transplantacji nerki. Czyli zwykle 2-5 lat.	Do uzyskania skutecznego przeszczepienia nerki, śmierci lub czasu, kiedy mleko przestanie być spożywane jako główny posiłek: 48 i więcej m.ż.	Powyżej 2. roku życia czas stosowania jest indywidualny, ustalony zgodnie z zaleceniami dietetyka (przez okres 1-8 lat).
Jaki jest schemat dawkowania ocenianego śsspż w praktyce klinicznej we wskazaniu uwzględnionym na początku formularza?	Dawka RenaStartu jest indywidualizowana, dostosowana do stopnia zaburzeń elektrolitowych oraz potrzeb energetycznych danego pacjenta. Może być on stosowany wraz z mieszankami lub karmieniem piersią, może być też podawany samodzielnie. Powinien jednak pokrywać co najmniej 20% zapotrzebowania kalorycznego. Sposób podawania opisany jest szczegółowo w ulotce.	Ten preparat należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza nefrologa dziecięcego w zależności od masy ciała dziecka i aktualnego stanu odżywienia. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem. Sposób stosowania <ul style="list-style-type: none"> • preparat przeznaczony do karmienia doustnego lub przez sondę • proszek należy dodać do przegotowanej ostudzonej wody • następnie wstrząsnąć, aż proszek zostanie rozpuszczony Dawkowanie Dawkę preparatu dostosowuje lekarz. <ul style="list-style-type: none"> • standardowe rozcieńczenie uzyskuje się przez dodanie 1 płaskiej miarki preparatu Renastartu (7 g) do 30 ml wody • do odmierzenia właściwej ilości proszku należy zawsze używać miarki dołączonej do opakowania (ulotka). 	Zastępowanie każdego posiłku mlecznego opartego na mleku standardowym 2-4 posiłków dziennie w zależności od wieku.	Jako leczenie uzupełniające: ilość ustalona indywidualnie do zapotrzebowania białkowego – u dzieci > 2 r życia od 200-800 ml/dobę rozpuszczonego preparatu. Dzieci, które wymagają podawania preparatu Renastart dodatkowo otrzymują również inne produkty, tak więc w praktyce ilość Renastartu dziennie, którą podajemy wynosi do 150 g.

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	Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Żurowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
<p>Proszę o wskazanie różnic i podobieństw między śsspż Renastart a innymi podobnymi preparatami stosowanymi u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą niewydolnością nerek (Renastep, Kindergen, inne).</p>	<p><i>Wszystkie wymienione powyżej preparaty są podobne i uzupełniają dietę dostarczając więcej kalorii. Wszystkie służą do obniżenia stężenia potasu i fosforu we krwi.</i></p>	<p><i>Skład wszystkich mieszanek zapewnia dietę wysokokaloryczną, niskopotasową i niskofosforanową.</i></p>	<p><i>Nie widzę istotnych klinicznie różnic.</i></p>	<p><i>Renastep – ten sam preparat, ale w innej postaci (płyn w butelce) przeznaczony dla niemowląt.</i></p> <p><i>Kindergen: preparat starszy od Renastart o zbliżonym składzie i wskazaniach do stosowania; główną różnicą jest brak w składzie preparatu Kindergen długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (LCP), niezbędnych do rozwoju siatkówki i mózgu. Z tego względu w przypadku stosowania preparatu Kindergen jako wyłącznego źródła pożywienia u niemowląt i małych dzieci należy dodatkowo podawać kwasy Omega.</i></p>

W swoim stanowisku prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska jako komparator wskazała preparat Renilon, jednak z uwagi na brak ujęcia tego produktu w sprawozdaniu otrzymanym z MZ nie ujęto go jako technologii alternatywnej. Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska w uwagach wskazała, że preparat Renastart powinien być refundowany z uwagi na fakt, iż bardzo dużo dzieci z tej grupy pochodzi z biednych rodzin, które nie mogą pozwolić sobie na zakup preparatu w normalnej cenie. Również prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk w swoim stanowisku wskazał, iż uważa, że produkt powinien być refundowany dla dzieci, których żywienie oparte jest w istotnej mierze na diecie z produktami mlecznymi oraz w zaawansowanych stadiach PCHN 4-5, gdzie następuje istotna retencja fosforanów i potasu. Kluczowymi pacjentami są dzieci poniżej 4 r.ż., ale w wyjątkowych przypadkach (głębokie upośledzenie, zaburzenia rozwoju) takie mleko może być przydatne dla dzieci starszych niż 4 lata. Natomiast prof. dr hab. n. med. Aleksandra Żurowska nadmieniła, że preparaty żywieniowe Renastart/Renastep/Kindergen są stosowane w wybranej grupie dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek, która jest zaliczana do chorób rzadkich. Dotyczy to leczenia żywieniowego dla niewielkiej liczby chorych, których problemy żywieniowe oraz trudności w prawidłowym rozwoju są tak nasilone, że dzieci te kwalifikowane są do leczenia hormonem wzrostu z powodu niskorosłości. Nadmieniła również, że istnieje bezwzględna potrzeba nie tylko dostępności tych niszowych preparatów na polskim rynku, ale ich refundacji. Rodziców z ciężko chorym dzieckiem z przewlekłą chorobą nerek nie stać na pokrycie kosztów tego leczenia żywieniowego. Ta niewielka grupa ciężko chorych dzieci, których czeka dializoterapia i przeszczep nerki wymaga znacznej ilości dodatkowych leków, które w Polsce w przeciwieństwie do innych krajów europejskich nie są objęte refundacją lub są tylko częściowo refundowane.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 17-18.01.2023 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- 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 Society for Peritoneal Dialysis, ISPD (<https://ispd.org/>)
 - National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF KDOQI (https://www.kidney.org/professionals/guidelines/guidelines_commentaries, <https://www.ajkd.org/content/kdoqiguideines>)
 - International Society of Nephrology (ISN), Kidney Disease Improving Global Outcome, KDIGO (<https://kdigo.org/guidelines/>)
- strony towarzystw naukowych związanych z 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/>

Z uwagi na fakt, iż obecnie oceniane technologie i wskazanie pokrywają się z raportem dotyczącym produktu Renastep z 2022 r. (OT.4211.14.2022) w niniejszym raporcie przedstawiono wytyczne kliniczne odnalezione w 2022 r. oraz przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne. Jako datę odcięcia dla wyszukiwania przyjęto sierpień 2022 r.

Do analizy włączono 6 wytycznych dot. 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.

Preparat Renastart wymieniany jest w brytyjskich wytycznych NHS 2022 oraz BDA 2020. Autorzy 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. W przypadku utrzymującej się hiperfosfatemii w celu uregulowania poziomu fosforanów w surowicy można zastosować preparaty Kindergen lub Renastart. Natomiast wytyczne NHS 2022 wskazują, że suplementy takie jak Renastart i Renastep nie powinny być stosowane jako jedyne źródło żywienia oraz bez konsultacji z pediatrycznym dietetykiem nefrologicznym (ang. renal paediatric dietitian).

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NHS 2022 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku hiperkaliemii związanej z chorobą nerek u dzieci. 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"> • zaplanowanie diety ubogiej w potas (zwykle odpowiada to ok. 1 mmol K⁺ na kg masy ciała); • upewnienie się, że jakiegokolwiek produkty lub suplementy mają niską zawartość potasu; • poinformowanie rodziny/szkoły/przedszkola o wymaganiach dietetycznych. <p>Jeżeli dieta ma być stosowana > 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 Renastep (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>PRNT 2021 (Międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia dzieci z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2-5 oraz dializowanych. <u>Zalecenia w przypadku hiperkaliemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku niemowląt karmionych piersią należy zmniejszyć spożycie potasu, zastępując część mleka matki preparatem dla niemowląt o niskiej zawartości potasu [rekomendacja słaba, D]; • 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]; • 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]; <p><u>Zalecenia w przypadku hipokaliemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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] <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>
<p>NICE 2021 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku przewlekłej choroby nerek (PChN).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). • 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. • Suplementy witaminy C, kwasu foliowego lub karnityny nie powinny być stosowane w leczeniu niedokrwistości związanej z PChN. • 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. <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji oraz poziomie dowodów.</i></p>
<p>BDA 2020 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące żywienia dietetycznego dzieci 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"> • Zapotrzebowanie energetyczne u dzieci z PChN jest takie samo jak u dzieci zdrowych. • Podwyższony poziom mocznika w połączeniu ze zwiększonym poziomem potasu może sugerować katabolizm i potrzebę zwiększenia spożycia energii niebiałkowej. • W przypadkach hiperkaliemii należy zmodyfikować dietę, a wszelkie stosowane suplementy diety należy wymienić na takie o niskiej zawartości potasu. • 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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • W przypadku niemowląt w wieku > 12 miesięcy lub o masie większej niż 8 kg można rozważyć stosowanie kompletnych pod względem odżywczym suplementów diety. <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji oraz poziomie dowodów.</i> <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>PRNT 2020 (Międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą zaleceń odnośnie do zapotrzebowania na energię i białko u dzieci z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2-5 oraz dializowanych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugeruje się, aby zapotrzebowanie energetyczne u dzieci z PChN ustalić na poziomie zbliżonym do zapotrzebowania u dzieci zdrowych [rekomendacja umiarkowana, B]; • Sugeruje się, by spożycie białka u dzieci dializowanych było wyższe niż u pacjentów niedializowanych, aby uwzględnić utratę białka podczas dializy [rekomendacja słaba, C]; • 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]; • Sugeruje się, aby dodatkowe suplementy diety były przepisywane w sposób stopniowy, by zmaksymalizować tolerancję tych preparatów [rekomendacja słaba, D]; • W miarę możliwości preferowaną drogą karmienia jest podanie doustne [rekomendacja słaba, C]; • W celu poprawy stanu odżywienia należy rozpocząć żywienie dojelitowe u dzieci, u których podanie drogą doustną jest problematyczne [rekomendacja umiarkowana, B]. • 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]; <p><i>Każde zalecenie oceniano z rekomendacją silną, umiarkowaną lub słabą na podstawie dowodów poziomu A, B, C, D lub X:</i> <i>A – dobrze zaprojektowane i przeprowadzone metaanalizy na odpowiedniej populacji;</i> <i>B – dowody z badań eksperymentalnych lub z wielu badań obserwacyjnych z małymi ograniczeniami;</i> <i>C – dowody z pojedynczych badań obserwacyjnych lub wielu badań z poważnymi ograniczeniami;</i> <i>D – opinie ekspertów, opisy przypadków,</i></p>
<p>PTN 2019 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą zasad żywieniowych w przewlekłej chorobie nerek.</p> <p>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:</p> <p>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"> • modyfikację diety; • zastosowanie suplementów diety; • żywienie dojelitowe lub pozajelitowe. <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.</p> <p>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.</p> <p>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 > 0,8 g/kg/d. w PChN stadium 3.–4. lub > 1,2 g/kg/d. w przypadku PChN stadium 5D oraz podaży kalorii 30–35 kcal/kg/d. Ponadto celem jest utrzymanie stężenia albuminy > 4,0 g/dl, a prealbuminy > 30 m.</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji oraz poziomie dowodów.</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 środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart 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> oraz <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 30.01.2023 r. z użyciem słowa kluczowego Renastart, odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą finansowania ocenianego śsspż. W 2013 r. PBAC zarekomendował do umieszczenia na liście produkt Renastart (zapakowany w puszkę, z maksymalną ilością 4 i 5 powtórzeń, z ceną za gram proszku równoważną temu, zapakowanego w saszetki oraz pod tymi samymi warunkami, co Renastart w saszetkach¹⁰). W ramach rekomendacji wskazano, że produkt jest przeznaczony do stosowania w populacji niemowląt lub małych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek wymagających leczenia dietą z niską zawartością białka i fosforu lub z niską zawartością białka, fosforu i potasu.

W toku wyszukiwania na stronie PHARMAC¹¹ (Nowa Zelandia) odnaleziono również informacje odnośnie 7 wniosków złożonych w latach 2021-2022 dot. finansowania leczenia preparatem Renastart dla indywidualnych pacjentów. Wszystkie z nich zostały pozytywnie rozpatrzone.

Odnosząc się do technologii alternatywnych, w raporcie dotyczącym produktu Renastep opisano pozytywne rekomendacje instytucji australijskiej PBAC z 2019 oraz z 2020 roku, 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 (Renastart i Kindergen) 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 produktu Renastep wśród starszych dzieci.

¹⁰ The Pharmaceutical Benefits Scheme: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-07/positive-recommendations> [data dostępu: 16.02.2023 r.]

¹¹ <https://pharmac.govt.nz/medicine-funding-and-supply/make-an-application/nppa-applications/nppa-outcome-data/> [dostęp: 30.01.2023]

8. Alternatywne technologie medyczne

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia w latach 2021-2022 w ocenianym wskazaniu wydawano zgody na sprowadzanie w ramach importu docelowego śsspż Renastart, Renastep i Kindergen.

Powyższe preparaty zostały również wskazane jako aktualnie stosowane technologie medyczne przez ekspertów klinicznych – prof. Danutą Zwolińską, prof. Marią Szczepańską oraz prof. Aleksandrą Żurowską. Profesor Marcin Tkaczyk poza restrykcyjną dietą hipofosforanową i ubogopotasową wskazał ogólnie preparaty mleczne dedykowane PChN. Dodatkowo prof. Maria Szczepańska jako technologię opcjonalną wskazała Renilon. Należy jednak zwrócić uwagę, że o ile dane pochodzące z MZ potwierdzają refundację dla pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek preparatów Renastart, Renastep i Kindergen, to 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. Danuty Zwolińskiej, prof. Marii Szczepańskiej, prof. Aleksandry Żurowskiej czy prof. Marcina Tkaczyka dotyczących śsspż Renastart, nie zostały one wskazane jako technologie alternatywne.

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

Tabela 10. Informacje dotyczące wskazanych komparatorów (Renastep i Kindergen)

Nazwa śsspż	Renastep	Kindergen
Podmiot odpowiedzialny	Vitaflo (Nestlé S.A.)	SHS Nutricia
Postać i droga podania	Gotowy roztwór do bezpośredniego podania (doustnie lub przez rurkę)	Proszek, podanie doustne lub dojelitowe
Opakowanie	Butelka 200 ml	Puszka 400 g
Skład jakościowy i ilościowy	Renastep (200 ml) = 400 kcal, 8 g białka, 42 g węglowodany (6,8 g cukry), tłuszcze 22 g Gotowa do spożycia formuła białka, węglowodanów, tłuszczu (m.in. kwasu dokozaheksaenowego – DHA), witamin i składników mineralnych dla diety ograniczonej w potas, chlor, fosfor, wapń i witaminę A.	Kindergen (100 g) = 498 kcal, 7,5 g białka, 57,6 g węglowodany (8,0 g cukry), tłuszcze 25,9 g
Wskazania	Do stosowania dietetycznego w dziecięcych chorobach nerek. Odpowiedni od 1 [Renastep ulotka 1] i od 3 [Renastep ulotka 2] roku życia.	Kindergen jest produktem przeznaczonym do stosowania jako wyłącznie źródło pożywienia 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). Może być stosowany od narodzin.
Dawkowanie	Zgodnie z zaleceniem lekarza lub dietetyka, przy uwzględnieniu wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta. Gotowa do spożycia formuła białka, węglowodanów, tłuszczów (w tym kwasu dokozaheksaenowego – DHA), witamin i minerałów dla diety ograniczonej w potas, chlor, fosfor, wapń i witaminę A.	Dawkowanie powinno być ustalone wyłącznie przez lekarza lub dietetyka i jest zależne od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
Środki ostrożności	Musi być stosowany wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza. Nie stosować dożylnie. Wyłącznie do stosowania dojelitowego (żywienie doustne lub przez rurkę). Wymagane jest regularne monitorowanie stanu odżywiania i poziomu elektrolitów. Nie nadaje się do stosowania jako jedyne źródło odżywiania.	Stosowanie pod nadzorem lekarza. Ze względu na niską zawartość potasu, chlorków, wapnia, fosforu i witaminy A w tym produkcie, która może być wymagana w przewlekłej niewydolności nerek, należy monitorować poziomy i w razie potrzeby uzupełniać poszczególne składniki odżywcze.

Źródła: <https://www.vitaflo.com/sites/g/files/lpfasj266/files/2022-08/renastep-datasheet-08.2022.pdf>;

<https://www.nestlehealthscience.com/vitaflo/conditions/paediatric-kidney-disease/renastep-hcp>;

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

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

Tabela 11. Skład śsspż Renastart, Renastep i Kindergen

Zawartość w 100 ml	Renastart Vitaflo*	Renastep Vitaflo	SHS Nutricia Kindergen
Kalorie [kcal]	100	200	100
Białko [g]	1,5	4,0	1,5
Węglowodany [g], w tym:	12,6	21	11,6
cukry [g]	1,3	3,4	1,6
Tłuszcze [g], w tym:	4,8	11	5,2
nasycone [g]	1,2	1,7	1,8
jednonienasycone [g]	2,5	7,8	2,5
wielonienasycone [g]	0,9	11	0,85
Kwas linolowy [mg]	746	1000	-
Kwas α -linolenowy [mg]	60	150	-
Kwas dokozaheksaenowy (DHA) [mg]	23	40	-
L-karnityna [mg]	4,2	4,0	2
Minerały			
Potas [mg]	22	35	23,9
Fosfor [mg]	19	30	23
Wapń [mg]	24	47	46
Sód [mg]	48	84	46,1
Chlor [mg]	18	60	16,9
Magnez [mg]	8,1	15	10,9
Żelazo [mg]	1,0	2,0	1,5
Miedź [mg]	0,08	0,16	0,075
Cynk [mg]	0,89	1,6	0,83
Mangan [mg]	0,02	0,20	0,01
Jod [μ g]	19	22	19
Molibden [μ g]	1,6	8,8	2,41
Selen [μ g]	3,8	6,3	2,6
Chrom [μ g]	1,9	3,1	1,19
Witaminy			
Witamina A [μ g]	26	39	25,8
Witamina D [μ g]	2,4	1,6	2,4
Witamina E [mg]	1,1	3,6	1,81
Witamina C [mg]	15	8,0	13,3
Witamina K [μ g]	6,0	8,8	6,7
Tiamina [mg]	0,07	0,15	0,15
Ryboflawina [mg]	0,1	0,2	0,2
Niacyna [mg]	0,83	1,5	0,91
Witamina B6 [mg]	0,1	0,21	0,11
Kwas foliowy [μ g]	16	25	16,8
Witamina B12 [μ g]	0,2	0,40	0,2

Zawartość w 100 ml	Renastart Vitaflor*	Renastep Vitaflor	SHS Nutricia Kindergen
Kwas pantotenowy [mg]	0,5	0,60	0,8
Biotyna [ug]	4,4	4,0	3,8
Cholina [mg]	32,3	40	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.vitaflousa.com/sites/g/files/lpfasj266/files/2022-08/renastep-datasheet-08.2022.pdf>;

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

Produkt Renastart (Nestlé S.A) oraz alternatywnie stosowane technologie: Renastep (Nestlé S.A) i Kindergen (Nutricia) to wysokoenergetyczne preparaty wskazane do stosowania w postępowaniu dietetycznym w chorobach nerek w populacji pediatrycznej. Renastart jest dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu do podawania dojelitowego i jest wskazany u dzieci z niewydolnością nerek od narodzin do 10. roku życia. W podobnej postaci występuje Kindergen, również jako proszek do przygotowania roztworu do podawania doustnego lub dojelitowego, jako komplementarne źródło pożywienia i jako uzupełnienie diety niemowląt. Natomiast Renastep (w odróżnieniu od pozostałych produktów), jest gotowym do użycia, roztworem, który może być podawany doustnie lub przez zgłębnik, wskazanym do stosowania u dzieci z chorobami nerek w wieku ≥ 3 lat. Nie może być on stosowany u młodszych pacjentów.

Analiza składu preparatu Renastart w porównaniu z preparatami Renastep i Kindergen pozwala zauważyć, że jest to produkt o porównywalnej kaloryczności z preparatem Kindergen tj. 100 kcal/100 ml i dwukrotnie niższej kaloryczności niż preparat Renastep (200 kcal/100 ml). Renastart zawiera kwas linolowy (746 mg/100 ml), kwas α -linolenowy (60 mg/100 ml) oraz kwas DHA (23 mg/100 ml), podczas gdy preparat Kindergen nie zawiera w swoim składzie tych komponentów. Należy przy tym zaznaczyć, że Renastart jest uboższy względem Renastepu, który zawiera wyższą zawartość ww. składników: kwas linolowy (1000 mg/100 ml), kwas α -linolenowy (150 mg/100 ml) oraz kwasy DHA (40 mg/100 ml). Stężenie L-karnityny jest dwukrotnie wyższe w preparacie Renastart (4,2 mg/100 ml) niż w Kindergen (2 mg/100 ml) i porównywalne z Renastep (4 mg/100 ml).

Wnioskowana technologia, ma niższą zawartość składników mineralnych tj. potasu, fosforu, sodu, wapnia, chlorków względem technologii alternatywnej Renastep. Względem technologii Kindergen zawartość ww. minerałów jest zbliżona, poza wapniem gdzie jego zawartość jest dwukrotnie wyższa niż w Renastarcie. 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.

Wnioskowana technologia zawiera porównywalne stężenia witamin A, D, K, C, B6, B12, niacyny, kwasu foliowego oraz choliny w porównaniu z preparatem Kindergen i niższe stężenia ww. witamin niż względem preparatu Renastep. Renastart ma również niższe ilości witaminy E, tiaminy i ryboflawiny na 100 ml produktu niż te obecne w pozostałych analizowanych preparatach.

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

Tabela 12. Ceny preparatów Renastep, Kindergen, Renastart (data dostępu 31.01.2023 r.)

Kraj	Renastart Vitaflor	SHS Nutricia Kindergen	Renastep Vitaflor
Wielka Brytania	50,95 £ za 400 g (ok. 273 zł*) Źródło: https://www.chemist.net/renastart-400g-pd-17830 (dostęp: 31.01.2023 r.)	43,99 £ za 400 g (ok. 236 zł*) Źródło: https://www.chemist.net/kindergen-400g-pd-14203 (dostęp: 31.01.2023 r.)	bd
Finlandia	78,73 € za 400 g (ok. 371 zł*) Źródło: https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication (dostęp: 31.01.2023 r.)	bd	bd
Niemcy	248,22 € za 6x400 g (ok. 1 169 zł* za opak. zbiorcze, ok. 195 zł* za 1 opak. 400g)	bd	144,78 € za 24x125 ml (ok. 682 zł* za opak. zbiorcze 24x125 ml,

Kraj	Renastart Vitaflo	SHS Nutricia Kindergen	Renastep Vitaflo
	Źródło: https://www.medpex.de/renastart-pulver-p14404882 (dostęp: 31.01.2023 r.)		28,41 zł* za butelkę 125 ml) Źródło: https://www.medpex.de/renastep-fluessigkeit-zum-einnehmen-p15401845 (dostęp: 31.01.2023 r.)
Włochy	bd	130,96 € za 400 g (ok. 617* zł Źródło: https://pharmacystore.com/kindergen-nutricia-400g (dostęp: 31.01.2023 r.)	bd

bd – brak danych

* wg średniego kursu NBP z dn. 31.01.2023 r. wynoszącego dla funta: 5,3595 zł, dla euro: 4,7089 zł (Źródło: <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursy.html> [dostęp: 31.01.2023 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 19.01.2023 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Z uwagi na fakt, iż wyszukiwanie obejmujące obecnie oceniane wskazanie a także oceniany produkt i wybrane komparatory zostało przeprowadzone w ramach prac nad raportem Renastep w 2022 r. (OT.4211.14.2022), w ramach niniejszego raportu zdecydowano o przedstawieniu dowodów naukowych na podstawie wcześniejszego wyszukiwania oraz przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne. Jako datę odcięcia dla wyszukiwania przyjęto dzień 18.08.2022 r.

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 13. Kryteria włączenia badań do analizy

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

W przypadku braku odnalezienia dowodów naukowych metodą systematyczną przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie niesystematyczne przy pomocy wyszukiwarek internetowych <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>.

Oceniana interwencja – Renastart

W ramach wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono nowych dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Renastart. Do analizy włączono publikacje odnalezione podczas prac nad raportem Renastep w 2022 r. (OT.4211.14.2022):

- badanie retrospektywne Desloovere 2014 dostępne w postaci plakatu konferencyjnego, obejmujące 18 dzieci w wieku 0-3,5 lat (średnia 0,6 lat) z hiperkaliemią związaną z zaburzeniami nerek przyjmujących Renastart, a także opisy przypadków zamieszczone na stronie producenta¹², z których dwa dotyczyły dzieci w wieku powyżej 2. lat (czyli w wieku, w którym może być zastosowana oceniana interwencja – Renastart):
- Renastart Case Study 2021a – zastosowania produktu Renastart u 6-letniego dziecka z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5;
- Renastart Case Study 2021b – zastosowania produktu Renastart u dziecka w wieku 8 lat i 10 miesięcy z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3.

¹² <https://www.vitaflor-via.com/>

Komparator – Renastep

W ramach wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono nowych dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Renastep. Do analizy włączono publikacje odnalezione podczas prac nad raportem Renastep w 2022 r. (OT.4211.14.2022), obejmujących trzy opisy przypadków zamieszczone na stronie producenta¹³:

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

Komparator – Kindergen

W wyniku wykonanego przeglądu nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Kindergen. Dostępne są jedynie publikacje z raportu nr OT.4311.19.2019 (dotyczącego śsspż Kindergen we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek), w których zawarto informację o stosowaniu u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek preparatu Kindergen, jednak nie wyodrębniono wyników dla pacjentów stosujących ww. preparat ani nie odniesiono się do skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania (Adamczyk 2012, Don 2010, Ledermann 2000, Coleman 1998, Reed 1998), stąd odstąpiono od przedstawienia ich wyników w niniejszym opracowaniu.

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego

Oceniana interwencja – Renastart

Desloovere 2014

Cel badania: opis doświadczeń z podawania nowej mieszanki pacjentom pediatrycznym z hiperkaliemią oraz określenie wpływu stosowanej interwencji na rezygnację z konieczności stosowania leków lub redukcję dawek stosowanych leków.

W badaniu przedstawiono 18 pacjentów (z Belgii) z hiperkaliemią (>4,8 mmol K/l) spowodowaną chorobami nerek, którym podawano produkt Renastart (Vitaflor). Średnia wieku: 0,6 lat (zakres: 0-3,5 lat).

Dawka produktu była dopasowywana w zależności od poziomu potasu we krwi. Pacjenci w zależności od potrzeb otrzymywali wyłącznie Renastart lub uzupełniająco z normalnymi mieszankami dla niemowląt, pokarmem stałym lub z karmieniem piersią. U dzieci, które przyjmowały żywienie w postaci stałej, dawka produktu Renastart była dostosowana do 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 cotygodniowych wyników poziomu potasu we krwi, wskaźnik Renastart/mieszanka niemowlęce 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 wpłynęło na normalizację poziomu potasu (3,6-4,8 mmol K+/l) u każdego dziecka. U większości pacjentów zakończono podawanie leków obniżających poziom potasu lub nie było potrzeby rozpoczęcia przyjmowania takich 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 umożliwia obniżenia poziomu potasu.

¹³ <https://www.vitaflor-via.com/>

Renastart Case Study 2021a

Opis przypadku przedstawiający zastosowanie produktu Renastart u 6-letniej dziewczynki z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5. Zgodnie z historią choroby w wieku 4 lat u dziewczynki wystąpiły wymioty, biegunka i niedokrwistości. Echogeniczne nerki w USG, rozpoznanie nefronoftyzy, PChN stadium 4. W wieku 5 lat nastąpiła progresja do stadium CKD 5. Wzrost i waga poniżej normy (0,4 centyl).

Wymagania żywieniowe ustalono w oparciu o wzrost w wieku 4 lat. Stosowano minimalne spożycie doustne, większość potrzeb żywieniowych zapewniano przez sondę dojelitową. Z powodu słabego wzrostu i ciągłych wymiotów, pacjentkę przeniesiono na karmienie dojelitowe. Preparat o niskiej zawartości potasu (Renastart) był testowany przez krótki okres około 7 dni jako środek zmniejszający spożycie potasu w dziecie z powodu hiperkaliemii. W tym okresie regularnie badano krew, a żywienie było dobrze tolerowane. Zastosowanie produktu Renastart w połączeniu z wysokoenergetycznymi produktami dietetycznymi pozwoliło na utrzymanie wzrostu masy ciała, a także kontrolowanie poziomu mocznika, potasu i fosforanów w surowicy (w publikacji nie podano wartości liczbowych wyników ani okresu obserwacji). Ponadto zastosowanie możliwie najprostszego postępowania dietetycznego zapewniło wsparcie pacjentce i jej 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 schyłkowej 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 przebytych przeszczepieniu nerki.

Renastart Case Study 2021b

Opis przypadku przedstawiający zastosowania produktu Renastart u dziewczynki w wieku 8 lat i 10 miesięcy z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 spowodowaną obustronną dysplazją nerek. Pacjentka przejawiała opóźnienie psychomotoryczne, brak rozwoju, otyłość, zaparcia, karmienie przez gastrostomię. Dziecko poruszało się na wózku inwalidzkim. Początkowe pomiary antropometryczne wskazały na wagę w 80. centylu i wzrost w 8. centylu.

Leczenie dietetyczne zastosowano w celu kontroli poziomu potasu i fosforanów, zamiast produktów leczniczych (związków wiążących potas i fosfor), które powodowały zaparcia u dziecka. Renastart (105 g / 1 l wody) podawano dojelitowo za pomocą rurki gastrostomijnej. Po 8 tygodniach stosowania produktu 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 – 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 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 dziecko żywiono pozajelitowo, odstawiono od piersi 35. dnia, następnie żywiono 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 (obciążenie nerek, ang. renal solute load) 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 wzmocnionym 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 – Kindergen

Brak dowodów.

9.3. Ograniczenia badań i analizy

Głównym ograniczeniem analizy są nieliczne dowody naukowe potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Renastart.

Do analizy włączono wyniki badania retrospektywnego Desloovere 2014, dostępne w postaci plakatu konferencyjnego, a także dwa opisy przypadków zamieszczone na stronie producenta (brak nazwisk autorów), opisujące zastosowanie produktu Renastart: u 6-letniego dziecka z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 oraz u dziecka w wieku 8 lat i 10 miesięcy z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 spowodowaną obustronną dysplazją nerek.

W badaniu Desloovere 2014 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 (dzieci w wieku powyżej 2. roku życia).

Dowody dotyczące jednego z komparatorów, śsspż Renastep, są również bardzo ograniczone. Odnaleziono na stronie producenta 3 opisy przypadków dotyczące stosowania preparatu 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 tych 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.

W przypadku drugiego komparatora – śsspż Kindergen, nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo.

Warto zauważyć, że w trakcie wyszukiwania odnaleziono również informacje dotyczące 2 badań klinicznych, dla których mimo zakończenia dotychczas nie opublikowano wyników:

- NA-REN-072013-03 (NCT02825784) „A Multicenter Study to Evaluate the Nutritional Suitability of Renastart (Renastart)” – wieloośrodkowym otwartym badaniu bez grupy kontrolnej, obejmującym dzieci <10 r.ż. – planowana liczba pacjentów N=15, rzeczywista liczba uczestników N=12¹⁴,
- NCT03602937 „Evaluation of Renastep (Renastep)” – otwartym badaniu bez grupy kontrolnej, obejmującym dzieci i młodzież w wieku 3-18 lat – planowana liczba pacjentów N=15, rzeczywista liczba uczestników N=20, planowany okres obserwacji 28 dni¹⁵.

Podsumowując, dostępne dowody są sklasyfikowane 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 Renastart i komparatorów obarczone jest niepewnością.

¹⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02825784>

¹⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03602937?term=Renastep&draw=2&rank=1>

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.45341.1273.2022.AD z dnia 17.01.2023 r.) w latach 2021-2022 śsspż Renastart był sprowadzany w ramach importu docelowego (w piśmie nie podano informacji na temat lat wcześniejszych). W 2021 r. refundacja objęła 15 pacjentów na łączną kwotę netto ponad 215 tys. zł, natomiast w kolejnym roku 21 pacjentów za blisko 340 tys. zł. W 2021 roku produkt Renastart zrefundowano u 3 pacjentów w wieku 0-1 lat oraz 12 w wieku ≥ 2 lat, natomiast w 2022 r. liczebności ww. przedziałach wiekowych wyniosły odpowiednio 9 i 12 dzieci.

Preparat Renastep nie był refundowany w 2021 roku, a w 2022 roku skorzystało z niego 3 pacjentów pediatrycznych powyżej 2. roku życia. Preparat Kindergen stosowało po 3 pacjentów powyżej 2. roku życia w każdym roku refundacji (w 2021 i 2022). Łączne kwoty netto poniesione na refundację technologii alternatywnych wyniosły około 44,5 tys. zł w 2021 r. i 65,5 tys. zł w 2022 r.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wydatki z perspektywy MZ przypadającego na pacjenta (Renastart, Renastep i Kindergen) w latach 2021-2022*

Rok	Śsspż	Liczba unikalnych numerów PESEL	Liczba sprowadzonych opakowań	Liczba zrefundowanych sprowadzonych opakowań	Cena jednostkowa za opakowanie [PLN]	Łączna kwota zgód na refundację netto [PLN]	Średni koszt na pacjenta netto [PLN]
2021	Renastart 400 g	15	1 328 (1080 ambulatoryjnych 248 szpitalnych)	984	218,67**	215 171,28	14 344,75
	Renastep butelka 125 ml	-	-	-	-	-	-
	Kindergen 400 g	3	335	290	160,16	44 446,40	15 482,13
2022	Renastart 400 g	21	2 684 (1996 ambulatoryjnych 688 szpitalnych)	1 547	218,67**	338 282,49	16 108,69
	Renastep butelka 125 ml	3	9 (7 ambulatoryjnych 1 szpitalne)	1 090	25,21***	27 380,80	9 126,93
	Kindergen 400 g	3	238	238	160,16	38 118,08	12 706,05

* dane uzyskane z MZ pismem z dnia 17.01.2023 r. znak: PLD.45341.1273.2022.AD.

**w piśmie zlecającym z MZ z dnia 19.12.2022 r. znak: PLD.45340.1273.2022.3.AD koszt za opakowanie 400 g wynosił 267,47 zł brutto.

*** Cena za opakowanie (24 buteleki) wynosiła 605,09 zł.

W niniejszym raporcie zdecydowano o przedstawieniu danych uzyskanych z MZ z uwagi na to, że są to najbardziej aktualne dostępne dane dotyczące kosztów ponoszonych na śsspż w ocenianym wskazaniu.

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 Renastart i komparatorów – Renastep i Kindergen. Ceny poszczególnych preparatów przyjęto w oparciu dane udostępnione przez MZ (szczegóły: Tabela 14).

Zgodnie z danymi MZ koszt netto 1 opakowania preparatu Renastart refundowanego w latach 2021-2022 wyniósł 218,67 zł, natomiast preparatu Kindergen 160,16 zł. Oba preparaty mają tę samą pojemność opakowania (proszek w puszcze po 400 g) i porównywalną zawartość kcal w 100 g. Koszt 1 butelki (125 ml) preparatu Renastep wynosi 25,21 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 MZ oszacowano na 27,66 zł w przypadku produktu Renastart, 20,10 zł w przypadku produktu Kindergen oraz 25,21 zł w przypadku Renastep. Należy zaznaczyć, że rzeczywisty koszt, który będzie ponoszony przez płatnika będzie zależny od aktualnego kursu waluty kraju, z którego Renastart będzie sprowadzany i aktualnej ceny produktu.

Tabela 15. Porównanie kosztów śsspż

Śsspż	Liczba kcal* w opakowaniu	Koszt netto ponoszony przez płatnika [PLN]			Źródło
		za opakowanie	za 1 kcal	za liczbę kcal odpowiadającą liczbie kcal zawartej w 1 butelce 125 ml Renastep	
Renastart 400 g	1976 (494 kcal / 100g)	218,67	0,110	27,66	Ulotka Renastart, dane z MZ
Kindergen 400 g	1992 (498 kcal / 100g)	160,16	0,080	20,10	Ulotka Kindergen, dane z MZ
Renastep 125 ml	250 (200 kcal / 100 ml)	25,21	0,100	25,21	Ulotka Renastep dane z MZ

* Renastart jest w postaci proszku. Komparatory dostępne są w postaci proszku (Kindergen) oraz w postaci płynu zawierającego 2 kcal/ml (Renastep). 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/lpfasj266/files/2020-06/Renastart_datasheet_FINAL.pdf dostęp: 02.02.2023 r.)

Na podstawie dawek wskazanych przez ekspertów, dokonano oszacowania kosztów związanych z refundacją preparatu Renastart w ramach importu docelowego. Prof. Marcin Tkaczyk wskazał, iż *mleko Renastart powinno zastąpić każdą porcję standardowego mleka użytego bądź do picia bądź do podstawowych produktów mlekopochodnych np. naleśników. Dla dziecka 2 letniego to np. 2-3x 150-200 ml. Zatem codzienne wykorzystanie preparatu kształtuje się na poziomie od 70-140 g¹⁶ na pacjenta. W opinii eksperta Renastart powinien być stosowany do czasu transplantacji nerki u dziecka lub do końca życia, jeśli dziecko nie jest kwalifikowane do transplantacji, póki zgodnie z zaleceniami mleko powinno być spożywane – czyli najczęściej do 4.-5. roku życia. Natomiast prof. Aleksandra Żurowska wskazała, że u dzieci > 2. roku życia dawka Renastart wynosi od 200-800 ml/dobę rozpuszczonego preparatu (47-187 g). Prof. Maria Szczepańska dzienną dawkę określiła na średnio 100-150 g, a czas leczenia – do przeprowadzenia transplantacji nerki. Prof. Danuta Zwolińska wskazała, że w praktyce podawana ilość produktu Renastart wynosi do 150 g dziennie.*

¹⁶ Do obliczeń wykorzystano proporcję 7 g na 30 ml pozwalające na uzyskanie 20% roztworu dostępne w ulotce Renastart oraz przedstawione przez eksperta klinicznego prof. Marię Szczepańską. Zgodnie z ulotką Renastart możliwe do stosowania są różne stężenia preparatu Renastart tj. 15% oraz 20%.

W oszacowaniach wpływu na budżet przyjęto następujące założenia:

- liczebność populacji docelowej uwzględniono w trzech wariantach: średnim (N=127), minimalnym (N=18) i maksymalnym (N=273) na podstawie opinii ekspertów klinicznych.
- dzienne zużycie preparatu zostało określone dla trzech wariantów, które uwzględnia minimalne (47 g), maksymalne (187 g) i średnie (124) dzienne spożycie preparatu Renastart przez pacjenta w skali roku. Przyjęto, że stosowanie preparatu nie zostanie przerwane. Uwzględnione dawki zostały określone w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

Przy przyjęciu średniego dawkowania wskazanego w stanowiskach eksperckich, wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu Renastart na jednego pacjenta mogą wynieść ok. 30,3 tys. zł w skali roku przy uwzględnieniu średniej dawki (124 g/dzień), 11,5 tys. zł przy dawce minimalnej (47 g/dzień) oraz 45,7 tys. zł przy dawce maksymalnej (187 g/dzień).

Oszacowane roczne koszty w populacji docelowej wynoszą w przybliżeniu 3,9 mln zł w wariancie podstawowym (min.: 0,21; maks.: 12,5). Należy jednak zwrócić uwagę, że wszystkie uwzględnione warianty zakładają codzienne stosowanie przez pacjentów śsspż Renastart. Według stanowisk eksperckich dawkowanie musi być jednak 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.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Prognozowane roczne* wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Renastart

Wariant	Koszt na pacjenta [PLN]	Koszt na populację [mln PLN]	Źródło/Komentarz
Wariant podstawowy uwzględniający średnią liczebność (N=127) i średnią dawkę 124 g wyznaczoną w oparciu o opinie ekspertów	30 284,96	3,85	Minimalna i maksymalna liczebność populacji została określona w oparciu o opinie ekspertów klinicznych (szczegóły: rozdz. 3.2). Wariant minimalny został określony w oparciu o opinię prof. Aleksandry Żurowskiej, która wskazała, że liczebność populacji stosującej Renastart wyniesie kilkanaście osób i się nie zmieni, zatem przyjęto liczebność zgodną z danymi MZ za 2022 r., w wieku powyżej 1 lat. Wariant minimalny został określony w oparciu o opinię prof. Danuty Zwolińskiej.
Wariant minimalny uwzględniający minimalną liczebność populacji (N=18) oraz minimalną dzienną dawkę w ilości 47 g wskazaną przez ekspertów	11 478,98	0,21	Wartość średnią stanowi średnią ze wskazanych przez ekspertów klinicznych liczebności.
Wariant maksymalny uwzględniający maksymalną liczebność populacji (N=273) maksymalną dzienną dawkę w ilości 187 g wskazaną przez ekspertów	45 671,67	12,47	Dawka dzienna preparatu Renastart została określona w oparciu o opinie ekspertów klinicznych, w obliczeniach uwzględniono dawkę minimalną, maksymalną oraz średnią (szczegóły: rozdz. 5). Koszt ok. 0,67 zł za 1 g produktu.** przyjęto w oparciu o dane przekazane przez MZ.

* Przyjęto, że rok ma 365,25 dni

**cena śsspż Renastart proszek doustny podana w pimie z dnia 19.02.2023 znak: PLD.45340.1273.2023.3.AD na postawie ceny aptecznej opakowanie 400g – 267,47 zł. (<https://www.aptekaodserca.pl/renastart-prosz-i-doc-400-g.html>)

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 zaobserwowano wzrost zapotrzebowania na śsspż Renastart w ramach importu docelowego w roku 2021 (44 złożone wnioski) w stosunku do następnego (72 wnioski). Obecnie sprowadzane są również śsspż Kindergen oraz Renastep, które refundowane są dla niewielkiej liczby osób w ciągu roku (2021 r. – 3, 2022 r. – 6),
- brak danych dotyczących rzeczywistego zużycia produktu Renastart u polskich pacjentów pediatrycznych stosujących ten środek. Na 44 złożone wnioski w 2021 r. wydano 25 zgód na refundację, natomiast w 2022 r. na 72 wnioski uzyskano 38 pozwoleń na ich sprowadzenie i zrefundowanie kosztów. Dostępne są jedynie dane w zakresie liczby zrefundowanych opakowań w ramach uzyskanych zgód w poszczególnych latach dla konkretnie wskazanej liczby pacjentów. Nie są znane przyczyny braku

pozytywnego stanowiska dla pozostałych złożonych wniosków oraz liczby pacjentów, których te wnioski dotyczyły,

- przyjęcie, że wszyscy pacjenci będą stosować produkt codziennie przez pełen rok,
- uwzględnienie w obliczeniach kosztów wyłącznie śsspż.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 19.12.2022 r., znak PLD.45340.1273.2022.3.AD (data wpływu do AOTMiT: 19.12.2022 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 żywieniowego¹⁷:

- Renastart, proszek, puszka á 400 g¹⁸

we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek¹⁹ u pacjentów pediatrycznych powyżej 2. roku życia, sprowadzanego 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 wydano 25 zgód na sprowadzenie w ramach importu docelowego preparatu Renastart na kwotę 251 171,28 zł netto, zaś w 2022 r. 38 pozwoleń na kwotę 338 282,49 zł netto.

Zgodnie z ulotką Renastart jest to: proszek do przygotowania roztworu do podawania dojelitowego, w tym przez zgłębnik nosowo-gardłowy, ale również przez karmienie butelką. Do stosowania w dietetycznym postępowaniu w niewydolności nerek u dzieci od narodzin do 10. roku życia.

Problem zdrowotny

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

U dzieci z PChN dochodzi do zaburzeń odżywiania i niedoborów białka z takich powodów jak jadłowstręt, nudności i wymioty w przebiegu mocznicy, a także nieprawidłowe odczuwanie smaku. Szczególnie małe dzieci potrzebują odpowiedniej podaży kalorii w celu zapewnienia wzrostu oraz podaży białka umożliwiającej utrzymanie równowagi azotowej i zachowanie beztłuszczowej masy ciała. Niektórzy chorzy mogą wymagać dodatkowego żywienia przez sondę (zgłębnik nosowo-gardłowy) lub gastrostomię, jeśli odżywianie doustne nie zapewni osiągnięcia właściwej masy ciała i wzrostu. Ponieważ podczas dializowania dochodzi do utraty wielu witamin, dzieci leczone tą metodą wymagają uzupełniania witamin w diecie, zwłaszcza kwasu foliowego, pierwiastków śladowych i witamin z grupy B. Częstość występowania PChN wśród dzieci w wieku poniżej 16 lat wynosi 1,5-3 na 1 000 000.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Do analizy włączono 6 wytycznych dot. postępowania żywieniowego w przypadku przewlekłej choroby nerek (PChN). Produkt Renastart wymieniany jest w brytyjskich wytycznych NHS 2022 oraz BDA 2020. Autorzy 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. W przypadku utrzymującej się hiperfosfatemii w celu uregulowania poziomu fosforanów w surowicy można zastosować preparaty Kindergen lub Renastart. Natomiast wytyczne NHS 2022 wskazują, że suplementy takie jak Renastart i Renastep nie powinny być stosowane jako jedyne źródło żywienia oraz bez konsultacji z pediatrycznym dietetykiem nefrologicznym (ang. renal paediatric dietitian).

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia w latach 2021-2022 wydawano zgody na sprowadzanie w ramach importu docelowego śsspż Renastart, Renastep i Kindergen w ocenianym wskazaniu. Powyższe preparaty zostały również wskazane jako aktualnie stosowane technologie medyczne przez ekspertów klinicznych – prof. Danutą Zwolińską, prof. Marią Szczepańską oraz prof. Aleksandrą Żurowską. Profesor Marcin Tkaczyk poza restrykcyjną dietą hipofosforanową i ubogopotasową ogólnie wskazał preparaty

¹⁷ 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/>)

¹⁸ Według ulotki Renastart to: proszek do sporządzania roztworu doustnego lub przez zgłębnik.

¹⁹ Według ekspertów klinicznych obecnie stosowany jest termin: przewlekła choroba nerek (PChN)

mleczne dedykowane PChN. Dodatkowo prof. Maria Szczepańska jako technologię opcjonalną wskazała Renilon. Należy jednak zwrócić uwagę, że o ile dane pochodzące z MZ potwierdzają refundację preparatów Renastart, Renastep i Kindergen dla pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, to 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. Danuty Zwolińskiej, prof. Marii Szczepańskiej, prof. Aleksandry Żurowskiej czy prof. Marcina Tkaczyka dotyczących śsspż Renastart, nie zostały one wskazane jako technologie alternatywne.

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

Produkt Renastart ma zbliżony skład do produktów Kindergen i Renastep. Pod kątem kaloryczności zbliżony jest zaś do preparatu Kindergen. Renastart podobnie jak Renastep zawiera kwas linolowy, kwas α -linolenowy oraz kwasy DHA (Kindergen nie zawiera tych składników).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 30.01.2023 r. z użyciem słowa kluczowego Renastart, odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą finansowania ocenianego śsspż. W 2013 r. PBAC zarekomendował do umieszczenia na liście produkt Renastart (zapakowany w puszkę, z maksymalną ilością 4 i 5 powtórzeń, z ceną za gram proszku równoważną temu, zapakowanego w saszetki oraz pod tymi samymi warunkami, co Renastart w saszetkach²⁰). W ramach rekomendacji wskazano, że produkt jest przeznaczony do stosowania w populacji niemowląt lub małych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek wymagających leczenia dietą z niską zawartością białka i fosforu lub z niską zawartością białka, fosforu i potasu.

W toku wyszukiwania na stronie PHARMAC (Nowa Zelandia) odnaleziono również informacje odnośnie 7 wniosków złożonych w latach 2021-2022 dot. finansowania leczenia preparatem Renastart dla indywidualnych pacjentów. Wszystkie z nich zostały pozytywnie rozpatrzone.

Odnosząc się do technologii alternatywnych, w raporcie dotyczącym produktu Renastep opisano pozytywne rekomendacje instytucji australijskiej PBAC z 2019 oraz z 2020 roku, 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 (Renastart i Kindergen) 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 produktu Renastep wśród starszych dzieci.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do analizy dla ocenianego preparatu Renastart włączono wyniki badania retrospektywnego Desloovere 2014, dostępne w postaci plakatu konferencyjnego dwa opisy przypadków zamieszczone na stronie producenta (brak nazwisk autorów).

W badaniu Desloovere 2014 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 (dzieci w wieku od 2. roku życia).

W opisach przypadków zamieszczonych na stronie producenta przedstawiono zastosowanie produktu Renastart: u 6-letniego dziecka z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 oraz u dziecka w wieku 8 lat i 10 miesięcy z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 spowodowaną obustronną dysplazją nerek. W pierwszym opisywanym przypadku preparat Renastart podawano przez tydzień w celu obniżenia poziomu potasu we krwi. W tym okresie regularnie badano krew, a żywienie było dobrze tolerowane. Zastosowanie produktu Renastart w połączeniu z wysokoenergetycznymi produktami dietetycznymi pozwoliło na utrzymanie wzrostu masy ciała, a także kontrolowanie poziomu mocznika, potasu i fosforanów w surowicy (w publikacji nie podano wartości liczbowych wyników ani okresu obserwacji). Zdaniem autora drugiej publikacji Renastart został z powodzeniem

²⁰ The Pharmaceutical Benefits Scheme: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-07/positive-recommendations> [data dostępu: 16.02.2023 r.]

zastosowany u pacjenta w celu dostarczenia odpowiedniej ilości białka i kalorii i zredukowania podaży potasu i fosforanów.

Dowody dotyczące produktu Renastep, są również bardzo ograniczone. Odnaleziono na stronie producenta 3 opisy przypadków dotyczące stosowania preparatu 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 tych 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.

W przypadku produktu Kindergen, nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo.

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45341.1273.2023.AD z dnia 17.01.2023 r.) oraz danymi w raporcie nr OT.4311.13.2019 Kindergen, Renastart był sprowadzany w ramach importu docelowego w latach 2016-2022 we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych.

Opierając się na danych pochodzących z MZ koszt 1 opakowania 400 g produktu Renastart sprowadzanego w latach 2021-2022 wyniósł 218,67 zł netto, natomiast preparatu Kindergen (400 g) – 160,16 zł netto. Koszt 1 butelki 125 ml Renastep to kwota rzędu 25,21 zł netto. 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 MZ oszacowano na 27,66 zł netto w przypadku produktu Renastart i 20,10 zł w przypadku produktu Kindergen. Należy zaznaczyć, że rzeczywisty koszt, który będzie ponoszony przez płatnika będzie zależny od aktualnego kursu waluty kraju, z którego Renastart będzie sprowadzany i aktualnej ceny produktu.

Przy przyjęciu średniego dawkowania wskazanego w stanowiskach eksperckich, wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu Renastart na jednego pacjenta mogą wynieść ok. 30,3 tys. zł w skali roku przy uwzględnieniu średniej dawki (124 g/dzień), 11,5 tys. zł przy dawce minimalnej (47 g/dzień) oraz 45,7 tys. zł przy dawce maksymalnej (187 g/dzień). Oszacowane roczne koszty w populacji docelowej wyniosą w przybliżeniu 3,9 mln zł w wariantcie podstawowym (min.: 0,21; maks.: 12,5). Należy jednak zwrócić uwagę, że wszystkie uwzględnione warianty zakładają codzienne stosowanie przez pacjentów produktu Renastart. 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.

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, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu rocznej terapii, a jedynie szacunkowe.

Opinie ekspertów

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinie czterech ekspertów klinicznych: prof. dr hab. n. med. Danuty Zwolińskiej – Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii dziecięcej, prof. dr hab. n. med. Marii Szczepańskiej, prof. dr hab. n. med. Marcina Tkaczyka oraz prof. dr hab. n. med. Aleksandry Żurowskiej – Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie nefrologii dziecięcej.

Według prof. Danuty Zwolińskiej subpopulacją, która może szczególnie skorzystać ze stosowania ocenianej technologii są: *pacjenci w stadium 4 i 5 przewlekłej choroby nerek, u których doszło do niedożywienia oraz hiperkalemii i hiperfosfatemii, a także dzieci w 3 stadium, u których rzadziej doszło do w/w zaburzeń*. Prof. Maria Szczepańska wskazała: *dzieci w stadium 3-5 PChN*. Natomiast prof. Marcin Tkaczyk wskazał: *dzieci w 2.-4. roku życia i dzieci o wyraźnym opóźnieniu w rozwoju (wielowodzie, zaburzenia neurologiczne), których dieta jest dietą płynną, a także populacja dzieci z eGFR < 30 ml, 4-5 stadium PChN* – *odniosą mniejszą korzyść ze stosowanej technologii*. Prof. Aleksandra Żurowska wymieniła: *dzieci, u których jest większa tendencja do zaburzeń elektrolitowych (hiperkaliemii oraz hiperfosfatemii), które występują u dzieci z zaawansowanymi stadiami PChN, czy u dzieci dializowanych lub z anurią czy oligurią*.

Porównując Renastart z alternatywnymi śsppż eksperci wskazali następujące różnice i podobieństwa:

Wg prof. Danuty Zwolińskiej *wszystkie wymienione preparaty są podobne i uzupełniają dietę dostarczając więcej kalorii. Wszystkie służą do obniżenia stężenia potasu i fosforu we krwi. W praktyce preparat się sprawdza pozwalając na wyrównanie zaburzeń elektrolitowych oraz przyrost masy ciała. Preparat powinien być refundowany z uwagi na fakt, że bardzo dużo dzieci z tej grupy pochodzi z biednych rodzin, które nie mogą pozwolić sobie na zakup w normalnej cenie.*

Prof. Maria Szczepańska wskazała, że: *skład wszystkich mieszanek zapewnia dietę wysokokaloryczną, niskopotasową i niskofosforanową. Natomiast prof. Marcin Tkaczyk nie widzi istotnych klinicznie różnic.*

Prof. Aleksandra Żurowska zwróciła uwagę, iż preparat Renastep występuje w innej postaci tj. płyn w butelce i przeznaczony jest dla niemowląt. W odniesieniu do preparatu Kindergen wskazała, że *to preparat starszy od Renastart o zbliżonym składzie i wskazaniach do stosowania; główną różnicą jest brak w składzie preparatu Kindergen długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (LCP), niezbędnych do rozwoju siatkówki i mózgu. Z tego względu w przypadku stosowania preparatu Kindergen jako wyłącznego źródła pożywienia u niemowląt i małych dzieci należy dodatkowo podawać kwasy Omega.*

Zdaniem ekspertów zasadnym jest refundowanie preparatu Renastart we wnioskowanym wskazaniu.

12. Źródła

Renastart	
Desloovere 2014	Desloovere A et al. The use of Renastart in Belgium, a Trial, September 2014, ESPN 2014, DOI:10.13140/RG.2.1.1567.0800
Keung 2017	Keung LG. Renastart Use in an Infant on Peritoneal Dialysis. Advances in Peritoneal Dialysis 2017, 33: 79-83 (Selected papers from the Thirty-Seventh Annual Dialysis Conference Long Beach, California March 2017)
NCT02825784	„A Multicenter Study to Evaluate the Nutritional Suitability of Renastart (Renastart)” https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02825784
Renastart Case Study 2021a	Case Study: The use of Renastart™ as a modular feed as part of the dietary management of paediatric Chronic Kidney Disease (CKD). March 2021. https://www.vitaflo-via.com/sites/default/files/2021-04/use-Renastart-as-modular-feed-as-part-of-the-dietary-management-of-paediatric-CKD.pdf
Renastart Case Study 2021b	Case Study: The use of Renastart™ in a child with Chronic Kidney Disease (CKD) stage 3. March 2021 https://www.vitaflo-via.com/sites/default/files/2021-04/using-Renastart-in-a-child-with-CKD-stage-3.pdf
Renastep	
NCT03602937	Evaluation of Renastep (Renastep). NCT03602937 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03602937?term=Renastep&draw=2&rank=1
Renastep Case Study 2021a	Case Study: The use of Renastep with a child with end stage renal disease receiving peritoneal dialysis. March 2021. https://www.vitaflo-via.com/sites/default/files/2021-04/using-Renastep-with-a-child-with-ESRD-recvieing-peritoneal-dialysis.pdf
Renastep Case Study 2021b	Case Study: Nephrogenic Diabetes Insipidus (NDI) management simplified by the use of Renastep. March 2021. https://www.vitaflo-via.com/sites/default/files/2021-05/Renastep_Nephrogenic_Diabetes_Insipidus_CaseStudy.pdf
Renastep Case Study 2021c	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. https://www.vitaflo-via.com/sites/default/files/2021-05/Renastep-oral-nutritional-supplement-allowed-cessation-tube-feeding-child-CKD.pdf
Kindergen	
Adamczyk 2012	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
Coleman 1998	Coleman JE et al. Gastrostomy buttons for nutritional support on chronic dialysis. Nephrol Dial Transplant. 1998 Aug;13(8):2041-6.
Don 2010	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
Ledermann 1999	Ledermann SE et al. Long-term enteral nutrition in infants and young children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol (1999) 13: pp 870–875
Ledermann 2000	Ledermann SE et al. Long-term outcome of peritoneal dialysis in infants. The Journal of Pediatric Vol. 136 Number 1, 2000: pp 24-29
NUH 2014	Nottingham University Hospital, Children's Renal & Urology Unit, 2014 https://www.emeesykidney.nhs.uk/images/Users/Dietetic_resources/KeyOmega.pdf
Reed 1998	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	
BDA 2020	Vanessa Shaw. Clinical Paediatric Dietetics. Fifth Edition. BDA Paediatric. Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 2020 https://doi.org/10.1002/9781119467205.fmatter [dostęp: 20.01.2023]
NHS 2022	Clinical Guideline Nutritional management of hyperkalaemia in childhood. University Hospitals Bristol. June 2022
PTN 2019	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
PRNT 2021	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. https://doi.org/10.1007/s00467-021-04923-1

PRNT 2020	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. https://doi.org/10.1007/s00467-019-04426-0
NICE 2021	Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline Published: 25 August 2021 www.nice.org.uk/guidance/ng203
PBAC 2013	July 2013 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendation. Whey protein formula supplemented with amino acids, long chain polyunsaturated fatty acids, vitamins and minerals, low in protein, phosphate, potassium and lactose. https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-07/positive-recommendations , https://www.pbs.gov.au/medicine/item/2870C-9382T
PBAC 2020	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. https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/protein-formula-with-vitamins-and-minerals-low-in-potassium
PBAC 2019	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. https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/protein-formula-with-vitamins-and-minerals-and-low-in-potassium
Pozostałe publikacje	
Kindergen ulotka	https://www.nutriciahcp.com/uploadedFiles/Main/Sub_sites/ONS_Site/ons/shop/Kindergen(43).pdf
OT.4311.13.2019 Kindergen	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6160-147-2019-zlc
OT.4311.7.2017 Renastart	http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5251-177-2017-zlc
OT.4311.7.2020 Renastart	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6734-104-2020-zlc
OT.4211.14.2022 Renastep	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7778-67-2022-zlc
Renastart ulotka	https://www.vitaflousa.com/sites/g/files/lpfasj266/files/2020-06/Renastart_datasheet_FINAL.pdf
Renastep ulotka	https://www.vitaflo-via.com/sites/default/files/2021-11/Renastep-Information-Sheet-November-2021.pdf https://www.vitaflo-via.com/sites/default/files/2021-05/Renastep-practical-guide.pdf

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego o składzie zbliżonym do środka Renastart w populacji niemowląt i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (data wyszukiwania: 24.01.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Diet Therapy"[Mesh]	61419
2	(diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract]	925796
3	((modification*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]	2929065
4	((((diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract])) AND (((modification*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]))	92274
5	"Food, Formulated"[Mesh]	11503
6	(((((formulation*[Title/Abstract]) OR synthetic[Title/Abstract]) OR artificial[Title/Abstract]) OR formula[Title/Abstract]) OR chemically defined[Title/Abstract])	507577
7	((((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])	27587
8	(food[Title/Abstract]) AND formulated[Title/Abstract]	2171
9	(powdered[Title/Abstract]) OR supplementary[Title/Abstract]	59913
10	((feed*[Title/Abstract]) OR formula[Title/Abstract]) OR formulation*[Title/Abstract]	785597
11	((((powdered[Title/Abstract]) OR supplementary[Title/Abstract])) AND (((feed*[Title/Abstract]) OR formula[Title/Abstract]) OR formulation*[Title/Abstract]))	5143
12	(low-potassium[Title/Abstract]) OR low potassium[Title/Abstract]	1355
13	(low-chloride[Title/Abstract]) OR low chloride[Title/Abstract]	412
14	(low-calcium[Title/Abstract]) OR low calcium[Title/Abstract]	4428
15	(low-phosphorus[Title/Abstract]) OR low phosphorus[Title/Abstract]	895
16	(low-vitamin A[Title/Abstract]) OR low vitamin A	6970
17	((((((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)	13938
18	((((((((((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]))	5036
19	((((((("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]))	188381
20	((kindergen[Title/Abstract]) OR rena start[Title/Abstract]) OR renastart[Title/Abstract]	9
21	renastep[Title/Abstract]	0
22	(renastep[Title/Abstract]) OR (((kindergen[Title/Abstract]) OR rena start[Title/Abstract]) OR renastart[Title/Abstract])	9
23	((((((("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,	188389

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	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]))	
24	"Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]	131869
25	chronic[Title/Abstract]	1364432
26	(renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract])	962531
27	(((disease*[Title/Abstract] OR insufficiency[Title/Abstract] OR insufficiencies[Title/Abstract] OR failure[Title/Abstract]	5368055
28	(((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]	136012
29	(((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]	207019
30	((((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]) OR ((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]))	6604
31	((((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]) OR ((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: Preschool Child: 2-5 years, Child: 6-12 years, Adolescent: 13-18 years	695
32	(("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 Terms] AND ("Diet Therapy"[MeSH Terms] OR ("diet*" [Title/Abstract] OR "nutrition*" [Title/Abstract] AND ("modification*" [Title/Abstract] OR "therapy"[Title/Abstract] OR "therapies"[Title/Abstract]) OR "food, formulated"[MeSH Terms] 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"[All Fields] AND ("vitamin a"[MeSH Terms] OR "vitamin a"[All Fields]))) AND ("diet*" [Title/Abstract] OR "nutrition*" [Title/Abstract]) OR ("rena"[All Fields] AND "start"[Title/Abstract] OR "renastart"[Title/Abstract])) AND ((preschoolchild[Filter] OR child[Filter] OR adolescent[Filter]) AND (2022:2023[pdat]))	32

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego o składzie zbliżonym do środka Renastart w populacji niemowląt i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (data wyszukiwania: 23.01.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp diet therapy/	385419
2	"diet*".ab,kw,ti.	758069
3	"nutrition*".ab,kw,ti.	414632
4	2 or 3	1048858
5	"modification*".ab,kw,ti.	527712
6	therapy.ab,kw,ti.	2876337
7	therapies.ab,kw,ti.	560116
8	5 or 6 or 7	3671435
9	4 and 8	124260
10	food formula.ab,kw,ti.	56
11	exp elemental diet/	2618
12	"formulation*".ab,kw,ti.	246809
13	synthetic.ab,kw,ti.	55
14	artificial.ab,kw,ti.	211178
15	formula.ab,kw,ti.	149786
16	chemically defined.ab,kw,ti.	4936
17	12 or 13 or 14 or 15 or 16	604737
18	4 and 17	34270
19	food.ab,kw,ti.	589286
20	formulated.ab,kw,ti.	69045
21	19 and 20	2499
22	powdered.ab,kw,ti.	10688
23	supplementary.ab,kw,ti.	50296
24	22 or 23	60959
25	"feed*".ab,kw,ti.	570615
26	formula.ab,kw,ti.	149786
27	"formulation*".ab,kw,ti.	246809
28	25 or 26 or 27	947085
29	24 and 28	5244
30	low-potassium.ab,kw,ti.	1469
31	low potassium.ab,kw,ti.	1469
32	low chloride.ab,kw,ti.	402
33	low calcium.ab,kw,ti.	4447
34	low phosphorus.ab,kw,ti.	836
35	low vitamin A.ab,kw,ti.	239
36	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	7336
37	4 and 36	2556
38	kindergen.ab,kw,ti.	1
39	rena start.ab,kw,ti.	0
40	renastart.ab,kw,ti.	8

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
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	508520
44	exp chronic kidney failure/	125536
45	chronic.ab,kw,ti.	1749316
46	renal.ab,kw,ti.	811816
47	kidney.ab,kw,ti.	622319
48	46 or 47	1160509
49	"disease*".ab,kw,ti.	5841482
50	insufficiency.ab,kw,ti.	121057
51	insufficiencys.ab,kw,ti.	1961
52	failure.ab,kw,ti.	1098062
53	49 or 50 or 51 or 52	6636973
54	45 and 48 and 53	196809
55	44 or 54	242111
56	43 and 55	14721
57	limit 56 to child <unspecified age>	756
58	limit 56 to (embase and yr="2022 – 2023" and child <unspecified age>)	45

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego o składzie zbliżonym do środka Renastart w populacji niemowląt i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (data wyszukiwania: 23.01.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Diet Therapy] explode all trees	6696
#2	(diet):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	73135
#3	(nutrition):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	49927
#4	#2 or #3	106855
#5	(modification):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23761
#6	(therapy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	791177
#7	#5 or #6	803003
#8	#4 and #7	43660
#9	MeSH descriptor: [Food, Formulated] explode all trees	1492
#10	(formulation):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34790
#11	(synthetic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#12	(artificial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24518
#13	(formula):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16087
#14	(chemically defined):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2433
#15	#10 or #11 or #12 or #13 or #14	75483
#16	#4 and #15	7634
#17	(food):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	56488
#18	(formulated):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34768
#19	#17 and #18	3881
#20	(powdered):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15358

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#21	(supplementary):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4791
#22	#20 or #21	20069
#23	(feed):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28366
#24	(formula):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16087
#25	(formulation):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34790
#26	#23 or #24 or #25	74968
#27	#22 and #26	2428
#28	(low potassium):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2134
#29	(low-potassium):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	76
#30	#28 or #29	2134
#31	(low chloride):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1875
#32	(low calcium):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6288
#33	(low phosphorus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	788
#34	(low vitamin A):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7197
#35	#30 or #31 or #32 or #33 or #34	15029
#36	#4 and #35	4227
#37	(kindergen):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#38	(rena start):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#39	(renastart):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#40	(renastep):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#41	#1 or #8 or #9 or #16 or #19 or #27 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40	56365
#42	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	7613
#43	(chronic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	171451
#44	(renal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	65896
#45	(kidney):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	60936
#46	#44 or #45	91433
#47	(disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	495787
#48	(insufficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31369
#49	(insufficiencies):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	30531
#50	(failure):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	115405
#51	#47 or #48 or #49 or #50	576190
#52	#43 and #46 and #51	22057
#53	#42 or #52	22057
#54	#41 and #53	1694
#55	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	35368
#56	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	62387
#57	(infant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	67641
#58	(child):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	170061
#59	(children):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	170060
#60	#55 or #56 or #57 or #58 or #59	203841
#61	#54 and #60	102
#62	with Cochrane Library publication date from Aug 2022 to Jan 2023	6

13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań

