



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Renastep
we wskazaniu:
przewlekła niewydolność nerek
u pacjentów pediatrycznych powyżej 7 roku życia

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.35.2024
(Aneks do opracowania nr OT.4211.14.2022)

Data ukończenia: 11.12.2024 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 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), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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.

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) i, art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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: osoba fizyczna.

1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BDA	British Dietetic Association
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DHA	kwas dokozaheksaenowy
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GFR	wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. glomerular filtration rate)
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PChN	przewlekła choroba nerek
PRNT	Pediatric Renal Nutrition Taskforce
PTN	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RP	Rada Przejrzystości
śsspż	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
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
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
2. Problem zdrowotny	6
2.1. Problem zdrowotny.....	6
2.2. Liczebność populacji	7
3. Technologia wnioskowana	8
3.1. Informacje podstawowe	8
3.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
3.3. Technologie alternatywne w zbliżonym wskazaniu.....	9
4. Opinie ekspertów klinicznych	11
5. Rekomendacje kliniczne	13
6. Wskazanie dowodów naukowych	14
6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	14
6.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	14
6.2.1. Wynik przeglądu systematycznego	14
6.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	16
6.3. Podsumowanie.....	16
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	17
8. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	19
9. Kluczowe informacje i wnioski	20
10. Źródła.....	22
11. Załączniki.....	23
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	23
11.2. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego	28

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania OT.4211.14.2022.

Pismem z dnia 7.10.2024 r., znak PLD.45341.969.2024.1.AD (data wpływu do AOTMiT: 8.10.2022 r.), Minister Zdrowia (MZ) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) Renastep (roztwór doustny, butelka 125 ml) w zawężonym wskazaniu, tj. przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych powyżej 7 roku życia, w stosunku do poprzedniego zlecenia MZ, które było przedmiotem ww. opracowania OT.4211.14.2022 (wskazanie: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych).

Wskazany środek sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2023 r. poz. 1448, z późn. zm.).

Niniejsze zlecenie MZ zostało przygotowane z uwagi na fakt udostępnienia wyników badania klinicznego dla wnioskowanego śsspż w populacji pacjentów pediatrycznych powyżej 7 r.ż.

Wobec powyższego niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w opracowaniu z 2022 roku (OT.4211.14.2022) oraz zawężenie wyników do populacji powyżej 7 r.ż., w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej,
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej,
- opinii eksperckich, oraz
- analizy wpływu na budżet płatnika.

1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ (znak pisma: PLD.45341.969.2024.1.AD) dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację wnioskowanego śsspż Renastep oraz technologii alternatywnych, tj. Renastart (proszek, puszka 400 g) oraz Kindergen (proszek, puszka 400 g) w okresie od 1.01.2023 r. do 4.10.2024 r.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ dla śsspż Renastep w ww. okresie rozpatrzono pozytywnie 13 wniosków dla 10 osób (dzieci do 7 r.ż.), na łączną liczbę 3 012 opakowań (po 125 ml). Dla Renastart rozpatrzono pozytywnie 82 wnioski dla 38 pacjentów, na łączną liczbę 3 874 opakowań a dla Kindergen pozytywną decyzję otrzymał 1 pacjent, któremu zrefundowano 20 opakowań ww. środka.

Tabela 1. Liczba zgód na import i kwota refundacji wg MZ w okresie od 1.01.2023 r. do 4.10.2024 r.

Nazwa produktu	Postać, dawka	Liczba wniosków o refundację (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Liczba sprowadzonych zrefundowanych opakowań	Cena za opakowanie [zł netto]	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]
Renastep	płyn 125 ml (opakowanie zbiorcze 24x125ml)	13	10	3012 (butelek)	666,14 (opakowanie zbiorcze)	83 600,57
Renastart	proszek, puszka 400 g	82	38	3874	228,59	885 557,66
Kindergen	proszek, puszka 400 g	1	1	20	212,74	4254,80

Szczegółowe informacje w ww. zakresie zostały omówione i poddane analizie w rozdziale dot. wpływu na budżet płatnika – rozdz. 7.

2. Problem zdrowotny

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Przewlekła choroba nerek (PChN) (przewlekła niewydolność nerek, ICD-10 N18) to według definicji Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) 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/bez uszkodzenia nerek. Klasyfikację PChN można opisać skrótem CGA staging, tj.: identyfikacja przyczyny, ocena 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 lub mocznica.

Tabela 2. 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

GFR, wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. glomerular filtration rate); KDOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; PChN, przewlekła choroba nerek

Etiologia i patogenez

PChN jest wynikiem czynnościowych lub anatomicznych nieprawidłowości różnych struktur nerki, natomiast PNN jest wynikiem zmniejszenia liczby czynnych nefronów w następstwie stwardnienia kłębuszków, zaniku cewek nerkowych i włóknienia tkanki śródmiąższowej nerek. Do najczęstszych przyczyn PChN należą: nefropatia cukrzycowa, kłębuszkowe zapalenie nerek lub inna glomerulopatia, nefropatia nadciśnieniowa, ostre uszkodzenie nerek, cewkowo-śródmiaższowe choroby nerek, wielotorbielowate zwyrodnienie nerek, nefropatia niedokrwienne.

Obraz kliniczny i rokowanie

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

Epidemiologia

PChN występuje powszechnie i jest głównie konsekwencją wielu schorzeń cywilizacyjnych. Według danych globalnych, PChN może występować u 9-15% populacji, co przekłada się na ponad 4 mln zachorowań w Polsce. Częstość występowania PChN wśród dzieci w wieku poniżej 16 lat wynosi 1,5-3/1 mln.

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, co powoduje cofanie się większości objawów.

Źródło: Szczekliki 2024, raport AOTMiT nr OT.4211.14.2022

2.2. Liczebność populacji

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

Tabela 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18) w okresie 2019 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery id)		2019	2020	2021	2022	2023
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: N18 wraz z podkodami	< 7 lat	664	630	643	684	700
	7-18 lat	1487	1307	1430	1693	1834

Zgodnie opinią Konsultant Krajowej w dz. nefrologii dziecięcej prof. dr hab. n. med. Danuty Zwolińskiej liczebność populacji docelowej wyniesie od 10 do 20 dzieci rocznie.

Tabela 4. Liczebność populacji wg stanowisk eksperckich

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>W stadium schyłkowej niewydolności nerek – zapadalność 6 dzieci/mln populacji do 14 roku życia, chorobowość ok. 60 dzieci /mln populacji do 14 roku życia.</i>
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<i>Dokładna liczba – trudna do oszacowania</i>
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego	<i>Maksymalnie 10-20 przyjmujących w ciągu roku</i>
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<i>Szacunek własny w oparciu o dane z ośrodków</i>

3. Technologia wnioskowana

3.1. Informacje podstawowe

Status rejestracyjny i refundacyjny

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

Tabela 5. Informacje dotyczące żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Renastep

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

Źródło: strona internetowa producenta Renastepu: <https://www.vitaflousa.com/sites/g/files/lpfasj266/files/2023-03/renastep-datasheet-03-23.pdf> ; <https://www.vitaflor-via.com/sites/default/files/2021-05/Renastep-practical-guide.pdf> [dostęp: 27.11.2024]

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

** w USA w obrocie występuje opakowanie 200 ml i jest skierowane do populacji już od 1 r.ż. (<https://www.vitaflousa.com/products/renastep> [dostęp: 27.11.2024])

3.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Renastep był przedmiotem oceny Agencji w 2022 roku. Otrzymał wówczas negatywną opinię Rady Przejrzystości (RP; Stanowisko RP nr 83/2022 z dnia 29 sierpnia 2022 r.) oraz negatywną opinię Prezesa Agencji (Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 86/2022 z dnia 21 września 2022 r.) – BIP Agencji: 67/2022¹ w zakresie wydawanie zgód na refundację we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych.

Jednocześnie, RP oraz Prezes Agencji uznali za zasadne wydawanie zgód na refundację środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastep, we wskazaniu: stadium 4 przewlekłej choroby nerek oraz przewlekła niewydolność nerek, oba wskazania u pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 do 7 roku życia.

Decyzje oparto o dostępne dowody naukowe, tj. trzy opisy przypadków na stronie producenta preparatu, wskazujące na korzystne działanie Renastepu u 5-letniego dziecka ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanego dializie otrzewnowej (leczonego do 7 r.ż.), 4-letniego dziecka w stadium 4. przewlekłej choroby nerek i 3 letniego dziecka z moczówką prostą.

3.3. Technologie alternatywne w zbliżonym wskazaniu

W ciągu ostatnich dwóch lat we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego oceniano w AOTMiT dwa śspz o podobnym składzie, sprowadzane w ramach importu docelowego:

- **Renastart**

W 2023 roku Renastart we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych powyżej 2 roku życia otrzymał pozytywną opinię RP (Stanowisko RP nr 21/2023 z dnia 20 lutego 2023 r.) oraz pozytywną opinię Prezesa Agencji (Rekomendacja nr 21/2023 z dnia 24 marca 2023 r. Prezesa AOTMiT) – BIP Agencji: 143/2022². Decyzje oparto o dostępne dowody naukowe, tj. dwa opisy przypadków na stronie producenta preparatu, które dotyczyły 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.

- **Kindergen**

W 2024 r. Kindergen we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek w populacji pediatrycznej uzyskał negatywną opinię RP (Stanowisko RP nr 19/2024 z dnia 4 marca 2024 roku) oraz pozytywną opinię Prezesa Agencji (Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 20/2024 z dnia 29 marca 2024 r.) – BIP Agencji: 3/2024³. W rekomendacji Prezesa AOTMiT jako główne uzasadnienie podano fakt, że po aktualizacji cen produktów Kindergen i Renastart, koszt stosowania u 1 pacjenta produktu Kindergen jest obecnie najniższy wśród opcji dostępnych w imporcie docelowym dla pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Dodatkowo wzięto pod uwagę możliwość rozszerzenia opcji terapeutycznych dla pacjentów pediatrycznych z przewlekłą niewydolnością nerek.

Biorąc pod uwagę, dotychczasowe raporty Agencji oraz opinie ekspertów w nich przedstawione, preparaty Renastart oraz Kindergen stanowią alternatywne technologie medyczne dla produktu Renastep. Oba mają skład i wskazanie zbliżone do preparatu Renastep, a także były sprowadzane w ramach importu docelowego dla zbliżonej populacji, w związku z powyższym uznano je za najbardziej odpowiednie komparatory.

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia w okresie od 1 stycznia 2023 r. do 4 października 2024 r. wydano 13 zgód na sprowadzenie w ramach importu docelowego preparatu Renastep, 82 zgód dla produktu Renastart i 1 zgodę dla Kindergen.

Produkt Renastep oraz alternatywnie stosowane technologie: Renastart (Nestlé S.A) i Kindergen (Nutricia), to wysokoenergetyczne preparaty wskazane do stosowania w postępowaniu dietetycznym w chorobach nerek w populacji pediatrycznej. Renastep w odróżnieniu od pozostałych produktów, które dostępne są w postaci proszku do przygotowania roztworu do podawania dojelitowego (Renastart) oraz proszku do przygotowania roztworu do podawania doustnego lub dojelitowego (Kindergen), jest gotowym do użycia, roztworem, wskazanym

¹ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7778-67-2022-zlc> [dostęp 27.11.2024]

² <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7964-143-2022-zlc> [dostęp 27.11.2024]

³ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8309-3-2024-zlc> [dostęp 27.11.2024]

do stosowania u dzieci z chorobami nerek w wieku ≥ 3 lat. Alternatywne technologie są skierowane głównie do młodszych pacjentów:

- produkt Renastart jest wskazany u dzieci z niewydolnością nerek od narodzin do 10. roku życia,
- produkt Kindergen jest ograniczony do stosowania jako wyłączone źródło pożywienia lub jako dodatek do diety niemowląt i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek, u których konieczne jest zastosowanie nocnej dializy otrzewnowej lub ciągłej cyklicznej dializy otrzewnowej i może być stosowany od urodzenia.

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

4. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano jedną opinię od Konsultant Krajowej – prof. Zwolińskiej, której szczegółową treść przedstawiono w tabeli poniżej.

Konsultant Krajowa w dz. nefrologii dziecięcej podkreśla, że Renastep jest skutecznym uzupełnieniem diety zgodnej z rekomendacjami dla dzieci z PChN (w 4. i 5. stadium), która jest niewystarczająca dla danej populacji docelowej. Dodatkowa suplementacja w postaci wnioskowanej technologii jest szczególnie ważna dla dzieci z zaburzeniami odżywiania (tj. dzieci z zaawansowaną PChN lub niedożywieniem) oraz zaburzeniami elektrolitowymi w odniesieniu do potasu i fosforu (tj. hiperkalemią lub hiperfosfatemią). Konsultant sugeruje jednak, że ten preparat żywieniowy powinien być refundowany dla wszystkich dzieci, niezależnie od grupy wiekowej, gdyż ta grupa pacjentów jest niewielka (a grupa powyżej 7 r.ż. stanowi maks. 10-20 pacjentów rocznie). W przypadku dawkowania Renastepu istotne jest podejście spersonalizowane, w zależności od stanu zdrowia pacjenta.

Tabela 6. Stanowiska ekspertów klinicznych

Opiniowany obszar	Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowa w dz. nefrologii dziecięcej
Odsetek osób, u których śsspż Renastep byłby stosowany w ramach importu docelowego	Maks. 10-20 osób przyjmujących w ciągu roku (szacunek własny w oparciu o dane z ośrodków)
Istotne punkty końcowe w badaniach	Poprawa stanu odżywiania; możliwość odstąpienia od karmienia przez PEG; wyrównanie zaburzeń elektrolitowych (zwłaszcza w odniesieniu do fosforu i potasu, które w stadium 4 i 5. nerek są zazwyczaj podwyższone). Klinicznie istotne jest ustąpienie/redukcja objawów klinicznych związanych z zaburzeniem gospodarki elektrolitowej i głębokim niedożywieniem, co skutkuje lepszym samopoczuciem oraz poprawą jakości życia, a także zmniejszeniem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Ponadto, istotne jest opóźnienie progresji przewlekłej choroby nerek (PChN), czego następstwem jest dłuższy okres bez dializoterapii (poprawa jakości życia).
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie dietetyczne zgodne z wytycznymi ESPN i KDIGO dla dzieci z przewlekłą chorobą nerek (jednak samo leczenie dietetyczne nie jest skuteczne; potrzebna jest dodatkowa suplementacja Renastepem; szczególnie u dzieci z zaburzeniami odżywiania oraz zaburzeniami elektrolitowymi w odniesieniu do potasu i fosforu); • leki wiążące fosforany (u wszystkich dzieci w 5. stadium PChN oraz w 4. z hiperfosfatemią); • żywice jonowymienne (wszystkie dzieci z hiperpotasemią).
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Samo leczenie dietetyczne nie pozwala na uzyskanie odpowiedniego stanu odżywiania i wyrównania zaburzeń homeostazy fosforu i potasu. Stosowanie leków mających na celu wyrównanie tych zaburzeń jest także bardzo trudne i wymaga ciągłego monitorowania stężenia jonów we krwi (konieczność nakłuć), a efekty, zwłaszcza w odniesieniu do fosforu – niezadowalające.
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem śsspż Renastep	Mogą wystąpić objawy alergiczne na składniki preparatu lub objawy nietolerancji, podobnie jak przy innych preparatach żywieniowych czy innych lekach. Ten preparat żywieniowy powinien być dostępny i refundowany wszystkim potrzebującym dzieciom z zaawansowaną PChN (4 i 5. stadium), niezależnie od wieku, tym bardziej że jest to niewielka grupa pacjentów.

Opiniowany obszar	Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska Konsultant Krajowa w dz. nefrologii dziecięcej
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją śsspż Renastep w ramach importu docelowego	Brak w przypadku prawidłowej kwalifikacji dziecka do zastosowania tej technologii.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania śsspż Renastep	Dzieci z zaawansowaną PChN i niedożywieniem, hiperkalemią lub hiperfosfatemią
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce, które nie korzystają ze stosowania śsspż Renastep	Dzieci z PChN bez ww. nieprawidłowości.
Średni czas stosowania śsspż Renastep we wnioskowanym wskazaniu	Trudno określić, na pewno po udanej transplantacji nerki.
Schemat dawkowania śsspż Renastep w praktyce klinicznej we wnioskowanym wskazaniu	Dawkowanie musi być spersonalizowane, zależne stanu pacjenta pod względem stanu odżywienia, własnej diurezy oraz zaburzeń w homeostazie potasu i fosforu. Współpraca z dietetykiem jest bardzo przydatna. Renastep ma tą zaletę, że nie wymaga specjalnego przygotowania, jest preparatem do bezpośredniego spożycia.
Różnice i podobieństwa między śsspż Renastep a innymi podobnymi preparatami stosowanymi u pacjentów pediatrycznych z PChN (Renastart, Kindergen, inne)	Różnice dotyczą przede wszystkim kaloryczności, zawartości tłuszczów nasyconych i nienasyconych oraz białka. Wszystkie preparaty cechują się niską zawartością potasu i fosforu.
Inne uwagi	Zdaniem eksperta brak badań dot. preparatu Renastep nie może być podstawą do wydania negatywnej opinii refundacyjnej (z <i>przyp. analityka: w 2022 r. Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację dla refundacji importu Renastep u pacjentów pediatrycznych ogółem, oraz pozytywną dla ograniczenia ww. populacji do dzieci w wieku 3-7 lat</i>), gdyż swoim składem jest zbliżony do preparatu Renastart i służy tym samym celom u dzieci z zaawansowaną PChN. Ekspert zaznacza też, że populacja dzieci z stadium 4 i 5 PChN, w porównaniu do populacji dorosłych jest niewielka (w stadium 5. – stanowi 2% populacji wszystkich pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek), a dzieci powyżej 7 roku życia nie będzie więcej niż 10-20 w ciągu roku. Ekspert dodaje również, że dzieci z PChN w zaawansowanych stadiach przyjmują dużo innych leków oraz wymagają częstego monitorowania w specjalistycznych placówkach, co bardzo obciąża budżet rodzin, których dziecko dotknięte jest tym schorzeniem. Podsumowując, ekspert stwierdza, że Renastep jest skutecznym uzupełnieniem diety zgodnej z rekomendacjami dla dzieci z PChN (diety, która nie jest w pełni skuteczna).

PChN, przewlekła choroba nerek; PEG, przeszczepiona endoskopowa gastrostomia

5. Rekomendacje kliniczne

W dniu 29.11.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2022 roku.

W celu odnalezienia ww. wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- TRIP Database (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);

oraz

- 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 (<https://www.erknet.org/index.php?id=home>)
 - European Society for Paediatric Nephrology (<https://espn-online.org/>)
 - International Pediatric Nephrology Association (<http://www.ipna-online.org/>)
 - International Society of Nephrology oraz Kidney Disease Improving Global Outcome, KDIGO (<https://kdigo.org/guidelines/>)
- strony towarzystw naukowych związanych z pediatrią:
 - Polskie Towarzystwo Pediatryczne, PTP (<https://ptp.edu.pl/>)
- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką:
 - Polskie Towarzystwo Dietetyki (<https://ptd.org.pl/>)
 - Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci (<http://www.ptzkd.org/new/>)
 - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (<http://www.espgghan.org/>)
 - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (<https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *chronic kidney disease, pediatric kidney disease, dietary management, nutrition, food for special medical purposes*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania **nie zidentyfikowano nowych wytycznych praktyki klinicznych zmieniających wnioskowanie z poprzedniego opracowania Agencji z 2022 r.**

W poprzednim opracowaniu, odnalezione wytyczne (PTN 2019, NHS 2022, PRNT 2021, NICE 2021, BDA 2020 i PRNT 2020) wskazywały, że w przypadku dzieci z PChN należy 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). Jednak moment rozpoczęcia odpowiedniej suplementacji i rozpoczęcia ograniczenia fosforanów w diecie u pacjentów z PChN było kwestią dyskusyjną. Renastep wymieniany był jedynie przez brytyjskie wytyczne (NHS 2022) z zastrzeżeniem, że nie powinien być stosowany jako jedyne źródło żywienia oraz bez konsultacji z pediatrycznym dietetykiem nefrologicznym.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2022 roku celem odnalezienia dowodów naukowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania śsspż Renastep we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek w populacji pediatrycznej powyżej 7 r.ż. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.11.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via OVID) oraz The Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto 18.08.2022 r., tj. do aktualizacji włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4211.14.2022. Zastosowane w ww. bazach strategie wyszukiwania oraz diagram PRISMA zostały przedstawione w rozdziale 11.1. oraz 11.2.

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

Tabela 7. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (ograniczenie wiekowe do populacji powyżej 7 roku życia)	-
Interwencja	Renastep	-
Komparator	Renastart, Kindergen, a w przypadku braku takich badań – dowolny komparator	-
Punkty końcowe	nie określano	-
Typ badań	przeglądy systematyczne, meta-analizy, rekomendacje, RCT, nRCT, badania obserwacyjne, opisy przypadków	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> badania opublikowane w j. angielskim lub polskim badania przeprowadzone u ludzi 	<ul style="list-style-type: none"> badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski badania dot. zwierząt

W wyniku wykonanej aktualizacji przeglądu systematycznego z 2022 r. nie odnaleziono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo śsspż Renastep.

Mając na uwadze powyższe przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie niesystematyczne przy pomocy wyszukiwarek <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>. W wyniku ww. wyszukiwania odnaleziono jedynie informację o aktualnie zakończonym badaniu prospektywnym, bez grupy kontrolnej – NCT03602937 „Evaluation of Renastep (Renastep)” (ostatnia data aktualizacji informacji nt. badania: 16.02.2024). Wyniki badania nie zostały opublikowane. Dnia 3 grudnia 2024 r. otrzymano od MZ pierwsze wyniki ww. badania jako nieopublikowane materiały producenta Renastep.

6.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

6.2.1. Wynik przeglądu systematycznego

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego dot. skuteczności i bezpieczeństwa śsspż Renastep w populacji pediatrycznej powyżej 7 roku życia, nie odnaleziono żadnych opublikowanych badań umożliwiających przedmiotową ocenę.

W trakcie przeszukania niesystematycznego odnaleziono informacje nt. zakończonego jednoramiennego, badania prospektywnego (bez zaślepienia) – **NCT03602937** dot. oceny wnioskowanego śsspż Renastep. Badanie to **nie zostało opublikowane, natomiast podsumowanie jego wyników zostało udostępnione Agencji**. Badanie to zostało sfinansowane ze środków producenta Renastep – firmy Vitaflo (International) Ltd.

Metodyka

Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie ClinicalTrials.gov, badanie NCT03602937 dotyczyło populacji pediatrycznej w wieku 3 do 18 lat (n=20) i zostało zrealizowane w trzech ośrodkach, w Wielkiej Brytanii.

Do badania włączono pacjentów z ww. grupy wiekowej, z potwierdzonym rozpoznaniem przewlekłej choroby nerek (PChN), które mają potrzebę stosowania diety z ograniczoną podażą potasu i/lub fosforu oraz stosowania wsparcia żywieniowego. Wykluczano pacjentów niespełniających ww. kryteriów, jak również osoby, które: były niezdolne do przestrzegania protokołu badania (zdaniem badacza); stosowały dodatkowe żywienie dojelitowe (chyba że wskazane klinicznie i przepisane przez badacza); były w ciąży/karmiły piersią lub planowały ciążę w trakcie trwania badania.

Uczestnictwo w badaniu miało trwać 28 dni a każdemu uczestnikowi badacz (dietetyk) zalecił przyjmowanie określonej ilości Renastepu w trakcie badania. Osoby zakwalifikowane do badania samodzielnie lub z pomocą opiekuna uzupełniały dane żywieniowe w formularzach tzw. dzienniczka dziennego („*daily diary*”), które miały być analizowane przez badacza na końcu badania. W ww. dzienniczku odnotowywano głównie dzienne dawkowanie Renastepu a w pierwszym tygodniu badania uczestnicy mieli zapisywać jakiegokolwiek objawy żołądkowo-jelitowe. Około 28 dnia badania uczestnicy zostali poproszeni o kwestionariuszową ocenę smaku i łatwości stosowania Renastepu. Oprócz ww. badacze przeprowadzali również podstawowe pomiary antropometryczne i dokonywali oceny przydatności i skuteczności badanego produktu dla pacjenta. Rejestrowano także wyniki badań biochemicznych przeprowadzanych w ramach rutynowych kontroli uczestników badań.

Wśród potencjalnych punktów końcowych ocenianych w badaniu były m.in. przestrzeganie przez pacjentów zalecanych dawek Renastep (tj. rzeczywiste spożycie produktu vs zalecane), tolerancja żołądkowo-jelitowa pacjentów na Renastep (działania niepożądane związane ze stosowaniem technologii, do 7 dnia), opinie nt. łatwości zastosowania i smaku Renastep (5-punktowa skala Likerta) oraz przydatność odżywcza produktu do stosowania w diecie w PChN (porównanie najnowszych wyników badań laboratoryjnych przez badacza z okresu przed interwencją i po jej zastosowaniu).

Wyniki badania

Do badania ostatecznie włączono 18 pacjentów (2 pacjentów wycofało udział), z średnią wieku 8 lat. Najwięcej uczestników było w stadium 5 PChN (n=13), pozostali uczestnicy otrzymali rozpoznanie stadium 2-3 PChN (n=3) oraz stadium 4 PChN (n=2). Otrzymano 17 dzienniczków, w których szczegółowo opisano spożycie Renastep i tolerancję na ww. produkt.

Średnie spożycie ocenianego ssspż Renastep wynosiło 380 ml na dzień. W zależności od pacjenta przyjmowano dany produkt doustnie, przez sondę dojelitową lub w obu formach. Około 82% uczestników osiągnęło 75-100% przestrzeganie (*adherence*) zaleceń dotyczących ilości przepisanego Renastep (14/17 badanych). Średnio Renastep zaspokajał ok. 50% zapotrzebowania energetycznego badanej osoby.

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

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

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

Wnioski

Wyniki badania wskazują na wysoki odsetek pacjentów przestrzegających zaleceń wcześniej ustalonego dawkowania Renastepu. Produkt ten był ogólnie dobrze tolerowany przez pacjentów pediatrycznych a smak i forma spożycia spotkały się z akceptacją badanych. Przygotowanie produktu do spożycia zostało uznane za mniej skomplikowane w stosunku do wcześniej stosowanych opcji.

6.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z danymi opublikowanym przez producenta śsspż Renastep⁴, produkt ten:

- został opracowany specjalnie dla dzieci z PChN we współpracy z kluczowymi pracownikami służby zdrowia pracującymi w tej specjalizacji;
- ma elastyczne zastosowanie i może być stosowany w różnych ilościach w połączeniu z innymi pediatrycznymi opcjami żywienia dojelitowego i/lub dietą doustną w celu zaspokojenia indywidualnych potrzeb żywieniowych;
- można podawać przez sondę lub doustnie, jak również można go stosować łącznie z innymi produktami spożywczymi;
- ma wysoką wartość energetyczną (2 kcal/ml), co jest bardzo ważne dla osób, których spożycie płynów jest ograniczone;
- ma dostosowany poziom białka (2 g/100 kcal), aby zapewnić spełnienie zapotrzebowania na białko w celu optymalizacji wzrostu, bez przekraczania wymagań;
- ma dostosowaną zawartość mikrośladków odżywczych, specyficzną dla dzieci od 3 r.ż. z PChN;
- ma niski poziom potasu i fosforu w porównaniu ze standardowym pediatrycznym żywniem dojelitowym;
- ma niski poziom wapnia w porównaniu ze standardowymi opcjami żywienia dojelitowego;
- ma niski poziom witaminy A w porównaniu ze standardowymi opcjami żywienia dojelitowego, co pozwala uniknąć toksyczności witaminy A oraz powikłań;
- jest dostępny w postaci gotowej do użycia, co zmniejsza złożoność i błędy w przygotowaniu związane z produktami w proszku oraz zmniejsza obciążenie opiekunów.

Informacje te pozostają w zgodzie z opinią ekspercką Konsultant Krajowej w dz. nefrologii, która podkreśla m.in., że Renastep w przeciwieństwie do jego alternatyw nie wymaga specjalnego przygotowania i jest preparatem do bezpośredniego spożycia.

6.3. Podsumowanie

W wyniku przeglądu systematycznego celem odnalezienia dowodów naukowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania śsspż Renastep we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek w populacji pediatrycznej powyżej 7 r.ż., nie odnaleziono żadnych opublikowanych badań spełniających podstawowe kryteria włączenia.

Jednakże w toku prac analitycznych otrzymano od MZ wyniki badania prospektywnego, bez grupy kontrolnej – NCT03602937 „Evaluation of Renastep (Renastep)” finansowanego przez producenta ocenianej technologii. Wyniki wspomnianego badania wskazują, że w populacji pediatrycznej (średnia wieku: 8 lat) większość pacjentów przestrzegała zaleceń co do odpowiedniego dawkowania produktu (ok. 82% z 17 badanych) a Renastep zaspokajał blisko połowę zapotrzebowania energetycznego pacjentów. Produkt ten był dobrze tolerowany a 89% pacjentów chciałoby kontynuować jego stosowanie. Średnie spożycie Renastepu wynosiło 380 ml/dzień.

Trzeba mieć jednak na uwadze, że ww. badanie było bardzo niskiej jakości metodologicznej, jak również dotyczyło niewielkiej liczby osób z 3 brytyjskich ośrodków badawczych. Wyniki ww. badania zostały przedstawione w formie broszury informacyjnej skierowanej do lekarzy specjalistów i nie zostały nigdzie opublikowane (w formie publikacji naukowej). Mając na uwadze powyższe wnioskowanie na podstawie wspomnianego badania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania śsspż Renastep we wnioskowanej populacji obarczone jest niepewnością.

⁴ Dane producenta: <https://www.nestlehealthscience.co.uk/vitaflor/conditions/paediatric-kidney-disease/renastep-hcp> [dostęp 28.11.2024]

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

Oceniany śsspz 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, w związku z tym nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu rocznej terapii.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów śsspz Renastep i komparatorów – śsspz Renastart i Kindergen. Uwzględniono ponoszone koszty za opakowanie dotychczasowej refundacji w ramach importu (dla Renastep refundacja dla dzieci do 7 r.ż.). Dodatkowo w celach poglądowych zdecydowano się pokazać zestawienie kosztów za opakowania poszczególnych wymienionych wyżej śsspz oraz za taką ilość preparatu, która dostarcza liczbę kcal odpowiadającą liczbie kcal zawartej w 1 butelce 125 ml Renastep (250 kcal).

Zgodnie z danymi ze zlecenia MZ, koszt jednego opakowania preparatu Renastep sprowadzonego w okresie od 1 stycznia 2023 r. do 4 października 2024 r. wyniósł 666,14 zł za opakowanie zbiorcze (zawierające 24 butelki po 125 ml), preparatu Renastart 228,59 zł za puszkę 400g, preparatu Kindergen 212,74 zł za puszkę 400g.

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 ze zlecenia MZ oszacowano na 28,76 zł w przypadku produktu Renastart i 26,76 zł w przypadku produktu Kindergen. Koszt orientacyjny 1 butelki 125 ml Renastep, przyjęty za zleceniem MZ wynosi 27,76 zł. Należy zaznaczyć, że rzeczywisty koszt, który będzie ponoszony przez płatnika będzie zależny od aktualnego kursu waluty kraju, z którego Renastep będzie sprowadzany i aktualnej ceny produktu.

Tabela 8. Porównanie kosztów dostępnych śsspz w ocenianym wskazaniu

Śsspz	Liczba kcal* w opakowaniu	Koszt ponoszony przez płatnika [zł]			Źródło
		za opakowanie	za 1 kcal	za liczbę kcal odpowiadającą liczbie kcal zawartej w 1 butelce 125 ml Renastep	
Renastep butelka 125 ml	250 (200 kcal / 100 ml)	27,76	0,111	27,76	Zlecenie MZ Ulotka Renastep
Renastart 400 g	1984 (496 kcal / 100g)	228,59	0,115	28,76	Zlecenie MZ Ulotka Renastart
Kindergen 400 g	1992 (498 kcal / 100g)	212,74	0,107	26,76	Zlecenie MZ Ulotka Kindergen

* Renastep dostępny jest w postaci płynu zawierającego 2 kcal/ml. Komparatory dostępne są w postaci proszku. Aby otrzymać standardowy roztwór, tj. 1 kcal/ml, w przypadku preparatu Renastart należy odmierzyć 7 g na 30 ml wody, w przypadku Kindergen – 20 g na 84 ml wody. Źródło: Ulotki produktów uwzględnionych jako komparatory: <https://www.nutricia.co.uk/hcp/pim-products/kindergen.html#accordion-f4bacc6b79-item-092ab0c5cb>; https://www.vitaflousa.com/sites/g/files/lpfasj266/files/2020-06/Renastart_datasheet_FINAL.pdf [dostęp: 2.12.2024 r.]

Poniżej przedstawiono prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją śsspz Renastep. Liczbę pacjentów powyżej 7 r.ż. przyjęto zgodnie z opinią Konsultant Krajowej w dz. nefrologii dziecięcej, czyli 10 do 20 pacjentów rocznie. W badaniu klinicznym NCT03602937 średnie dawkowanie produktu Renastep to 380 ml/dzień, czyli ok. 3 butelek. Jednocześnie średnia wieku ww. badaniu to 8 lat, w związku z czym w poniższych obliczeniach zużycie 3 butelek na dzień przyjęto jako wariant minimalny. W wariacie maksymalnym przyjęto zużycie 8 butelek na dzień (czyli analogicznie do założeń przyjętych we wcześniejszym raporcie dla Renastep, OT.4211.14.2022).

Prognozowane roczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Renastep przedstawiono jako (założenia analityków):

- wariant minimalny, uwzględniający stosowanie 3 butelki dziennie u 10 pacjentów;
- wariant prawdopodobny, uwzględniający uśrednione wartości, czyli 5,5 butelek dziennie u 15 pacjentów;
- wariant maksymalny, uwzględniający stosowanie 8 butelek dziennie u 20 pacjentów.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Prognozowane roczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją śsspż Renastep

Wariant	Liczba zrefundowanych butelek Renastep dla 1 pacjenta/rok	Roczny koszt na 1 pacjenta [zł]	Liczba zrefundowanych butelek Renastep dla wszystkich pacjentów/rok	Łączny koszt na wszystkich pacjentów /rok [zł]
minimalny	1 068	29 647,68	10 680	296 476,80
prawdopodobny	1 958	54 354,08	29 370	815 311,20
maksymalny	2 848	79 060,48	56 960	1 581 209,60

Zgodnie z obliczeniami prognozowane roczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją śsspż Renastep w ramach importu docelowego wyniosą ok. 815,3 tys. zł (min. 296,5 tys. zł; max. 1,6 mln zł.).

Wśród głównych ograniczeń oceny wpływu na wydatki płatnika należy wskazać:

- trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie danego śsspż w ramach importu docelowego, dane oparte na opinii jednego eksperta klinicznego;
- brak pewności dotyczącej zużycia produktu Renastep u polskich pacjentów pediatrycznych; 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;
- przyjęcie, że wszyscy pacjenci będą stosować preparat codziennie przez pełen rok.

8. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 03.12.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o rekomendacji refundacyjnych opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2022 roku. W tym celu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

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

W wyniku wyszukiwania z użyciem słowa kluczowego Renastep nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych refundacyjnych. W poprzednim opracowaniu, odnaleziono 2 rekomendacje australijskie PBAC z 2019 oraz z 2020 roku, w których opisano pozytywne rekomendacje dotyczące refundacji śsspż Renastep w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek u dzieci.

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

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 7.10.2024 r., znak PLD.45341.969.2024.1.AD (data wpływu do AOTMiT: 8.10.2022 r.), Minister Zdrowia (MZ) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) Renastep (roztwór doustny, butelka 125 ml) w zawężonym wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych powyżej 7 roku życia, w stosunku do poprzedniego zlecenia MZ, które było przedmiotem opracowania OT.4211.14.2022 (wskazanie: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych).

Niniejsze zlecenie MZ zostało przygotowane z uwagi na fakt udostępnienia wyników badania klinicznego dla wnioskowanego śsspż w populacji pacjentów pediatrycznych powyżej 7 r.ż.

Według informacji otrzymanych od MZ w okresie od 1.01.2023 r. do 4.10.2024 r. dla śsspż Renastep rozpatrzono pozytywnie 13 wniosków dla 10 osób (dzieci do 7 r.ż.), na łączną liczbę 3 012 opakowań (po 125 ml).

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

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych wytycznych praktyki klinicznych zmieniających wnioskowanie z poprzedniego opracowania Agencji z 2022 r. W poprzednim opracowaniu, odnalezione wytyczne (PTN 2019, NHS 2022, PRNT 2021, NICE 2021, BDA 2020 i PRNT 2020) wskazywały, że w przypadku dzieci z PChN należy 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). Jednak moment rozpoczęcia odpowiedniej suplementacji i rozpoczęcia ograniczenia fosforanów w diecie u pacjentów z PChN było kwestią dyskusyjną. Renastep wymieniany był jedynie przez brytyjskie wytyczne (NHS 2022) z zastrzeżeniem, że nie powinien być stosowany jako jedyne źródło żywienia oraz bez konsultacji z pediatrycznym dietetykiem nefrologicznym.

Nie odnaleziono również żadnych wytycznych refundacyjnych dot. Renastepu, poza uwzględnionymi w poprzednim opracowaniu Agencji – pozytywnymi australijskimi rekomendacjami PBAC 2019/2020 w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek u dzieci. Zwrócono uwagę, że Renastep jest istotną alternatywą dla refundowanych w Australii komparatorów i wypełnia kliniczną lukę w wymaganiach żywieniowych dla dzieci w wieku 10-18 lat, ponieważ dostarcza dwa razy więcej kalorii niż Renastart i Kindergen.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych, opublikowanych badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji.

W toku prac analitycznych otrzymano jednak od MZ wyniki badania prospektywnego, bez grupy kontrolnej – NCT03602937 „Evaluation of Renastep (Renastep)”, finansowanego przez producenta ocenianej technologii. Badanie to dotyczyło oceny tolerancji żołądkowo-jelitowej, przestrzegania zaleceń i przydatności odżywczej preparatu Renastep w okresie 28 dni u uczestników w wieku 3- 18 lat z PChN. Wyniki wspomnianego badania wskazują, że w populacji pediatrycznej (średnia wieku: 8 lat; n=18; głównie pacjenci w stadium 5 PChN) większość pacjentów przestrzegała zaleceń, co do odpowiedniego dawkowania produktu (ok. 82%) a Renastep zaspokajał blisko połowę ich zapotrzebowania energetycznego. Wyniki w zakresie parametrów biochemicznych tj. poziom fosforanów czy stężenia potasu w surowicy u pacjentów z wysokimi wartościami referencyjnymi uległy poprawie. Produkt ten był dobrze tolerowany a 89% pacjentów chciałoby kontynuować jego stosowanie. Średnie spożycie Renastepu wynosiło 380 ml/dzień.

Głównym ograniczeniem analizy są bardzo ograniczone dowody naukowe potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Renastep (niska jakość dowodów, niewielka próba badawcza, brak opublikowanych wyników), jak również brak dowodów naukowych porównujących ocenianą interwencję z komparatorami – preparatami Renastart i Kindergen.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi ze zlecenia MZ, koszt jednego opakowania preparatu Renastep sprowadzonego w okresie od 1 stycznia 2023 r. do 4 października 2024 r. wyniósł 666,14 zł za opakowanie zbiorcze (zawierające 24 butelki po 125 ml), preparatu Renastart 228,59 zł za puszkę 400g, preparatu Kindergen 212,74 zł za puszkę 400g.

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 ze zlecenia MZ oszacowano na 28,76 zł w przypadku produktu Renastart i 26,76 zł w przypadku produktu Kindergen. Koszt orientacyjny 1 butelki 125 ml Renastep, przyjęty za zleceniem MZ wynosi 27,76 zł. Należy zaznaczyć, że rzeczywisty koszt, który będzie ponoszony przez płatnika będzie zależny od aktualnego kursu waluty kraju, z którego Renastep będzie sprowadzany i aktualnej ceny produktu.

Liczbę pacjentów powyżej 7 r.ż. przyjęto zgodnie z opinią Konsultant Krajowej w dz. nefrologii dziecięcej, czyli 10 do 20 pacjentów rocznie. W badaniu klinicznym NCT03602937 średnie dawkowanie produktu Renastep to 380 ml/dzień, czyli ok. 3 butelek. Jednocześnie średnia wieku ww. badaniu to 8 lat, w związku z czym w poniższych obliczeniach zużycie 3 butelek na dzień przyjęto jako wariant minimalny. W wariacie maksymalnym przyjęto zużycie 8 butelek na dzień (czyli analogicznie do założeń przyjętych we wcześniejszym raporcie dla Renastep, OT.4211.14.2022).

Zgodnie z obliczeniami prognozowane roczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Renastep w ramach importu docelowego wyniosą 815,3 tys. zł (min. 296,5 tys. zł; max. 1,6 mln zł.).

Wśród głównych ograniczeń oceny wpływu na wydatki płatnika należy wskazać:

- trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie danego śsspż w ramach importu docelowego, dane oparte na opinii jednego eksperta klinicznego;
- brak pewności dotyczącej zużycia produktu Renastep u polskich pacjentów pediatrycznych; 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;
- przyjęcie, że wszyscy pacjenci będą stosować preparat codziennie przez pełen rok.

Opinie ekspertów

W procesie przygotowywania raportu otrzymano jedną opinię ekspercką od Konsultant Krajowej w dz. nefrologii dziecięcej – prof. Zwolińskiej. Konsultant podkreśla, że Renastep jest skutecznym uzupełnieniem diety zgodnej z rekomendacjami dla dzieci z PChN (w 4. i 5. stadium), która jest niewystarczająca dla danej populacji docelowej. Dodatkowa suplementacja w postaci wnioskowanej technologii jest szczególnie ważna dla dzieci z zaburzeniami odżywiania (tj. dzieci z zaawansowaną PChN lub niedożywieniem) oraz zaburzeniami elektrolitowymi w odniesieniu do potasu i fosforu (tj. hiperkalemią lub hiperfosfatemią). Konsultant sugeruje jednak, że ten preparat żywieniowy powinien być refundowany dla wszystkich dzieci, niezależnie od grupy wiekowej, gdyż ta grupa pacjentów jest niewielka (a grupa powyżej 7 r.ż. stanowi maks. 10-20 pacjentów rocznie). W przypadku dawkowania Renastepu istotne jest podejście spersonalizowane, w zależności od stanu zdrowia pacjenta.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
NCT03602937	ClinicalTrials.gov. Evaluation of Renastep (Renastep). ClinicalTrials.gov ID: NCT03602937. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03602937?tab=results [dostęp 27.11.2024]
	Renastep. Clinical Trial Overview, Results & Conclusion. Reference: Data on File, 2021. [materiały udostępnione przez producenta do MZ]
Rekomendacje kliniczne i finansowe uwzględnione w poprzedniej wersji opracowania	
BDA 2020	Vanessa Shaw. Clinical Paediatric Dietetics. Fifth Edition. BDA Paediatric. Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 2020
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-Słizień. 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. <i>Pediatric Nephrology</i> (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 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-potassiu
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	
Raport AOTMiT OT.4211.14.2022	Raport AOTMiT OT.4211.14.2022. Renastep we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u pacjentów pediatrycznych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7778-67-2022-zlc?highlight=WyJyZW5hc3RlcCJd [dostęp 27.11.2024]
Szczeklik 2024	Myśliwiec, M., Drabczyk, R. 2024. Przewlekła choroba nerek. Interna Szczeklika – Mały Podręcznik. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.2 . [dostęp 27.11.2024]
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 [dostęp 27.11.2024]

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE via PubMed (data wyszukiwania: 26.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search "Diet Therapy"[Mesh]	65 040
2	Search (diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract]	1 034 982
3	Search ((modification*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]	3 258 886
4	Search (((diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract])) AND (((modification*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract])	103 869
5	Search "Food, Formulated"[Mesh]	12 055
6	Search (((formulation*[Title/Abstract]) OR synthetic[Title/Abstract]) OR artificial[Title/Abstract]) OR formula[Title/Abstract] OR chemically defined[Title/Abstract]	600 274
7	Search (((diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract])) AND (((((formulation*[Title/Abstract]) OR synthetic[Title/Abstract]) OR artificial[Title/Abstract]) OR formula[Title/Abstract]) OR chemically defined[Title/Abstract])	31 787
8	Search (food[Title/Abstract]) AND formulated[Title/Abstract]	2 632
9	Search (powdered[Title/Abstract]) OR supplementary[Title/Abstract]	70 537
10	Search ((feed*[Title/Abstract]) OR formula[Title/Abstract]) OR formulation*[Title/Abstract]	886 169
11	Search (((powdered[Title/Abstract]) OR supplementary[Title/Abstract])) AND (((feed*[Title/Abstract]) OR formula[Title/Abstract]) OR formulation*[Title/Abstract])	5 955
12	Search (low-potassium[Title/Abstract]) OR low potassium[Title/Abstract]	1 460
13	Search (low-chloride[Title/Abstract]) OR low chloride[Title/Abstract]	446
14	Search (low-calcium[Title/Abstract]) OR low calcium[Title/Abstract]	4 588
15	Search (low-phosphorus[Title/Abstract]) OR low phosphorus[Title/Abstract]	1 054
16	Search (low-vitamin A[Title/Abstract]) OR low vitamin A	7 397
17	Search ((((((low-potassium[Title/Abstract]) OR low potassium[Title/Abstract])) OR ((low-chloride[Title/Abstract]) OR low chloride[Title/Abstract])) OR ((low-calcium[Title/Abstract]) OR low calcium[Title/Abstract])) OR ((low-phosphorus[Title/Abstract]) OR low phosphorus[Title/Abstract])) OR ((low-vitamin A[Title/Abstract]) OR low vitamin A)	14 812
18	Search (((((((low-potassium[Title/Abstract]) OR low potassium[Title/Abstract])) OR ((low-chloride[Title/Abstract]) OR low chloride[Title/Abstract])) OR ((low-calcium[Title/Abstract]) OR low calcium[Title/Abstract])) OR ((low-phosphorus[Title/Abstract]) OR low phosphorus[Title/Abstract])) OR ((low-vitamin A[Title/Abstract]) OR low vitamin A))) AND ((diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract])	5 395
19	Search ((((((("Diet Therapy"[Mesh]) OR (((diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract])) AND (((modification*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract])) OR "Food, Formulated"[Mesh]) OR (((diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract])) AND (((((formulation*[Title/Abstract]) OR synthetic[Title/Abstract]) OR artificial[Title/Abstract]) OR formula[Title/Abstract]) OR chemically defined[Title/Abstract])) OR ((food[Title/Abstract]) AND formulated[Title/Abstract])) OR (((powdered[Title/Abstract]) OR supplementary[Title/Abstract])) AND (((feed*[Title/Abstract]) OR formula[Title/Abstract]) OR formulation*[Title/Abstract])) OR (((((((low-potassium[Title/Abstract]) OR low potassium[Title/Abstract])) OR ((low-chloride[Title/Abstract]) OR low chloride[Title/Abstract])) OR ((low-calcium[Title/Abstract]) OR low calcium[Title/Abstract])) OR ((low-phosphorus[Title/Abstract]) OR low phosphorus[Title/Abstract])) OR ((low-vitamin A[Title/Abstract]) OR low vitamin A))) AND ((diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract]))	208 476
20	Search ((kindergen[Title/Abstract]) OR rena start[Title/Abstract]) OR renastart[Title/Abstract]	10
21	Search renastep[Title/Abstract]	0
22	Search (renastep[Title/Abstract]) OR (((kindergen[Title/Abstract]) OR rena start[Title/Abstract]) OR renastart[Title/Abstract])	10
23	Search (((((((("Diet Therapy"[Mesh]) OR (((diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract])) AND (((modification*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract])) OR "Food, Formulated"[Mesh]) OR (((diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract])) AND (((((formulation*[Title/Abstract]) 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])	208 485

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	OR supplementary[Title/Abstract]) AND (((feed*[Title/Abstract] OR formula[Title/Abstract] OR formulation*[Title/Abstract])) OR (((((((low-potassium[Title/Abstract] OR low potassium[Title/Abstract]) OR ((low-chloride[Title/Abstract] OR low chloride[Title/Abstract]) OR ((low-calcium[Title/Abstract] OR low calcium[Title/Abstract])) OR ((low-phosphorus[Title/Abstract] OR low phosphorus[Title/Abstract])) OR ((low-vitamin A[Title/Abstract] OR low vitamin A))) AND ((diet*[Title/Abstract] OR nutrition*[Title/Abstract]))) OR ((renastep[Title/Abstract] OR ((kindergen[Title/Abstract] OR rena start[Title/Abstract] OR renastart[Title/Abstract]))	
24	Search "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]	141 705
25	Search chronic[Title/Abstract]	1 508 759
26	Search (renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract])	1 043 014
27	Search (((disease*[Title/Abstract] OR insufficiency[Title/Abstract] OR insufficiencies[Title/Abstract] OR failure[Title/Abstract]	5 982 644
28	Search ((chronic[Title/Abstract] AND ((renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract]))) AND (((disease*[Title/Abstract] OR insufficiency[Title/Abstract] OR insufficiencies[Title/Abstract] OR failure[Title/Abstract]	155 391
29	Search (((chronic[Title/Abstract] AND ((renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract]))) AND (((disease*[Title/Abstract] OR insufficiency[Title/Abstract] OR insufficiencies[Title/Abstract] OR failure[Title/Abstract]))) OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]	229 120
30	Search (((((chronic[Title/Abstract] AND ((renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract]))) AND (((disease*[Title/Abstract] OR insufficiency[Title/Abstract] OR insufficiencies[Title/Abstract] OR failure[Title/Abstract]))) OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh])) AND (((((((("Diet Therapy"[Mesh] OR ((diet*[Title/Abstract] OR nutrition*[Title/Abstract])) AND ((modification*[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract])) OR "Food, Formulated"[Mesh] OR ((diet*[Title/Abstract] OR nutrition*[Title/Abstract])) AND (((formulation*[Title/Abstract] OR synthetic[Title/Abstract] OR artificial[Title/Abstract] OR formula[Title/Abstract] OR chemically defined[Title/Abstract])) OR ((food[Title/Abstract] AND formulated[Title/Abstract]) OR ((powdered[Title/Abstract] OR supplementary[Title/Abstract]) AND ((feed*[Title/Abstract] OR formula[Title/Abstract] OR formulation*[Title/Abstract])) OR (((((((low-potassium[Title/Abstract] OR low potassium[Title/Abstract]) OR ((low-chloride[Title/Abstract] OR low chloride[Title/Abstract]) OR ((low-calcium[Title/Abstract] OR low calcium[Title/Abstract])) OR ((low-phosphorus[Title/Abstract] OR low phosphorus[Title/Abstract])) OR ((low-vitamin A[Title/Abstract] OR low vitamin A))) AND ((diet*[Title/Abstract] OR nutrition*[Title/Abstract]))) OR ((renastep[Title/Abstract] OR ((kindergen[Title/Abstract] OR rena start[Title/Abstract] OR renastart[Title/Abstract]))	7 212
31	Search (((((chronic[Title/Abstract] AND ((renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract]))) AND (((disease*[Title/Abstract] OR insufficiency[Title/Abstract] OR insufficiencies[Title/Abstract] OR failure[Title/Abstract]))) OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh])) AND (((((((("Diet Therapy"[Mesh] OR ((diet*[Title/Abstract] OR nutrition*[Title/Abstract])) AND ((modification*[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract])) OR "Food, Formulated"[Mesh] OR ((diet*[Title/Abstract] OR nutrition*[Title/Abstract])) AND (((formulation*[Title/Abstract] OR synthetic[Title/Abstract] OR artificial[Title/Abstract] OR formula[Title/Abstract] OR chemically defined[Title/Abstract])) OR ((food[Title/Abstract] AND formulated[Title/Abstract]) OR ((powdered[Title/Abstract] OR supplementary[Title/Abstract]) AND ((feed*[Title/Abstract] OR formula[Title/Abstract] OR formulation*[Title/Abstract])) OR (((((((low-potassium[Title/Abstract] OR low potassium[Title/Abstract]) OR ((low-chloride[Title/Abstract] OR low chloride[Title/Abstract]) OR ((low-calcium[Title/Abstract] OR low calcium[Title/Abstract])) OR ((low-phosphorus[Title/Abstract] OR low phosphorus[Title/Abstract])) OR ((low-vitamin A[Title/Abstract] OR low vitamin A))) AND ((diet*[Title/Abstract] OR nutrition*[Title/Abstract]))) OR ((renastep[Title/Abstract] OR ((kindergen[Title/Abstract] OR rena start[Title/Abstract] OR renastart[Title/Abstract])) Filters: Humans; from 2022/8/18 - 2024/11/26	520
32	Search (((((chronic[Title/Abstract] AND ((renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract]))) AND (((disease*[Title/Abstract] OR insufficiency[Title/Abstract] OR insufficiencies[Title/Abstract] OR failure[Title/Abstract]))) OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh])) AND (((((((("Diet Therapy"[Mesh] OR ((diet*[Title/Abstract] OR nutrition*[Title/Abstract])) AND ((modification*[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract])) OR "Food, Formulated"[Mesh] OR ((diet*[Title/Abstract] OR nutrition*[Title/Abstract])) AND (((formulation*[Title/Abstract] OR synthetic[Title/Abstract] OR artificial[Title/Abstract] OR formula[Title/Abstract] OR chemically defined[Title/Abstract])) OR ((food[Title/Abstract] AND formulated[Title/Abstract]) OR ((powdered[Title/Abstract] OR supplementary[Title/Abstract]) AND ((feed*[Title/Abstract] OR formula[Title/Abstract] OR formulation*[Title/Abstract])) OR (((((((low-potassium[Title/Abstract] OR low potassium[Title/Abstract]) OR ((low-chloride[Title/Abstract] OR low chloride[Title/Abstract]) OR ((low-calcium[Title/Abstract] OR low calcium[Title/Abstract])) OR ((low-phosphorus[Title/Abstract] OR low phosphorus[Title/Abstract])) OR ((low-vitamin A[Title/Abstract] OR low vitamin A))) AND ((diet*[Title/Abstract] OR nutrition*[Title/Abstract]))) OR ((renastep[Title/Abstract] OR ((kindergen[Title/Abstract] OR rena start[Title/Abstract] OR renastart[Title/Abstract])) Filters: Humans, Adolescent: 13-18 years, Child: 6-12 years, from 2022/8/18 - 2024/11/26	46

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 26.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp diet therapy/	435 475
2	"diet*".ab,kw,ti.	901 316
3	"nutrition*".ab,kw,ti.	500 752
4	2 or 3	1 252 503
5	"modification*".ab,kw,ti.	621 847
6	(therapy or therapies).ab,kw,ti.	3 742 742
7	5 or 6	4 295 801
8	4 and 7	146 687
9	food formula.ab,kw,ti.	68
10	exp elemental diet/	3 345
11	"formulation*".ab,kw,ti.	288 811
12	synthetic.ab,kw,ti.	60
13	artificial.ab,kw,ti.	272 371
14	formula.ab,kw,ti.	210 465
15	chemically defined.ab,kw,ti.	6 127
16	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	769 772
17	4 and 16	44 064
18	food.ab,kw,ti.	702 884
19	formulated.ab,kw,ti.	81 623
20	18 and 19	3 050
21	powdered.ab,kw,ti.	12 389
22	supplementary.ab,kw,ti.	59 927
23	21 or 22	72 288
24	"feed*".ab,kw,ti.	672 462
25	formula.ab,kw,ti.	210 465
26	"formulation*".ab,kw,ti.	288 811
27	24 or 25 or 26	1 147 211
28	23 and 27	6 416
29	(low-potassium or "low potassium").ab,kw,ti.	1 793
30	("low chloride" or low-chloride).ab,kw,ti.	515
31	("low calcium" or low-calcium).ab,kw,ti.	5 390
32	("low phosphorus" or low-phosphorus).ab,kw,ti.	1 071
33	("low vitamin A" or "low-vitamin A").ab,kw,ti.	281
34	29 or 30 or 31 or 32 or 33	8 958
35	4 and 34	3 180
36	kindergen.ab,kw,ti.	2
37	("rena start" or "renastart").ab,kw,ti.	9
38	renastep.ab,kw,ti.	0
39	36 or 37 or 38	11
40	1 or 8 or 10 or 17 or 20 or 28 or 35 or 39	583 754
41	exp chronic kidney failure/	172 616
42	chronic.ab,kw,ti.	2 054 074

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
43	renal.ab,kw,ti.	961 928
44	kidney.ab,kw,ti.	755 690
45	43 or 44	1 392 828
46	"disease*".ab,kw,ti.	6 853 912
47	(insufficiency or insufficiencies).ab,kw,ti.	147 909
48	failure.ab,kw,ti.	1 279 280
49	46 or 47 or 48	7 783 399
50	42 and 45 and 49	238 721
51	41 or 50	304 196
52	40 and 51	17 471
53	limit 52 to (human and yr="2022 -Current" and (school child <7 to 12 years> or adolescent <13 to 17 years>))	127
54	limit 53 to embase	81

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 26.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Diet Therapy] explode all trees	8 412
#2	(diet):ti,ab,kw	81 953
#3	(nutrition):ti,ab,kw	34 503
#4	#2 or #3	105 295
#5	(modification):ti,ab,kw	20 204
#6	(therapy):ti,ab,kw	910 841
#7	#5 or #6	920 650
#8	#4 and #7	44 727
#9	MeSH descriptor: [Food, Formulated] explode all trees	1 760
#10	(formulation):ti,ab,kw	27 138
#11	(synthetic):ti,ab,kw	1
#12	(artificial):ti,ab,kw	29 072
#13	(formula):ti,ab,kw	20 610
#14	(chemically defined):ti,ab,kw	2 229
#15	#10 or #11 or #12 or #13 or #14	77 127
#16	#4 and #15	6 096
#17	(food):ti,ab,kw	61 924
#18	(formulated):ti,ab,kw	5 422
#19	#17 and #18	1 361
#20	(powdered):ti,ab,kw	845
#21	(supplementary):ti,ab,kw	5 766
#22	#20 or #21	6 606
#23	(feed):ti,ab,kw	4 172
#24	(formula):ti,ab,kw	20 610
#25	(formulation):ti,ab,kw	27 138
#26	#23 or #24 or #25	50 873
#27	#22 and #26	354

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#28	(low potassium):ti,ab,kw	2 363
#29	(low-potassium):ti,ab,kw	90
#30	(low chloride):ti,ab,kw	1 842
#31	#28 or #29	2 363
#32	(low chloride):ti,ab,kw	1 842
#33	(low calcium):ti,ab,kw	6 711
#34	(low phosphorus):ti,ab,kw	863
#35	(low vitamin A):ti,ab,kw	7 408
#36	#30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35	15 728
#37	#4 and #36	3 741
#38	(kindergen):ti,ab,kw	0
#39	(rena start):ti,ab,kw	2
#40	(renastart):ti,ab,kw	0
#41	(renastep):ti,ab,kw	0
#42	#1 or #8 or #9 or #16 or #19 or #27 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41	53 634
#43	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	9 899
#44	(chronic):ti,ab,kw	194 855
#45	(renal):ti,ab,kw	73 935
#46	(kidney):ti,ab,kw	70 451
#47	#45 or #46	104 136
#48	(disease):ti,ab,kw	489 283
#49	insufficiency	20 116
#50	(insufficiencies):ti,ab,kw	85
#51	(failure):ti,ab,kw	127 534
#52	#48 or #49 or #50 or #51	572 594
#53	#44 and #47 and #52	25 440
#54	#43 or #53	25 440
#55	#42 and #54	1 612
#56	#55 with Cochrane Library publication date from Aug 2022 to Dec 2024	229
#57	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	83 242
#58	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	138 801
#59	#57 or #58	182 587
#60	#56 and #59	4

11.2. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego

