



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

**Kindergen**  
**we wskazaniu:**  
**przewlekła niewydolność nerek**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.19.2019

Data ukończenia: 4 września 2019 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) 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.

## Wykaz skrótów

<b>AE</b>	Adverse Effects
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BDA</b>	British Dietetic Association
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>CHMP</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease Improving Global Outcome
<b>KDOQI</b>	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
<b>KHA-CARI</b>	The Kidney Health Australia - Caring for Australasians with Renal Impairment
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>NUH</b>	Nottingham University Hospitals
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PChN</b>	Przewlekła choroba nerek
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyk
<b>RR</b>	ryzyko względne
<b>SMD</b>	standaryzowana średnia różnic
<b>TEAEs</b>	Zdarzenia niepożądane wymagające leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> )
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniodawcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>WNN</b>	Wales Neonatal Network

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji .....	8
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>10</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	11
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>12</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>14</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>17</b>
<b>8. Alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>18</b>
<b>9. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>19</b>
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	19
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	20
9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego .....	20
9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	21
9.3. Ograniczenia badań i analizy .....	22
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 23</b>	<b>23</b>
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	23
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	23
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>25</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>27</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>28</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	28
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań .....	33

## 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

---

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)</i>	8.07.2019
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLD.46434.3453.2019.1.SG

---

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

środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Kindergen, proszek, puszka a 400 g we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek, sprowadzane z zagranicy zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2019 r., poz. 1252 z późn. zm.).

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

*zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*

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

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

*zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*

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

---

*Analizowane technologie medyczne:*

- Kindergen, proszek, puszka a 400 g

---

*Do finansowania we wskazaniach:*

- przewlekła niewydolność nerek
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 5.07.2019 r., znak PLD.46434.3453.2019.1.SG (data wpływu do AOTMiT: 8.07.2019 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego<sup>1</sup>

- Kindergen, proszek, puszka a 400 g

we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek<sup>2</sup>, sprowadzane z zagranicy zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2019 r., poz. 1252 z późn. zm.).

---

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

<sup>2</sup> Wg opinii eksperta klinicznego obecnie stosowany jest termin: przewlekła choroba nerek (PChN)

### 3. Problem zdrowotny

#### 3.1. Problem zdrowotny

##### Definicja

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

Tabela 1. Stadia i charakterystyka PChN

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

KDOQI - *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

Źródło: Szczeklik 2017, KDIGO 2012, AOTM-OT-431-16/2013

##### Etiologia i patogeneza

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

Źródło: Szczeklik 2017, AOTM-OT-431-16/2013

##### Rozpoznanie choroby

PChN rozpoznaje się, gdy przez co najmniej 3 miesiące utrzymują się nieprawidłowości morfologiczne lub czynnościowe nerek albo  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . 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 włóknicznej, 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).

Źródło: Szczeklik 2017, AOTM-OT-431-16/2013

##### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Przewlekła choroba nerek wpływa na wiele układów, w tym wydzielania wewnętrznego (przemiana wapniowo-fosforanowa, wzrost), krwiotwórczy, odpornościowy oraz sercowo-naczyniowy. U dzieci z PChN dochodzi do zaburzeń odżywiania i niedoborów białka z takich powodów jak jadłowstręt, nudności i wymioty w przebiegu

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

Źródło: Szczeklik 2017, AOTM-OT-431-16/2013, Whyte 2009

### Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zachorowalność roczna na PChN wynosi około 150/milion. W USA PChN występuje u około 11% osób dorosłych (~30% stanowią pacjenci powyżej 65 r.ż.), a PNN – u około 8%. Ekstrapolowana chorobowość w Polsce wynosi 4-5 mln (1,5 – 2 mln w kategorii G3). Częstość występowania PChN wśród dzieci w wieku poniżej 16 lat wynosi 1,5-3 na 1 000 000. W Europie zachorowalność dla ostatniego stadium choroby nerek u dzieci <1 roku wynosi 9-16/milion/rok, czyli prawie dwukrotnie więcej niż dla całej populacji pacjentów w wieku 0-15 lat.

Źródło: EPDWG 2012, Szczeklik 2017, Whyte 2009

### 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, AOTM-OT-431-16/2013, Whyte 2009

## 3.2. Liczebność populacji

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniem: przewlekła niewydolność nerek.

Oszacowania ekspertów są zbliżone. Według oszacowań prof. Żurowskiej populacja, u której wnioskowana interwencja zostałaby zastosowana po objęciu refundacją, wyniosłaby 5-15 dzieci. Biorąc pod uwagę oszacowania prof. Szczepańskiej, tj. 10-25 nowych zachorowań na PChN każdego roku oraz odsetek osób, u których zostałaby zastosowana oceniana interwencja – 5% dzieci do 10 roku życia, można spodziewać się, że populacja ta wynosić będzie 5-13 dzieci. Na podstawie danych przedstawionych przez prof. Tkaczyka nie jest możliwe zdaniem analityków Agencji oszacowanie populacji, w której interwencja zostałaby zastosowana w przypadku objęcia jej refundacją. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 2. Liczebność populacji z analizowanymi wskazaniami oraz liczebność populacji, w której oceniane technologie byłyby stosowana po objęciu ich refundacją, na podstawie opinii ekspertów**

Wskazanie	Prof. Maria Szczepańska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. Aleksandra Żurowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. Marcin Tkaczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	brak danych – brak rejestru dzieci z niewydolnością nerek przed leczeniem nerkozastępczym	PChN5 dializowani – 150 PChN5 niemowlęta – 15 -20 PChN małe dzieci – 10 - 20 PChN4 – ok. 20 Tubulopatie z zaburzeniami Ca-P lub K – 5	kilkudziesięciu chorych, ≤100
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	ok. 10-25	10-12	kilkanaście niemowląt
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	ok. 5% dzieci do 10 roku życia z przewlekłą chorobą nerek	5-15 dzieci	90-100%



Tabela poniżej przedstawia dane otrzymane od Ministerstwa Zdrowia dotyczące liczby pacjentów, którzy złożyli wnioski w ramach importu docelowego w latach 2016-2019 (pismo z dnia 05.07.2019, znak PLD.464434.3453.2019.1.SG) o refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Kindergen we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek, w tym schyłkowa niewydolność nerek. Łącznie złożonych zostało 37 wniosków o refundację, z czego 36 wniosków zostało rozpatrzonych pozytywnie (1 w toku), a preparat Kindergen został sprowadzony dla 28 pacjentów. Jednocześnie dla technologii alternatywnej (Renastart) 55 wniosków zostało rozpatrzonych pozytywnie, a preparat ten został sprowadzony dla 33 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, a więc nieznacznie większej liczby chorych niż w przypadku ocenianej technologii medycznej. Wszystkie wnioski dotyczyły populacji pediatrycznej. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 3. Podsumowanie danych MZ dotyczących liczebności populacji, która uzyskała zgodę na import docelowy preparatów Kindergen i Renastart**

Preparat, postać, dawka, opakowanie	Rok	Liczba wniosków – refundacja (wpływ ogółem)	Liczba wniosków – refundacja (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba unikalnych PESELi we wnioskach	Wiek pacjentów [lata]
<b>Kindergen</b> , proszek, puszka, 400g	2016	4	4	3	0; 1; 2
	2017	12	12	7	2 x 0; 3 x 1; 2; 3
	2018	12	12	10	2 x 0; 1; 4 x 2; 3; 4; 7
	2019	9	8 (1 w toku)	8	2 x 1; 3 x 2; 3 x 3
<b>Razem:</b>		<b>37</b>	<b>36 (1 w toku)</b>	<b>28</b>	-
<b>Renastart</b> , proszek, puszka, 400g	2016	bd	1	1	0
	2017	bd	36	20	6 x 0; 4 x 1; 5 x 2; 2 x 3; 2 x 4; 5
	2018	bd	13	8	4 x 1; 2; 3; 5; 6
	2019	bd	5	4	2 x 2; 3; 6
<b>Razem:</b>		-	<b>55</b>	<b>33</b>	-

## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Technologia oceniana – opis

#### Status rejestracyjny i refundacyjny

Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego Kindergen nie znajduje się w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w 2019 roku produkt ten był sprowadzany z zagranicy w ramach importu docelowego. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 4. Informacje dotyczące żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Kindergen

Nazwa żywności specjalnego przeznaczenia medycznego	Kindergen
Podmiot odpowiedzialny	SHS Nutricia
Droga podania	Doustnie lub dojelitowo
Skład jakościowy i ilościowy	Kindergen (100 g) = 7,5 g białka, 59 g węglowodany (6,1 g cukry), tłuszcze 26,3 g, 503 kcal
Opakowanie	Puszka 400 g
Postać	Proszek
Wskazania	Kindergen jest produktem przeznaczonym 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 (peritoneal rapid overnight dialysis, PROD) lub ciągłej cyklicznej dializy otrzewnowej (continuous cycling peritoneal dialysis, CCPD). W celu zminimalizowania ryzyka chorób kości, preparat zawiera obniżony poziom fosforanów, a poziom wapnia dostosowano w ten sposób, aby osiągnąć proporcje względem fosforu: 1,2:1. Inne modyfikacje obejmują lekko podwyższoną zawartość sodu i podwyższoną zawartość kalorii pochodzących z tłuszczów. Może być stosowany od narodzin.
Przygotowanie preparatu	Należy użyć 4 miarki (4 x 5 g) preparatu na każde 84 ml (około 3 fl oz) wody, aby uzyskać zalecane stężenie (20% w/v).
Dawkowanie	Dawkowanie powinno być ustalone wyłącznie przez lekarza lub dietetyka i jest zależne od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta.
Środki ostrożności	Stosować wyłącznie pod nadzorem medycznym.

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)

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ żywność specjalnego przeznaczenia medycznego Kindergen (proszek, puszka á 400 g) była sprowadzana dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego w latach 2016-2019 (patrz rozdz. 3.2)

Kindergen nie był przedmiotem oceny Agencji. Natomiast w styczniu 2018 roku przedmiotem oceny był preparat o podobnym składzie – Renastart<sup>3</sup>. Uzyskał negatywną opinię zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji (BIP Agencji 177/2017). Szczegółowe informacje w tym zakresie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące preparatu Renastart

Rok oceny	Stanowisko Rady Przejrzystości/ Rekomendacja Prezesa
2018	<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Rena Start we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18.0)</b></p> <p>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego <b>Rena Start</b>, 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 Rena Start (poprawa stanu odżywienia i wzrostu, wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializ itp.). Jedyne opisane badanie zostało opublikowane jako abstrakt (Desloovere 2014) i dotyczyło skuteczności Rena Startu w zwalczaniu hiperkalemii u 18 noworodków i dzieci od 0-3,5 roku (średnio 0,6 roku). W hiperkalemii stosuje się w Polsce żywicę jonowymienną (Resonium), która jest refundowanym produktem o udowodnionej skuteczności.</p>
2018	<p><b>Rekomendacja nr 7/2018 z dnia 18 stycznia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Rena Start, proszek, puszka á 400 g we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18.0)</b></p> <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> wydawania zgód na refundację produktu leczniczego <b>Rena Start</b>, 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 Rena Start, 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>

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

<sup>3</sup> w niniejszym opracowaniu przyjęto zapis nazwy preparatu zgodny z nazwą podaną na stronie producenta, tj. Renastart (<https://www.nestlehealthscience.pl/vitaflo/pediatryczne%20schorzenia%20nerek/renastart>), jedynie w treści stanowiska RP i rekomendacji Prezesa Agencji zachowano oryginalną pisownię Rena Start

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię 3 ekspertów klinicznych.

Jako terapie alternatywne prof. Szczepańska wskazała restrykcje dietetyczne (dieta z niską zawartością potasu i fosforanów), stosowanie „wiązaczy” fosforanów w przewodzie pokarmowym w postaci tabletek lub „wiązaczy niewapniowych” np. chlorowoderek sewelameru. Prof. Tkaczyk wskazał na dietę mleczną oraz leki hamujące wchłanianie fosforanów, z zastrzeżeniem, że jest to technologia nieskuteczna w wielu przypadkach i musi być wzbogacona o leki wiążące fosforany oraz potas. Prof. Tkaczyk jak i prof. Żurowska wskazali na preparat żywieniowy Renastart jako alternatywny dla Kinder genu. Prof. Żurowska zwróciła uwagę, że Renastart jest nowszym preparatem w stosunku do Kinder genu i ma dodatek potrzebnych do rozwoju w pierwszym roku życia CUN-kwasów tłuszczowych DHA i ARA, którego Kinder gen nie posiada w swoim składzie. Ponadto ekspert zwróciła uwagę m. in. na możliwość stosowania mniejszej ilości wody do sporządzania roztworu przy w przypadku produktu Renastart istotna przy konieczności zachowania restrykcji w spożyciu płynów u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, oraz niższą cenę Renastart od Kinder genu.

Jako problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia prof. Szczepańska wskazała utrudnienia związane z dietą wymagającą zmniejszonego spożycia pokarmów zwierających fosfor. Ograniczenie spożycia fosforu jest wymagane ze względu na hiperfostafemię, a także chorobę metaboliczną występującą u chorych z PChN w przypadku podwyższonych poziomów fosforu. Fosfor występuje w wielu produktach i jest konieczny do prawidłowej mineralizacji kości i prawidłowego wzrastania. *Wielu pacjentów z zaawansowaną PChN będzie wymagało stosowania środków wiążących fosfor.* Większość środków wiążących fosforany zawiera wapń, w związku z tym istnieje ryzyko wystąpienia zwapnień naczyniowych u młodych dorosłych z PChN. *Należy zachować ostrożność przy przepisaniu tych leków ze względu na ryzyko demineralizacji kości.* Ekspert wskazała także na konieczność ograniczenia spożycia potasu u pacjentów z PChN z hiperkaliemią, której ryzyko wzrasta wraz ze zmniejszeniem przesączania kłębuszkowego, niedrożnością dróg moczowych, rabdomiolizą, hemolizą, kwasicą, przy zastosowanym leczeniu diuretykami oszczędzającymi potas, inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę lub blokerami receptora angiotensyn. Prof. Szczepańska zwróciła uwagę, że *nie ma jednego produktu dojelitowego spełniającego potrzeby wszystkich małych dzieci z PChN. Warto zauważyć, że małe dzieci z CKD [przewlekła niewydolność nerek], 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.* Zdaniem Prof. Tkaczyka *dieta mleczna jest nieskuteczna w większości przypadków, mniej energetyczna, nasila powikłania pod postacią niedożywienia i wtórnej nadczynności przytarczyc wraz z konsekwencjami zdrowotnymi, gorszym wzrastaniem i opóźnieniem kwalifikacji do przeszczepienia nerki.* Prof. Żurowska jako problem związany ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia wskazała przejście ze stosowania produktu Renastart na starszy preparat Kinder gen spowodowane negatywną opinią AOTMiT dla produktu Renastart. Zdaniem ekspert środowisko polskich lekarzy nie ma doświadczenia w stosowaniu produktu Kinder gen, *gdyż 10-15 lat temu, kiedy rozpoczęto przyjęty w zaleceniach międzynarodowych sposób leczenia żywieniowego małych dzieci z PChN, dostępny był nowszy preparat jakim jest RenaStart.*

Jako rozwiązania, które mogłyby pomóc pacjentom w omawianym wskazaniu prof. Szczepańska wskazała na refundację produktów Kinder gen oraz Renastart pod warunkiem uściślenia wskazań do jego stosowania powyżej stadium 2 PChN oraz w przypadku hiperkaliemii niezależnie od stadium choroby oraz u pacjentów dializowanych. Prof. Żurowska wskazała na potrzebę dostępu do refundacji dotychczas stosowanego preparatu Renastart, w tym pozytywną decyzję AOTMiT dla refundacji tego preparatu. Prof. Tkaczyk wskazał na refundację produktów żywieniowych o zwiększonej kaloryczności i obniżonej zawartości potasu i fosforanów.

Potencjalnym problemem związanym z *zatwierdzeniem ocenianej technologii* zdaniem prof. Żurowskiej *jest fakt powrotu do preparatu starszego, w ocenie składu mniej korzystnego, nieco droższego, z którym ośrodki nie mają doświadczenia i o którym nie ma informacji naukowych ani zainteresowania dużej firmy pilotowaniem ciągłości dostaw. Jest to kłopotliwa sytuacja dla pacjentów oraz ośrodków, która wykluczy stosowany dotychczas Renastart.* Zdaniem ekspert *koszt leczenia żywieniowego nie jest bardzo wysoki (nieco niższy dla RenaStart niż Kinder gen), ale dla indywidualnych rodzin za wysoki aby pokryć go z własnych funduszy. Pozytywna decyzja o refundacji Kinder genu przy negatywnej decyzji dla Renastart wymusi stosowanie tego pierwszego.*

Opinie ekspertów nie były zbieżne w zakresie możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii. Prof. Szczepańska wskazała na ryzyko zastosowania poza wskazaniami medycznymi u dzieci zdrowych. Prof. Żurowska oraz prof. Tkaczyk nie wskazali żadnych możliwości

nadużyć. Prof. Tkaczyk zwrócił uwagę, że u pacjentów z innym wskazaniem niż wnioskowane, produkt Kindergen może być deficytowy w składniki i zbyt kaloryczny.

Prof. Szczepańska i prof. Tkaczyk wymienili niemowlęta i najmłodsze dzieci jako grupę pacjentów, która najbardziej skorzysta ze stosowania ocenianej technologii. Prof. Tkaczyk doprecyzował jeszcze, że dotyczy to dzieci do 3. roku życia w stadium 3-5 PChN, w szczególności dzieci dializowanych. Dzieci powyżej 10 roku życia, które nie spożywają pokarmów płynnych jako wyłącznego sposobu odżywienia zdaniem prof. Szczepańskiej stanowią grupę pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii. Prof. Żurowska w odpowiedzi na pytanie dotyczące subpopulacji, która nie skorzysta z ocenianego produktu zwróciła uwagę, że spośród dzieci z PChN nie wszystkie wymagają ograniczenia fosforanów, potasu czy wapnia w diecie; a decyzja o odpowiednim sposobie żywienia małego dziecka jest indywidualizowana w zależności od potrzeb i badań dodatkowych u danego dziecka.

Prof. Tkaczyk wskazał na populację pacjentów, którzy nie skorzystają z ocenianej technologii, tj. dzieci z niewydolnością nerek w stadium 1-2 oraz dzieci niedożywione z innych przyczyn niż niewydolność nerek.

Prof. Szczepańska wskazała na dobre doświadczenie ze stosowaniem produktu Renastart. U małych dzieci *umożliwił uzyskanie przyrostu masy ciała, co pozwoliło na zakwalifikowanie dzieci do transplantacji nerki lub poprawę rozwoju fizycznego.* Zdaniem eksperta *Renastart może być alternatywą dla środka Kindergen w ocenianej populacji i vice versa.* Również prof. Żurowska wskazała na produkt Renastart jako podstawowy produkt, który *ośrodki miały do dyspozycji od prawie 10 lat – dla tego preparatu istnieje doświadczenie własne w polskich ośrodkach.* Prof. Tkaczyk stosował zarówno produkt Kindergen, jak i Renastart z podobnie dobrym skutkiem u kilku pacjentów.

#### Komentarz analityka Agencji

Zgodnie z danymi MZ otrzymanymi przez AOTMiT w latach 2016-2019 r. produkt Renastart był finansowany w ramach importu docelowego, pomimo negatywnej rekomendacji Prezesa Agencji, stąd uwaga eksperta dotycząca zastąpienia produktu Renastart starszym produktem – tj. ocenianym produktem Kindergen w przypadku pozytywnej opinii AOTMiT budzi wątpliwości, co do prawdopodobieństwa wystąpienia takiej sytuacji.

Ponadto ekspert wskazał na wyższy koszt ocenianego produktu względem produktu Rene Start. Zgodnie z danymi MZ otrzymanymi przez Agencję koszt wyrażony jako cena hurtowa brutto (CHB), ponoszony na refundację w ramach importu docelowego 1 opakowania produktu Renastart w latach 2016-2019 wynosił 180 PLN i był nieco wyższy od kosztu ponoszonego na refundację jednego opakowania produktu Kindergen w ramach importu docelowego – 165 PLN.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 27-29.08.2019 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

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

Odnaleziono wytyczne 6 instytucji dotyczące żywienia klinicznego dzieci i niemowląt z przewlekłą niewydolnością nerek. Wytyczne brytyjskie zalecają zarówno preparat Kindergen jak i preparat Renastart bez podnoszenia kwestii preferowania któregoś z nich (First Steps Nutrition Trust 2018, NUH-CRU 2018, Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015). W amerykańskich wytycznych KDOQI 2008 i australijskich KHA-CARI 2005 wymieniono tylko preparat Kindergen, w walijskich wytycznych WNN 2014 – tylko preparat Renastart.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>First Steps Nutrition Trust 2018</b> <b>(Wielka Brytania)</b> Konflikt interesów: autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczące specjalistycznych mieszank dla niemowląt stosowanych w Wielkiej Brytanii – niemowlęta w wieku 0-6 miesięcy</p> <p>Dla niemowląt z chorobami nerek przeznaczone są dwie specjalistyczne mieszanki: <b>Nutricia Kindergen</b> and <b>Vitaflo Renastart</b>. Według informacji na etykietach tych produktów, jedynie Kindergen może być używany jako wyłączone źródło pożywienia. Renastart jest przeznaczony do stosowania jako suplement, mimo podobnego składu do preparatu <b>Kindergen</b>.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W obu wspomnianych produktach poziom witaminy A, wapnia, chlorków, fosforu i potasu jest poniżej poziomu wymaganego w żywności specjalnego przeznaczenia medycznego. Niemowlęta, którym przepisano jeden z tych produktów, wymagają ścisłego nadzoru dietetycznego w celu zapobiegnięcia niedostatecznej podaży składników odżywczych i mikroelementów.</p> <p>Zdaniem specjalistów w przypadku niektórych niemowląt zalecane stężenia mogą nie być odpowiednie.</p> <p>Wydaje się, że brak jest publikowanych danych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa powyższych produktów, co niesie ze sobą pewne ryzyko w zakresie bezpieczeństwa stosowania.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p> <p>Raport powstał w celu zapewnienia pracownikom służby zdrowia niezależnych informacji.</p>
<p><b>NUH-CRU 2018</b> <b>(Wielka Brytania)</b> <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia przewlekłej niewydolności nerek powiązanej z zaburzeniami mineralnymi i kostnymi u dzieci i młodych ludzi</u> (poziom dowodów naukowych: 2a)</p> <p>Kluczowym elementem terapii jest ograniczenie fosforanów, które należy rozważyć u wszystkich pacjentów począwszy drugiego stopnia zaawansowania CKD, chyba że stężenie fosforanów jest poniżej normalnego zakresu. Fosforany z roślin i źródeł organicznych są mniej wchłaniane i lepiej niż fosforany nieorganiczne w przetworzonej żywności. Ograniczanie fosforanów powinno odbywać się w połączeniu z zaleceniami dietetycznymi.</p> <p><u>Ograniczenia diety u niemowląt poniżej 1 r.ż.</u></p> <p>W czasie tej kluczowej fazy rozwoju kości niemowlęta są szczególnie narażone na ryzyko chorób kości wynikające z występowania zaburzeń mineralnych i kostnych w przewlekłej chorobie nerek.</p> <p>W przypadku stosowania żywienia uboższego w wapń, np. Renastart/<b>Kindergen</b>, należy kontrolować dietę pacjentów. U wszystkich pacjentów poniżej 1 r.ż. należy zwrócić uwagę na odpowiednią podaż wapnia. Jeśli nie występuje hiperkalcemia należy stosować suplementy wapnia. Należy unikać restrykcyjnych ograniczeń dietetycznych w zakresie fosforanów. Jeśli produkty niskofosforanowe są potrzebne do zachowania równowagi innych elektrolitów, należy rozważyć stosowanie suplementów fosforanów.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: 1a – metaanaliza badań RCT; 1b – przynajmniej badanie RCT; 2a – przynajmniej jedno dobrze zaplanowane nierandomizowane badanie kontrolowane; 2b – przynajmniej jedno badanie quasi-eksperymentalne innego typu; 3 – dobrze zaplanowane nieeksperymentalne badanie opisowe (np. porównawcze/korelacyjne, opisy przypadków); 4 – raporty zespołów ekspertów lub opinie i/lub doświadczenia kliniczne uznanych autorytetów; 5 – rekomendowana najlepsza praktyka w oparciu o doświadczenie autorów wytycznych</p>
<p><b>Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015</b> <b>(Wielka Brytania)</b> <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące żywienia klinicznego dzieci</u></p> <p>Preparaty <b>Kindergen</b> i Renastart są wskazane jako preparaty do początkowego żywienia niemowląt, przeznaczone do stosowania w chorobach nerek, „sugerowane użycie”: do stosowania u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (CKD) lub konserwatywnie leczoną ostrą niewydolnością nerek (AKI).</p> <p><u>Zaburzenia mineralne u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek</u></p> <p>W przypadku zaobserwowania nieprawidłowości biochemicznych należy niezwłocznie zastosować ograniczenia fosforanów. U niemowląt przez co najmniej 1-2 lata stosuje się standardowe preparaty dla niemowląt na bazie serwatki, ze względu na niską zawartość fosforanów.</p> <p>W przypadku utrzymującej się hiperfosfatemii w celu uregulowania poziomu fosforanów w surowicy można zastosować preparaty <b>Kindergen</b> 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> <p><u>Żywienie i przewlekła dializa - suplementacja żywieniowa u niemowląt</u></p> <p>W celu zaspokojenia wymagań energetycznych i białkowych, preparaty o niższej zawartości fosforanów mogą być dodawane do standardowych mieszanek dla niemowląt na bazie serwatki, w połączeniu z suplementami energetycznymi.</p> <p>W celu skorygowania wysokiego poziomu fosforanów i potasu w surowicy stosowana jest kombinacja preparatu <b>Kindergen</b> lub Renastart (preparaty dla niemowląt o niskiej zawartości fosforanów i potasu przeznaczone do stosowania w chorobach nerek) i standardowych mieszanek dla niemowląt na bazie serwatki. W przypadku niemowląt w wieku &gt; 12 miesięcy lub o masie większej niż 8 kg można rozważyć stosowanie kompletnych pod względem odżywczym suplementów diety.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p> <p>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).</p>
<p><b>WNN 2014</b> <b>(Walia)</b> <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące żywienia dojelitowego noworodków przedwcześnie urodzonych</u></p> <p>Jako specjalistyczną mieszankę dla niemowląt stosowaną w przypadku upośledzenia nerek wskazano Renastart. Nie odniesiono się do <b>Kindergenu</b>.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>KDOQI 2008**</b> (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące odżywiania dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek</u></p> <p><b>Kindergen</b> wymieniony jest wśród produktów stosowanych u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek.</p> <p>We fragmencie odnoszącym się do stosowania Kinder genu nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p>
<p><b>KHA-CARI 2005</b> (Australia)</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: informacja o sponsorach: <a href="http://www.cari.org.au/sponsors.html">http://www.cari.org.au/sponsors.html</a></p>	<p><u>Wytyczne z serii: opieka nad Australijczykami z chorobami nerek</u></p> <p><u>Zapotrzebowanie energetyczne u dzieci</u></p> <p>Jako produkty przeznaczone do doustnego lub dojelitowego karmienia niemowląt i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek wymieniono <b>Kindergen</b> i standardową mieszankę dla niemowląt. Według zaleceń <b>Kindergen</b> jest preparatem kompletnym pod względem odżywczym, wysokoenergetycznym o średniej zawartości białek, wysokiej zawartości sodu, niskiej potasu i niskiej fosforanów. Standardowa mieszanka dla niemowląt jest kompletna pod względem odżywczym tylko do 6 miesiąca życia dziecka, zawiera średnią zawartość białek i niską fosforanów. Oba produkty należy stosować u dzieci w wieku 0-5 lat. Sugerowane wskazania to: przewlekła niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, wysoki poziom potasu w surowicy, poliuria i utrata sodu. Stosowanie ich może wymagać dodatkowej podaży energii i sodu lub bikarbonianów.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: sugestie dla klinicystów oparte o dowody naukowe z poziomu III i IV (nie zdefiniowano tych poziomów).</p>

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

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

AKI – ostra niewydolność nerek (acute kidney injury); BDA - British Dietetic Association; CKD – przewlekła niewydolność nerek (chronic kidney disease), CRU - Children's Renal Unit; KDOQI - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; KHA-CARI - The Kidney Health Australia - Caring for Australasians with Renal Impairment; NUH – Nottingham University Hospitals; WNN - Wales Neonatal Network



## 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

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

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

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 29.08.2019 z użyciem słów kluczowych Kindergen odnaleziono rekomendacje instytucji australijskiej PBAC z 2001 oraz 2011 roku, w których opisano pozytywne rekomendacje dotyczące refundacji Kindergenu w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek. Ponadto na stronie internetowej PHARMAC (Nowa Zelandia) odnaleziono informację, że produkt Kindergen jest finansowany ze środków publicznych od 2001 roku we wskazaniu: ostra lub przewlekła niewydolność nerek u pacjentów do 18 r.ż., co podyktowane było wykazaną dodatkową korzyścią zdrowotną tego preparatu.

Tabela 7. Rekomendacje refundacyjne dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Kindergen

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
PBAC 2011	<b>Rekomendacja pozytywna</b> dla refundowania Kindergenu jako żywność specjalnego przeznaczenia żywieniowego pod warunkiem wprowadzenia niewielkich zmian w składzie obejmujących jod, witaminę C, inozytol oraz kwas pantotenowy, a także pod warunkiem zmiany deklaracji dotyczącej równoważności niacyny.
PBAC 2001	<b>Rekomendacja pozytywna</b> dla refundowania Kindergenu u ciężko chorych dzieci jako żywność specjalnego przeznaczenia medycznego w zaopatrzeniu szpitalnym. Warunkiem decyzji było dostarczenie listy niemowląt i małych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek, wymagających leczenia dietą niskobiałkową i niskofosforową lub dietą niskobiałkową, z niską zawartością fosforu i niską zawartością potasu. <u>Uzasadnienie:</u> PBAC rekomenduje refundację Kindergenu na podstawie akceptowalnej efektywności kosztowej.

PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

## 8. Alternatywne technologie medyczne

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2019 dla przedmiotowego wskazania wydano zgody na sprowadzenie w ramach importu docelowego preparatu Renastart. Preparat ten został również wskazany jako technologia opcjonalna przez ekspertów klinicznych oraz jest zalecany przez wytyczne kliniczne (rozdz. 6 opracowania). Ponadto zdaniem ekspertów do terapii alternatywnych należą: stosowanie restrykcji dietetycznych (dieta z niską zawartością potasu i fosforanów), stosowanie „wiązaczy” fosforanów w przewodzie pokarmowym w postaci tabletek lub „wiązaczy niewapniowych” np. chlorowodorku sewelameru, żywiec jonowymiennych (Resonium).

Biorąc pod uwagę, że spośród wymienionych technologii alternatywnych tylko preparat Renastart ma podobny skład i wskazanie do preparatu Kindergen, uznano go za najbardziej odpowiedni komparator. Preparat Renastart jest obecnie refundowany w przedmiotowym wskazaniu w ramach importu docelowego (rozdz. 3.2 opracowania). Był przedmiotem oceny Agencji na przełomie lat 2017 i 2018 – raport OT.4311.7.2017, BIP Agencji 177/2017 (rozdz. 4.2 opracowania).

W poniżej tabeli przedstawiono porównanie cen obu preparatów dostępnych w różnych krajach.

**Tabela 8. Ceny preparatów Kindergen i Renastart (data dostępu 27.08.2019 r.)**

Kraj	SHS Nutricia Kindergen	Renastart Vitaflo
Wielka Brytania	43,99 £ za 400 g (ok. 212 zł*) <a href="http://www.chemist.net/food-drink-nutritional-drinks-nutritional-drinks-for-children/nutricia/kindergen-400g-pd-14203.html">http://www.chemist.net/food-drink-nutritional-drinks-nutritional-drinks-for-children/nutricia/kindergen-400g-pd-14203.html</a>	34,99 £ za 400 g (ok. 169 zł*) <a href="http://www.chemist.net/food-drink-nutritional-drinks-nutritional-drinks-for-children/vitaflo/renastart-400g-pd-17830.html">http://www.chemist.net/food-drink-nutritional-drinks-nutritional-drinks-for-children/vitaflo/renastart-400g-pd-17830.html</a>
Finlandia	95,32 € za 400 g (ok. 418 zł*) <a href="https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication">https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication</a>	78,73 € za 400 g (o. 345 zł*) <a href="https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication">https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication</a>
Australia	862,75 \$ za 16x400 g (ok. 144 zł za 1 opak.), w tym dla pacjenta 40,30 \$ za 16 opak. <a href="http://www.pbs.gov.au/medicine/item/8587Y">http://www.pbs.gov.au/medicine/item/8587Y</a>	1358,27 \$ za 4x 400 g (ok. 906 zł za 1 opak.), w tym dla pacjenta 40,30 \$ za 4 opak. <a href="http://www.pbs.gov.au/medicine/item/2870C">http://www.pbs.gov.au/medicine/item/2870C</a>
Polska - dane MZ (import docelowy)	165 zł** pismo znak PLD.46434.3453.2019.1.SG z dnia 5.07.2019 r.	180 zł** pismo znak PLD.46434.3453.2019.3.SG z dnia 19.08.2019 r.

\* wg średniego kursu NBP z dn. 28.08.2019 wynoszącego dla funta: 4,8213 zł, dla euro: 4,3857 zł, dla dolara australijskiego: 2,6672 zł ([https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=ascx/tabarch\\_ascx&n=a166z190828](https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=ascx/tabarch_ascx&n=a166z190828))

\*\* Zgodnie z danymi MZ (pisma znak: PLD.46434.3453.2019.1.SG z dnia 5.07.2019 r. i PLD.46434.3453.2019.3.SG z dnia 19.08.2019 r.) wg danych z 2019 roku ceny jednostkowe preparatów Kindergen oraz Renastart to „średnie ceny netto sprzedaży leków do apteki”. Biorąc pod uwagę, że wskazane ceny jednostkowe odnoszą się do średnich cen netto sprzedaży produktów do apteki, w można przypuszczać, że są to *de facto* ceny hurtowe brutto.

## 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 8.08.2019 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

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

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

**Tabela 9. Kryteria włączenia badań do analizy**

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

#### Oceniana interwencja - Kindergen

W wyniku wykonanego przeglądu nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Kindergen. Z tego względu przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie niesystematyczne przy pomocy wyszukiwarek <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>. Odnaleziono informację o 2 doniesieniach konferencyjnych:

- Jureidini K. Improvement with Kindergen P.R.O.D. in chronic renal failure. The eleventh congress of the International Pediatric Nephrology Association, 12-17 September, 1998 London<sup>4</sup>

- Kulkarni H, Jureidini F. Improvement with Kindergen PROD in Chronic renal failure in Children. 9th International Congress on Nutrition and Renal Disease, 1998<sup>5</sup>

Analitikom Agencji nie udało się odnaleźć tekstu wspomnianych doniesień konferencyjnych. W związku z tym w ramach dodatkowych informacji (rozdz. 9.2.2 opracowania) przedstawiono skrótkowo publikacje, w których zawarto informację o stosowaniu u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek preparatu Kindergen, jednak celem tych badań nie była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

#### Komparator – Renastart

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

<sup>4</sup> [https://www.researchgate.net/profile/Ken\\_Jureidini/publication/242782967\\_2\\_A\\_screening\\_program\\_to\\_detect\\_renal\\_abnormalities\\_in\\_Aboriginal\\_school\\_children\\_in\\_South\\_Australia/links/54e14adb0cf2966637924e4a/2-A-screening-program-to-detect-renal-abnormalities-in-Aboriginal-school-children-in-South-Australia.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Ken_Jureidini/publication/242782967_2_A_screening_program_to_detect_renal_abnormalities_in_Aboriginal_school_children_in_South_Australia/links/54e14adb0cf2966637924e4a/2-A-screening-program-to-detect-renal-abnormalities-in-Aboriginal-school-children-in-South-Australia.pdf)

<sup>5</sup> <http://www.kidneyswa.com/about/resume-hku/karni/>

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

- badaniem retrospektywnym Desloovere 2014 dostępnym w postaci plakatu konferencyjnego, obejmującym 18 dzieci w wieku 0-3,5 lat (średnia 0,6 lat) z hiperkaliemią związaną z zaburzeniami nerek przyjmujących Renasart,

- informacjami o trwającym obecnie badaniu 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 (wyniki badania nie są jeszcze dostępne)<sup>6</sup>,

dotatkowo odnaleziono:

- publikację konferencyjną Keung 2017 zaprezentowaną na Thirty-Seventh Annual Dialysis Conference Long Beach, California, March 2017 (publikacja pełnotekstowa) przedstawiającą opis przypadku zastosowania preparatu Renastart u 31-tygodniowego niemowlęcia z niewydolnością nerek poddawanego dializie otrzewnowej.

## 9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego

#### Oceniana interwencja - Kindergen

Nie odnaleziono dowodów.

#### Komparator - Renastart

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

Cel badania: raportowanie doświadczenia z podawania nowej mieszanki w hiperkaliemii i uniknięcie lub redukcja stosowanych leków.

18 pacjentów z hiperkaliemią (>4,8 mmol K/l) z powodu choroby nerek (z Belgii) otrzymywało Renastart (Vitaflo). Średnia wieku: 0,6 lat (zakres: 0-3,5 lat).

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

Zastosowanie Renastartu spowodowało normalizację poziomu potasu (3,6-4,8 mmol K+/l) u każdego niemowlęcia lub dziecka. U większości pacjentów zakończono lub uniknięto przyjmowania leków. Po zastosowaniu Renastartu 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 tubę w przypadku zaostrzeń choroby lub gdy za pomocą diety występowały trudności w obniżeniu poziomu potasu.

##### Keung 2017

W publikacji przedstawiono opis przypadku zastosowania preparatu Renastart u 31-tygodniowego niemowlęcia z niewydolnością nerek poddawanego dializie otrzewnowej. Niemowlę karmione było początkowo odciągniętym mlekiem matki w połączeniu z preparatem Similac PM 60/40, a po wystąpieniu hiperkaliemii dodano Kayexalate (żywica jonowymienna wiążąca potas w świetle jelita grubego). Po przejściu z żywienia mlekiem matki na Renastart zaobserwowano unormowanie się poziomu potasu, a po zaprzestaniu stosowania Kayexalate nie było

<sup>6</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02825784>

nawrotu hiperkaliemii. W okresie obserwacji wynoszącym około 5 miesięcy zaobserwowano wyrównanie niedoboru wzrostu i wagi dziecka. Poziom większości elektrolitów w surowicy utrzymywał się w normie, konieczne był zastosowanie suplementacji fosforem. Zdaniem autora publikacji powyższy opis przypadku pozwala przypuszczać, że u niemowląt z chorobami nerek preparat Renastart zastosowany w połączeniu z odciąganiem mlekiem matki pozwala na zaspokojenie potrzeb żywieniowych. Niemniej jednak konieczne jest ściśle monitorowanie ze strony diety. Ponadto niezbędne są dalsze badania w celu potwierdzenia powtarzalności wyników.

## 9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

### Nottingham University Hospital, Children's Renal & Urology Unit, 2014 (NUH 2014)

Preparatu Renastart w porównaniu do preparatu Kindergen zawiera dodatek długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (LCP), niezbędnych do rozwoju siatkówki i mózgu.

Kindergen nie posiada w składzie prekursorów LCP: kwasu arachidonowego (AA) i kwasu dokozaheksaenowego (DHA). Warto przy tym zwrócić uwagę, że zdrowe noworodki w pierwszym roku życia nie są w stanie syntezować odpowiedniej ilości AA i DHA (Koletzko 2008). Dlatego w przypadku stosowania preparatu Kindergen należy dodatkowo podawać 1 saszetkę dziennie Key Omega (żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, 1 saszetka zawiera 100 mg DHA and 200 mg AA). W przypadku gdy dieta dziecka nie jest oparta wyłącznie o preparat Kindergen i stosuje się go do pokrywania mniej niż połowy dziennego zapotrzebowania żywieniowego, suplementacja Key Omega może być pominięta.

### Adamczyk 2012

W publikacji opisano 3 przypadki zastosowania przezskórnej gastrostomii endoskopowej, PEG (od ang. percutaneous endoscopic gastrostomy) jako metody żywienia dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek. Kindergen był stosowany w 1 przypadku, jako jeden ze składników diety. U dziecka z wrodzonym zespołem nerczycowym, zdiagnozowanym w pierwszym tygodniu życia, które w wieku 9 miesięcy ważyło 7 kg, w ciągu kolejnych 5 miesięcy zaobserwowano pogorszenie funkcji nerek i zahamowanie rozwoju fizycznego (przyrost masy ciała w tym okresie <1kg). Z tego względu w wieku 14 miesięcy założono PEG i rozpoczęto intensywne odżywianie przy zastosowaniu mleka modyfikowanego, zmiksowanych domowych posiłków i preparatów odżywczych o niskiej zawartości fosforu: Renilon i Kindergen. W wyniku tych działań masa dziecka wzrosła do 10 kg przed ukończeniem 2 r.ż. W momencie przygotowywania przez autorów publikacji, dziecko miało 44 miesiące i było żywione przy zastosowaniu PEG od 30 miesięcy.

### Don 2010

Badanie obserwacyjne Don 2010 obejmowało 12 dzieci ze schyłkową niewydolnością nerek otrzymujących dializę (w 8 przypadkach dializę otrzewnową), u których analizie poddano zapisy dotyczące diety stosowanej w przeciągu 3 kolejnych dni i oraz badano poziom witaminy B w surowicy. Średnia wieku dzieci wyniosła 7,8 lat (zakres 0,3-16,2 roku). Kindergen był stosowany jako jeden ze składników diety u 7 z 12 dzieci. Zgodnie z otrzymanymi wynikami zalecane dzienne spożycie witamin był zaspokojone u większości dzieci. Poziom witaminy B był normalny lub wysoki w odniesieniu do norm. Według autorów publikacji w badanej grupie dzieci suplementacja witaminą B nie jest potrzebna. W publikacji nie wyodrębniono wyników dla pacjentów stosujących Kindergen ani nie odniesiono się do skuteczności lub bezpieczeństwa jego stosowania.

### Ledermann 2000

Retrospektywny opis 20 przypadków niemowląt <1 r.ż. poddanych dializie otrzewnowej (PD), średnio przez 17,3 miesiąca (zakres 1-59 miesięcy, brak informacji o okresie obserwacji). U dzieci stosowano zwykłą mieszankę dla niemowląt lub specjalną mieszankę o niskiej zawartości potasu (Kindergen PROD<sup>7</sup>), suplementowaną polimerem glukozy samym lub w połączeniu z emulsją długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Celem publikacji było określenie wpływu PD na rozwój niemowląt. Zdaniem autorów publikacji dializa otrzewnowa jest wymagającym leczeniem, ale jej stosowanie jest usprawiedliwione przez korzystny wpływ na wzrost i rozwój dzieci.

W publikacji nie wyodrębniono wyników dla pacjentów stosujących Kindergen ani nie odniesiono się do skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania

### Ledermann 1999

Retrospektywne badanie Ledermann 1999 dotyczyło długoterminowego żywienia dojelitowego (EF) niemowląt i małych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek i schyłkową niewydolnością nerek. Badanie obejmowało 35

<sup>7</sup> Kindergen PROD (*peritoneal rapid overnight dialysis Kindergen*) – Kindergen stosowany u dzieci poddanych nocnej dializy otrzewnowej

dzieci ze średnią wieku 1,6 lat (zakres 0-4,9 lat), z czego u dzieci <2 r.ż. (n=26) stosowano Kindergen PROD jako jeden ze składników diety. Średni czas żywienia dojelitowego wyniósł 30,8 miesięcy (zakres 12-60 miesięcy). Według autorów publikacji długoterminowe zastosowanie żywienia dojelitowego zapobiega lub pozwala cofnąć utratę masy ciała dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek i schyłkową niewydolnością nerek, a w przypadku zastosowania u dzieci <2 r.ż. pozwala na znaczące nadrobienie zaległości w tym zakresie. W publikacji nie odniesiono się bezpośrednio do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Kinder genu.

#### **Coleman 1998**

Prospektywne badanie obserwacyjne Coleman 1998 dotyczyło zastosowania zgłębnika gastrostomijnego typu G-Buttom u dzieci przewlekle dializowanych. Badanie obejmowało 22 dzieci z medianą wieku 2,4 lat (zakres 0,2-10,3 lat), z czego Kindergen zastosowano u 2 niemowląt w celu utrzymania odpowiedniego poziomu fosforanów i potasu we krwi. Okres obserwacji wyniósł średnio 14,5 miesiąca (zakres 2,5-54 miesięcy). Według autorów publikacji zastosowanie zgłębnika gastrostomijnego typu G-Buttom jest wartościową i atrakcyjną estetycznie metodą leczenia żywieniowego, a powikłania są nieliczne. W publikacji nie wyodrębniono wyników dla pacjentów stosujących Kindergen ani nie odniesiono się do skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania

#### **Reed 1998**

Prospektywne badanie obserwacyjne, którego celem było określenie, czy poprawa podaży energetycznej poprzez zastosowanie żywienia dojelitowego za pomocą rurki gastromijnej jest w stanie poprawić wzrost dzieci z przewlekłą wrodzoną niewydolnością nerek. Badanie obejmowało 7 dzieci ze średnią wieku 0,6 lat (zakres 0,1-2,1 lat), średni okres obserwacji wynosił 22,3 miesiąca. Oceniano zmianę wzrostu po zastosowaniu rurki gastromijnej względem stanu wyjściowego. Wszystkim dzieciom podawano Kindergen PROD. Brak informacji, czy jego podawanie rozpoczynało się wraz z zastosowaniem rurki gastromijnej, czy był podawany również wcześniej. Zdaniem autorów publikacji optymalizacja podaży składników żywieniowych dzięki zastosowaniu rurki gastromijnej skutkowałą brakiem utraty tempa wzrostu, natomiast nie powodowała wyrównania niedoboru wzrostu. W publikacji nie odniesiono się bezpośrednio do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Kinder genu.

### **9.3. Ograniczenia badań i analizy**

Głównym ograniczeniem analizy jest nieodnalezienie dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Kindergen u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek. Jak wynika z dodatkowego przeglądu danych literaturowych, Kindergen jest od lat 90-tych stosowany w leczeniu żywieniowym dzieci i niemowląt z przewlekłą niewydolnością nerek i schyłkową niewydolnością nerek, w tym u dzieci dializowanych, zarówno jako indywidualne źródło pokarmu jak i jeden ze składników diety, jednak zdaje się to raczej wynikać z praktyki klinicznej i przesłanek wynikających ze składu preparatu odpowiedniego dla diety nerkowej (m.in. obniżonej zawartość potasu i fosforanów), niż być poparte dowodami naukowymi. Technologia alternatywna dla Kinder genu - preparat Renastart jest produktem nowszym i posiada słabe dowody naukowe potwierdzające przeciwdziałanie hiperkaliemii (Desloovere 2014 – badanie obejmujące 18 dzieci przedstawione w formie plakatu konferencyjnego, Keung 2017 - pełnotekstowy opis 1 przypadku) i potencjalny korzystny wpływ na rozwój niemowląt (Keung 2017). Ponadto jest przedmiotem trwającego obecnie wielośrodkowego otwartego badania bez grupy kontrolnej NCT02825784 „A Multicenter Study to Evaluate the Nutritional Suitability of Renastart (Renastart)”, jednakże wyniki badania nie są jeszcze dostępne.

Preparaty Kindergen i Renastart mają zbliżony skład i wskazania 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 (NUH 2014).

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecające zarówno oba preparaty jak i odnoszące się tylko do jednego z nich. W wytycznych klinicznych nie jest podnoszona kwestia preferowania któregośkolwiek z preparatów ze względu na skład. Spośród ekspertów klinicznych, których opinie zostały uzyskane przez Agencję, dwóch z trzech ekspertów uważa Kindergen i Renasart za równoważne alternatywy, natomiast jeden z ekspertów zdecydowanie opowiada się za stosowaniem preparatu Renastart.

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

### 10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w latach 2016-2019 wydano łącznie 36 zgód (1 w toku) na sprowadzenie produktu leczniczego Kindergen w ramach importu docelowego, sprowadzając łącznie 1 694 opakowań, na łączną kwotę około 280 tys. Zł. W tym samym okresie sprowadzono również 1 639 opakowań produktu Renastart, za łączną kwotę 295 tys. zł. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 10. Informacje przekazane przez Ministerstwo Zdrowia dotyczące refundacji w imporcie docelowym preparatów Kindergen i Renastart w latach 2016-2019**

Nazwa preparatu, postać, dawka, opakowanie	Rok	Liczba wniosków – refundacja [rozpatrzonych pozytywnie]	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań [puszka]	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]*
Kindergen, proszek, puszka, 400g	2016	4	3	160	26 400
	2017	12	7	465	76 725
	2018	12	10	684	112 860
	2019	8 (1 w toku)	8	385	63 525
<b>Razem:</b>		<b>36 (1 w toku)</b>	<b>28</b>	<b>1 694</b>	<b>279 510</b>
Renastart, proszek, puszka, 400g	2016	1	1	40	7 200
	2017	36	20	910	163 800
	2018	13	8	493	88 740
	2019	5	4	196	35 280
<b>Razem:</b>		<b>55</b>	<b>33</b>	<b>1 639</b>	<b>295 020</b>

\* Zgodnie z danymi MZ (pisma znak: PLD.46434.3453.2019.1.SG z dnia 5.07.2019 r. i PLD.46434.3453.2019.3.SG z dnia 19.08.2019 r.) wg danych z 2019 roku ceny jednostkowe preparatów Kindergen oraz Renastart to „średnie ceny netto sprzedaży leków do apteki” i wynoszą odpowiednio 165,00 zł i 180,00 zł za 1 opakowanie (puszka á 400 mg). Biorąc pod uwagę, że wskazane ceny jednostkowe odnoszą się do średnich cen netto sprzedaży produktów do apteki, w można przypuszczać, że są to *de facto* ceny hurtowe brutto.

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ średnia cena 1 opakowania preparatu Kindergen (cena hurtowa brutto<sup>8</sup>) sprowadzonego w latach 2016-2019 wyniosła 165,00 zł, natomiast preparatu Renastart 180,00 zł. Oba preparaty mają tę samą pojemność opakowania (proszek w puszcze po 400 g), aczkolwiek sposób odmierzenia dawki jest odmienny. Aby otrzymać standardowy roztwór, tj. 1 kcal/ml, w przypadku preparatu Kindergen należy odmierzyć 20 g na 84 ml wody<sup>9</sup>, natomiast dla Renastartu – 7 g na 30 ml wody<sup>10</sup>. Biorąc pod uwagę dawkowanie analizowanej żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, zużycie preparatu Kindergen będzie wyższe. Potwierdzają to dane otrzymane od MZ, gdzie średnia ilość opakowań sprowadzonych na jednego pacjenta na rok wyniosła ok. 61, natomiast w przypadku preparatu Renastart – ok. 50 opakowań. Z danych MZ wynika także,

<sup>8</sup> W zleceniu MZ zawarto informację, że cena jednostkowa odnosi się do średniej ceny netto sprzedaży leku do apteki, w związku z czym można przypuszczać, że jest to *de facto* cena hurtowa brutto.

<sup>9</sup> [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) (data dostępu: 02.09.2019 r.)

<sup>10</sup> <https://renastartusa.com/renastart/preparation-guidelines/> (data dostępu: 02.09.2019 r.)

że średnia liczba pacjentów na rok stosujących Kindergen lub Renastart (populacja docelowa) wyniosła ok. 8 osób, natomiast według opinii ekspertów liczba pacjentów, u których Kindergen będzie stosowany w przypadku objęcia go refundacją w ramach importu docelowego wynosi ok. 5-15 chorych. Na podstawie powyższych danych oszacowano prawdopodobne wydatki płatnika publicznego w rocznym horyzoncie czasowym, co przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Prognozowane roczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatów Kindergen i Renastart w ramach importu docelowego**

Lek	Średnia ilość zużytych opakowań na rok	Średnia cena za opakowanie [zł]	Koszt na 1 pacjenta [zł]	Średnia liczba pacjentów na 1 rok wg danych MZ – sc. prawdopodobny	Minimalna liczba pacjentów na 1 rok wg opinii ekspertów – sc. min.	Maksymalna liczba pacjentów na 1 rok wg opinii ekspertów – sc. maks.	Koszty sumaryczne [zł]: sc. prawdopodobny (sc. min.; sc. maks.)
Kindergen	61	165,00	9 982,50	8	5	15	<b>79 860</b> (49 913; 149 738)
Renastart	50	180,00	8 940,00				<b>71 520</b> (44 700; 134 100)

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji średni roczny koszt leczenia preparatem Kindergen 1 pacjenta wynosi 9 982,50 zł, natomiast preparatem Renastart – 8 940 zł. Finansowanie preparatu Kindergen w ramach importu docelowego może wiązać się z wydatkami płatnika publicznego na poziomie ok 80 tys. zł rocznie, natomiast finansowanie preparatu Renastart na poziomie 72 tys. zł rocznie, a więc wnioskowana żywność specjalnego przeznaczenia medycznego jest droższa od wybranego komparatora o ok. 8 tys. zł w rocznym horyzoncie czasowym.

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



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 5.07.2019 r., znak PLD.46434.3453.2019.1.SG (data wpływu do AOTMiT: 8.07.2019 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

- Kindergen, proszek, puszka a 400 g

we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek, sprowadzane z zagranicy zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2019 r., poz. 1252 z późn. zm.).

Preparat Kindergen nie był przedmiotem oceny Agencji. Natomiast w styczniu 2018 roku przedmiotem oceny był preparat o podobnym składzie – Renastart. Uzyskał negatywną opinię zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji (BIP Agencji 177/2017).

### Problem zdrowotny

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

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

### Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Odnaleziono wytyczne 6 instytucji dotyczące żywienia klinicznego dzieci i niemowląt z przewlekłą niewydolnością nerek. Wytyczne brytyjskie zalecają zarówno preparat Kindergen jak i preparat Renastart bez podnoszenia kwestii preferowania któregośkolwiek z nich (First Steps Nutrition Trust 2018, NUH-CRU 2018, BDA 2015). W amerykańskich wytycznych KDOQI 2008 i australijskich KHA-CARI 2005 wymieniono tylko preparat Kindergen, w walijskich wytycznych WNN 2014 – tylko preparat Renastart.

### Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne australijskiej instytucji PBAC z 2001 oraz 2011 roku. W 2001 roku PBAC rekomendował refundację Kindergen na podstawie akceptowalnej efektywności kosztowej. W 2011 roku wskazał konieczność wprowadzenia niewielkich zmian w składzie preparatu. Ponadto na stronie internetowej PHARMAC (Nowa Zelandia) odnaleziono informację, że produkt Kindergen jest finansowany ze środków publicznych od 2001 roku we wskazaniu: ostra lub przewlekła niewydolność nerek u pacjentów do 18 r.ż., co podyktowane było wykazaną dodatkową korzyścią zdrowotną tego preparatu.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Kindergen. Dotarto do informacji o 2 doniesieniach konferencyjnych: Jureidini 1998 i Kulkarni 1998, jednak analitykom Agencji nie udało się uzyskać tekstu wspomnianych doniesień konferencyjnych. W związku z tym przedstawiono skrótowo publikacje, w których zawarto informację o stosowaniu u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek preparatu Kindergen, jednak celem tych badań nie była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

Jak wynika z dodatkowego przeglądu danych literaturowych, Kindergen jest od lat 90-tych stosowany w leczeniu żywieniowym dzieci i niemowląt z przewlekłą niewydolnością nerek i schyłkową niewydolnością nerek, w tym u dzieci dializowanych, zarówno jako indywidualne źródło pokarmu jak i jeden ze składników diety, jednak zdaje się to raczej wynikać z praktyki klinicznej i przesłanek wynikających ze składu preparatu odpowiedniego dla diety

nerkowej (m.in. obniżonej zawartość potasu i fosforanów), niż być poparte dowodami naukowymi. Technologia alternatywna dla Kinder genu - preparat Renastart jest produktem nowszym i posiada słabe dowody naukowe potwierdzające przeciwdziałanie hiperkaliemii (Desloovere 2014 – badanie obejmujące 18 dzieci przedstawione w formie plakatu konferencyjnego, Keung 2017 - pełnotekstowy opis 1 przypadku) i potencjalny korzystny wpływ na rozwój niemowląt (Keung 2017). Ponadto jest przedmiotem trwającego obecnie wielośrodkowego otwartego badania bez grupy kontrolnej NCT02825784 „A Multicenter Study to Evaluate the Nutritional Suitability of Renastart (Renastart)”, jednakże wyniki badania nie są jeszcze dostępne.

Preparaty Kinder gen i Renastart mają zbliżony skład i wskazania do stosowania, główną różnicą jest brak w składzie preparatu Kinder gen długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (LCP), niezbędnych do rozwoju siatkówki i mózgu. Z tego względu w przypadku stosowania preparatu Kinder gen jako wyłącznego źródła pożywienia u niemowląt i małych dzieci należy dodatkowo podawać kwasy Omega (NUH 2014).

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ średnia cena 1 opakowania preparatu Kinder gen (cena hurtowa brutto) sprowadzonego w latach 2016-2019 wyniosła 165,00 zł, natomiast preparatu Renastart 180,00 zł. Oba preparaty mają tę samą pojemność opakowania (proszek w puszcze po 400 g), aczkolwiek sposób odmierzenia dawki jest odmienny. Aby otrzymać standardowy roztwór, tj. 1 kcal/ml, w przypadku preparatu Kinder gen należy odmierzyć 20 g na 84 ml wody, natomiast dla Renastartu – 7 g na 30 ml wody, Biorąc pod uwagę dawkowanie analizowanej żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, zużycie preparatu Kinder gen będzie wyższe.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji średni roczny koszt leczenia preparatem Kinder gen 1 pacjenta wynosi 9 9823 zł, natomiast preparatem Renastart – 8 940 zł. Finansowanie preparatu Kinder gen w ramach importu docelowego może wiązać się z wydatkami płatnika publicznego na poziomie ok 80 tys. zł rocznie, natomiast finansowanie preparatu Renastart na poziomie 72 tys. zł rocznie, a więc wnioskowana żywność specjalnego przeznaczenia medycznego jest droższa od wybranego komparatora o ok. 8 tys. zł w rocznym horyzoncie czasowym.

### **Opinie ekspertów**

Spośród ekspertów klinicznych, których opinie zostały uzyskane przez Agencję, dwóch z trzech ekspertów uważa Kinder gen i Renasart za równoważne alternatywy, natomiast jeden z ekspertów zdecydowanie opowiada się za stosowaniem preparatu Renastart, głównie ze względu na fakt, że preparat Kinder gen jest starszym produktem względem produktu Renastart i nie zawiera w swoim składzie długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych DHA i ARA, niezbędnych w pierwszym roku życia dziecka.

## 12. Źródła

<b>Renastart - badania</b>	
<b>Desloovere 2014</b>	Desloovere A et al. The use of Renastart in Belgium, a Trial, September 2014, ESPN 2014, DOI:10.13140/RG.2.1.1567.0800
<b>Keung 2017</b>	Keung LG. Renastart Use in an Infant on Peritoneal Dialysis. Advances in Peritoneal Dialysis 2017, 33: 79-83 (Selected papers from the Thirty-Seventh Annual Dialysis Conference Long Beach, California March 2017)
<b>NCT02825784</b>	„A Multicenter Study to Evaluate the Nutritional Suitability of Renastart (Renastart)” <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02825784">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02825784</a>
<b>Kindergen – dodatkowe informacje</b>	
<b>Adamczyk 2012</b>	Adamczyk P et al. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy as a Method of Nutrition Support in Children With Chronic Kidney Disease. Nutrition in Clinical Practice, Volume 27 Number 1, February 2012: pp 69-75
<b>Coleman 1998</b>	Coleman JE et al. Gastrostomy buttons for nutritional support on chronic dialysis. Nephrol Dial Transplant. 1998 Aug;13(8):2041-6.
<b>Don 2010</b>	Don T et al. Dietary Intakes and Biochemical Status of B Vitamins in a Group of Children Receiving Dialysis. Journal of Renal Nutrition, Vol 20, No 1 (January), 2010: pp 23–28
<b>Ledermann 1999</b>	Ledermann SE et al. Long-term enteral nutrition in infants and young children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol (1999) 13: pp 870–875
<b>Ledermann 2000</b>	Ledermann SE et al. Long-term outcome of peritoneal dialysis in infants. The Journal of Pediatric Vol. 136 Number 1, 2000: pp 24-29
<b>NUH 2014</b>	Nottingham University Hospital, Children’s Renal & Urology Unit, 2014 <a href="https://www.emeesykidney.nhs.uk/images/Users/Dietetic_resources/KeyOmega.pdf">https://www.emeesykidney.nhs.uk/images/Users/Dietetic_resources/KeyOmega.pdf</a>
<b>Reed 1998</b>	Reed EE et al. Nutritional intervention and growth in children with chronic renal failure. Journal of Renal Nutrition Vol 8, No 3 (July), 1998: pp 122-126
<b>Rekomendacje kliniczne i finansowe</b>	
<b>Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015</b>	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118915349">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118915349</a>
<b>First Steps Nutrition Trust 2018</b>	<a href="https://www.firststepsnutrition.org/composition-claims-and-costs">https://www.firststepsnutrition.org/composition-claims-and-costs</a>
<b>KDOQI 2008</b>	<a href="https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/cpgpednutr2008.pdf">https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/cpgpednutr2008.pdf</a>
<b>KHA-CARI 2005</b>	<a href="http://www.cari.org.au/CKD/CKD%20nutrition%20growth/Energy_intake_in_children.pdf">http://www.cari.org.au/CKD/CKD%20nutrition%20growth/Energy_intake_in_children.pdf</a>
<b>NUH-CRU 2018</b>	<a href="https://www.nuh.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jjim4n3660.pdf&amp;ver=6207">https://www.nuh.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jjim4n3660.pdf&amp;ver=6207</a>
<b>PBAC 2001</b>	<a href="http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pbac-recommendations-dec-2001">http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pbac-recommendations-dec-2001</a>
<b>PBAC 2011</b>	<a href="http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-07/positive-recommendations">http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-07/positive-recommendations</a>
<b>WNN 2014</b>	<a href="http://www.walesneonatalnetwork.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1034/all%20wales%20enteral%20feeding%20guideline%20cgg%2016.10.14%20final.pdf">http://www.walesneonatalnetwork.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1034/all%20wales%20enteral%20feeding%20guideline%20cgg%2016.10.14%20final.pdf</a>
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>Kindergen ulotka</b>	<a href="https://www.nutriciahcp.com/uploadedFiles/Main/Sub_sites/ONS_Site/ons/shop/Kindergen(43).pdf">https://www.nutriciahcp.com/uploadedFiles/Main/Sub_sites/ONS_Site/ons/shop/Kindergen(43).pdf</a>
<b>OT.4311.7.2017</b>	<a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5251-177-2017-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5251-177-2017-zlc</a>

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego o składzie zbliżonym do środka Kindergen w populacji niemowląt i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (data wyszukiwania: 08.08.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search "Diet Therapy"[Mesh]	52065
2	Search (diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract]	682420
3	Search ((modification*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]	2351126
4	Search (((diet*[Title/Abstract]) OR nutrition*[Title/Abstract])) AND (((modification*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract])	68099
5	Search "Food, Formulated"[Mesh]	9978
6	Search (((formulation*[Title/Abstract]) OR synthetic[Title/Abstract]) OR artificial[Title/Abstract]) OR formula[Title/Abstract] OR chemically defined[Title/Abstract]	375784
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])	19769
8	Search (food[Title/Abstract]) AND formulated[Title/Abstract]	1430
9	Search (powdered[Title/Abstract]) OR supplementary[Title/Abstract]	41831
10	Search ((feed*[Title/Abstract]) OR formula[Title/Abstract]) OR formulation*[Title/Abstract]	608374
11	Search (((powdered[Title/Abstract]) OR supplementary[Title/Abstract])) AND (((feed*[Title/Abstract]) OR formula[Title/Abstract]) OR formulation*[Title/Abstract])	3911
12	Search (low-potassium[Title/Abstract]) OR low potassium[Title/Abstract]	1180
13	Search (low-chloride[Title/Abstract]) OR low chloride[Title/Abstract]	365
14	Search (low-calcium[Title/Abstract]) OR low calcium[Title/Abstract]	4075
15	Search (low-phosphorus[Title/Abstract]) OR low phosphorus[Title/Abstract]	651
16	Search (low-vitamin A[Title/Abstract]) OR low vitamin A	6148
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)	12304
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])	4241
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 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]))	146138
20	Search ((kindergen[Title/Abstract]) OR rena start[Title/Abstract]) OR renastart[Title/Abstract]	7
21	Search renilon[Title/Abstract]	4
22	Search (renilon[Title/Abstract]) OR (((kindergen[Title/Abstract]) OR rena start[Title/Abstract]) OR renastart[Title/Abstract])	11
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])	146147

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	OR synthetic[Title/Abstract] OR artificial[Title/Abstract] OR formula[Title/Abstract] OR chemically defined[Title/Abstract] OR ((food[Title/Abstract] AND formulated[Title/Abstract]) OR (((powdered[Title/Abstract] OR supplementary[Title/Abstract]) AND ((feed*[Title/Abstract] OR formula[Title/Abstract] OR formulation*[Title/Abstract]))) OR (((((((low-potassium[Title/Abstract] OR low potassium[Title/Abstract]) OR ((low-chloride[Title/Abstract] OR low chloride[Title/Abstract])) OR ((low-calcium[Title/Abstract] OR low calcium[Title/Abstract]) OR ((low-phosphorus[Title/Abstract] OR low phosphorus[Title/Abstract])) OR ((low-vitamin A[Title/Abstract] OR low vitamin A))) AND ((diet*[Title/Abstract] OR nutrition*[Title/Abstract])))) OR ((renilon[Title/Abstract] OR ((kindergen[Title/Abstract] OR rena start[Title/Abstract] OR renastart[Title/Abstract]))))	
24	Search "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]	108799
25	Search chronic[Title/Abstract]	1106458
26	Search (renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract])	814097
27	Search (((disease*[Title/Abstract] OR insufficiency[Title/Abstract] OR insufficiencies[Title/Abstract] OR failure[Title/Abstract]	4237248
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]	102617
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]	165616
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]	5387
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]	341

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego o składzie zbliżonym do środka Kindergen w populacji niemowląt i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (data wyszukiwania: 08.08.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp diet therapy/	326849
2	"diet*".ab,kw,ti.	673749
3	"nutrition*".ab,kw,ti.	348103
4	2 or 3	921471
5	"modification*".ab,kw,ti.	466862
6	therapy.ab,kw,ti.	2512458

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
7	therapies.ab,kw,ti.	407778
8	5 or 6 or 7	3162397
9	4 and 8	105658
10	food formula.ab,kw,ti.	51
11	exp elemental diet/	3216
12	"formulation*".ab,kw,ti.	199382
13	synthetic.ab,kw,ti.	58
14	artificial.ab,kw,ti.	172179
15	formula.ab,kw,ti.	83417
16	chemically defined.ab,kw,ti.	5616
17	12 or 13 or 14 or 15 or 16	455208
18	4 and 17	28313
19	food.ab,kw,ti.	487395
20	formulated.ab,kw,ti.	54746
21	19 and 20	1911
22	powdered.ab,kw,ti.	9774
23	supplementary.ab,kw,ti.	40494
24	22 or 23	50242
25	"feed*".ab,kw,ti.	485882
26	formula.ab,kw,ti.	83417
27	"formulation*".ab,kw,ti.	199382
28	25 or 26 or 27	752938
29	24 and 28	4524
30	low-potassium.ab,kw,ti.	1450
31	low potassium.ab,kw,ti.	1450
32	low chloride.ab,kw,ti.	429
33	low calcium.ab,kw,ti.	4965
34	low phosphorus.ab,kw,ti.	710
35	low vitamin A.ab,kw,ti.	241
36	31 or 32 or 33 or 34 or 35	7712
37	4 and 36	2767
38	kindergen.ab,kw,ti.	1
39	rena start.ab,kw,ti.	0
40	renastart.ab,kw,ti.	2
41	renilon.ab,kw,ti.	5
42	38 or 39 or 40 or 41	8
43	1 or 9 or 11 or 18 or 21 or 29 or 37 or 42	432994
44	exp chronic kidney failure/	85285
45	chronic.ab,kw,ti.	1538183
46	renal.ab,kw,ti.	771720
47	kidney.ab,kw,ti.	540053
48	46 or 47	1070087

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
49	"disease*".ab,kw,ti.	4913588
50	insufficiency.ab,kw,ti.	128594
51	insufficiencies.ab,kw,ti.	1898
52	failure.ab,kw,ti.	959023
53	49 or 50 or 51 or 52	5641224
54	45 and 48 and 53	158576
55	44 or 54	192261
56	43 and 55	12177
57	limit 56 to infant <to one year>	29
58	limit 56 to child <unspecified age>	590
59	57 or 58	603
60	limit 59 to embase	298

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego o składzie zbliżonym do środka Kindergen w populacji niemowląt i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (data wyszukiwania: 08.08.2019 r.)**

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

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#27	#22 and #26	207
#28	(low potassium):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1792
#29	(low-potassium):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	61
#30	(low chloride):ti,ab,kw	1676
#31	#28 or #29	1792
#32	(low chloride):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1704
#33	(low calcium):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5316
#34	(low phosphorus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	658
#35	(low vitamin A):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5908
#36	#28 or #32 or #33 or #34 or #35	12681
#37	#4 and #36	3502
#38	(kindergen):ti,ab,kw	0
#39	(rena start):ti,ab,kw	2
#40	(renastart):ti,ab,kw	0
#41	(renilon):ti,ab,kw	2
#42	#1 or #8 or #9 or #16 or #19 or #27 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41	41200
#43	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	6004
#44	(chronic):ti,ab,kw	131513
#45	(renal):ti,ab,kw	54003
#46	(kidney):ti,ab,kw	47141
#47	#45 or #46	72419
#48	(disease):ti,ab,kw	339154
#49	insufficiency	13035
#50	(insufficiencies):ti,ab,kw	54
#51	(failure):ti,ab,kw	88813
#52	#48 or #49 or #50 or #51	398247
#53	#44 and #47 and #52	16298
#54	#43 or #53	16298
#55	#42 and #54	1261
#56	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15453
#57	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1188
#58	(infant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	56061
#59	(child):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	133960
#60	(children):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	133959
#61	#56 or #57 or #58 or #59 or #60	161393
#62	#55 and #61	68



### 13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań

