



**Stanowisko nr 3/01/2009 z dnia 5 stycznia 2009 r.
w sprawie finansowania ketoanalogów i aminokwasów (Ketosteril®)
jako substytutu aminokwasów egzogennych
w przewlekłej niewydolności nerek**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych ketoanalogów i aminokwasów (Ketosteril®), jako substytutu aminokwasów egzogennych w przewlekłej niewydolności nerek, w ramach listy leków refundowanych. Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych, przez okres 2 lat, ketoanalogów i aminokwasów (Ketosteril®), jako substytutu aminokwasów egzogennych w przewlekłej niewydolności nerek, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

Uzasadnienie rekomendacji

Ketosteril może być efektywny w opóźnianiu leczenia nerkozastępczego u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, ale dostępne dowody z badań naukowych nie są dostatecznie przekonujące. W trakcie leczenia konieczna jest kontrola przestrzegania rygorystycznej diety ubogobiałkowej i innych zaleceń lekarskich. Jest to możliwe jedynie u pacjentów objętych terapeutycznym programem zdrowotnym NFZ. Monitorowanie wyników leczenia w ramach programu terapeutycznego oraz wyniki innych badań powinny umożliwić ponowną ocenę zasadności finansowania w ramach listy leków refundowanych.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-4650-5843-1/CK/07 z dnia 8 listopada 2007r.), na podstawie wniosku o umieszczenie w wykazach leków refundowanych złożonym w Ministerstwie Zdrowia lub o uruchomienie programu terapeutycznego złożonego w Narodowym Funduszu Zdrowia.

Problem zdrowotny

Przewlekła choroba nerek (PChN), dotyczy ok. 11% populacji powyżej 20. roku życia i charakteryzuje się postępującym uszkodzeniem struktury nerek, prowadzącym do wypadnięcia ich funkcji wydzielniczej i wydalniczej. Wyróżnia się 5 stadiów PChN, z czego w stadium 1. nie ma upośledzenia funkcji wydalniczej, zaś stadium 5. nazywane jest schyłkową niewydolnością nerek i dotyczy pacjentów wymagających leczenia nerkozastępczego – dializy lub przeszczepienia nerki. [1]

Przewlekła choroba nerek może być spowodowana m.in. cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, chorobami autoimmunologicznymi itd. Schyłkowa niewydolność nerek wiąże się z szeregiem powikłań wynikających z zaburzenia homeostazy ustroju: anemią, zaburzeniami gospodarki wapniowo – fosforanowej, zatruciem produktami przemian azotowych. W Polsce znane są statystyki dotyczące stadium 5., gdyż są to chorzy objęci leczeniem nerkozastępczym. W 2007 roku liczba tych chorych wynosiła 23 626.



Obecna standardowa terapia

Postępowanie w PChN ma na celu spowolnienie progresji do schyłkowej niewydolności nerek poprzez leczenie choroby podstawowej oraz stosowanie farmakoterapii nefroprotektoryjnej w postaci leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron: inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę – ACEi, antagonistów receptorów angiotensynowych – ARB – sartanów oraz antagonistów aldosteronu.

U chorych z PChN istotne jest stosowanie właściwej diety w celu zapobiegania rozwojowi lub leczenia niedożywienia białkowo-energetycznego oraz przewlekłego zapalenia (zespół niedożywienie – zapalenie – miażdżyca). Dieta o zawartości białka $> 1\text{g/kg}$ masy ciała/dobę jest w PChN przeciwwskazana gdyż zwiększa filtrację kłębuszkową (GFR), co przyczynia się do rozwoju sklerotyzacji kłębuszków nerkowych i spadku GFR. W składzie diety należy uwzględnić dostosowanie podaży białka do stopnia upośledzenia GFR. Na ogół u chorych z $\text{GFR}>40\text{-}30\text{ ml/min/1,73m}^2$ powierzchni ciała spożywanie pełnowartościowego białka powinno wynosić $0,8\text{-}0,75\text{ g/kg/dobę}$ natomiast u chorych z $\text{GFR}<40\text{-}30\text{ ml/min/1,73m}^2$ powierzchni ciała można rozważyć dalsze ograniczenie spożycia białka do $0,6\text{ g/kg/dobę}$ w celu zwolnienia postępu choroby i ograniczenia gromadzenia się toksyn mocznicowych. Przy tak znacznym ograniczeniu podaży białka celowe jest uzupełnianie niedoboru aminokwasów poprzez dołączenie doustnej suplementacji odpowiednimi ketoanalogami w postaci gotowych preparatów. [2]

Proponowana terapia

Ketosteril zawiera 5 substytutów aminokwasów egzogennych (sole wapniowe 4 alfa-ketokwasów oraz hydroksyanalog metioniny) oraz 5 aminokwasów egzogennych. Dostarcza on niezbędnych aminokwasów przy zmniejszonej podaży azotu. Dzięki temu stężenie toksycznych metabolitów zmniejsza się. Keto lub hydroksykwasy nie wywołują hiperfiltracji w czynnych nefronach. Preparaty zawierające ketokwasy zmniejszają hiperfosfatemie nerkową oraz wtórną nadczynność przytarczyc i mogą przyczynić się do zmniejszenia osteodystrofii nerkowej. Zastosowanie preparatu Ketosteril w połączeniu z dietą o bardzo małej zawartości białek umożliwia zmniejszenie przyjmowania azotu, przy jednoczesnym uniknięciu niekorzystnych skutków niewystarczającej podaży białka i niedożywienia. [3]

Terapia Ketosterilem polega na zastosowaniu diety ubogobiałkowej poniżej $0,6\text{ g/kg m.c.}$ (optymalnie $0,4\text{ g/kg m.c.}$) przy jednoczesnym podawaniu ketosterilu $0,1\text{ g/kg m.c.}$ dziennie, czyli 1 tabl. dziennie na 6 kg m.c. [3]

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, Ketosteril w połączeniu z ograniczeniem podaży białka w pożywieniu do $< 40\text{ g}$ na dobę (u dorosłych) stosowany jest w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, głównie u pacjentów z $\text{GFR} < 25\text{ ml/min.}$ [3]

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawione dowody naukowe dotyczące skuteczności ketosterilu były niskiej jakości, oparte głównie o wyniki rejestru klinicznego obejmującego ponad 200 pacjentów, u których zalecano dietę z ograniczeniem spożycia białka do $0,6\text{g/kg m.c./dobę}$ suplementowaną preparatem ketoanalogów aminokwasów (Ketosteril) w dawce 1 tabl./ 6 kg m.c./dobę w trzech dawkach podzielonych, a progresję niewydolności nerek mierzono jako zmniejszenie GFR. W rocznej obserwacji, ekstrapolowanej statystycznie z 5-miesięcznych badań nie doszło do istotnego statystycznie pogorszenia GFR, natomiast po 2 latach średnia roczna zmian współczynnika filtracji wyniosła $-2,59\text{ ml/min/1,73m}^2$ (95% CI: $-10,58; -2,39$). Wnioskodawca przedstawił również dane sugerujące istotne statystycznie wydłużenie o niemal 1 rok ($11,8\text{ mies.} \pm 3,5\text{ mies.}$) czasu do włączenia leczenia nerkozastępczego u pacjentów stosujących Ketosteril i dietę ubogobiałkową w porównaniu do $7,1\text{ mies.}$ ($\pm 4,8\text{ mies.}$) w grupie stosującej jedynie dietę. Wynik ten wymaga jednak potwierdzenia w dużych badaniach klinicznych. [1]

Bezpieczeństwo terapii

Dane przedkliniczne uzyskane w oparciu o badania dotyczące toksyczności ostrej i po powtarzanych dawkach, bezpieczeństwa farmakologicznego i toksycznego wpływu na geny nie wykazały istnienia istotnego ryzyka dla ludzi. Ketosteril nie wykazuje działania teratogennego. [3]

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę jest niewiarygodna ze względu na brak informacji dotyczących danych wejściowych oraz założeń modelu. Wydaje się, że terapia Ketosterilem może generować oszczędności rzędu 2,5 – 3,5 tys. zł miesięcznie w związku z opóźnieniem włączenia leczenia nerkozastępczego. [1]

Wnioskodawca nie przedstawił analizy wpływu na budżet w rozumieniu AOTM i brak jest danych dotyczących całościowych wydatków płatnika publicznego ponoszonych w związku z refundacją Ketosterilu. [1]

Piśmiennictwo:

1. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę
2. Nefrologia. pod red. A.Książek, B.Rutkowski, Lublin 2004, str 186-221.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ketosteril