

# Uzupełnienie do analizy efektywności klinicznej - dla produktu Ketosteril

w związku z pismem MZ numer [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, lipiec 2015



## SPIS TREŚCI

Spis Treści .....	2
Lista osób zaangażowanych w proces aktualizacji Analiz.....	5
Indeks skrótów.....	6
Streszczenie .....	9
<b>1. Wstęp .....</b>	<b>14</b>
1.1. Cel uzupełnienia .....	14
1.2. Dane wymagające aktualizacji.....	14
<b>2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PREPARATU KETOSTERIL® W POŁĄCZENIU Z DIETĄ ZE ZNACZNIE OGRANICZONĄ PODAŻĄ BIAŁKA W PORÓWNANIU Z DIETĄ NISKOBIAŁKOWĄ W ZAPOBIEGANIU I LECZENIU NASTĘPSTW NIEPRAWIDŁOWEGO/ NIEWYSTARCZAJĄCEGO METABOLIZMU BIAŁEK U DOROSŁYCH Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBAŁ NEREK W IV I V STADIUM .....</b>	<b>16</b>
2.1. Wyniki wyszukiwania.....	16
2.2. Opis heterogeniczności metodologicznej.....	21
2.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	23
2.4. Charakterystyka interwencji.....	27
2.5. Opis heterogeniczności klinicznej.....	28
2.6. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo .....	29
2.6.1. <i>Progresja PChN</i> .....	36
2.6.1.1. [REDAKTOWANE] .....	36
2.6.1.2. Potrzeba rozpoczęcia RRT .....	37
2.6.1.3. Czas „przeżycia” nerki.....	38
2.6.1.4. Szacunkowy GFR (eGFR)/klirens kreatyniny ( $C_{Cr}$ ) .....	38
2.6.1.5. Stężenie kreatyniny w surowicy ( $S_{Cr}$ ).....	40
2.6.1.6. Stężenie mocznika w surowicy ( $S_{Ur}$ ) .....	41
2.6.2. <i>Zgany</i> .....	44
2.6.3. <i>Zaburzenia metaboliczne</i> .....	45
2.6.3.1. Stężenie wodorowęglanów w surowicy .....	45
2.6.3.2. Stężenie wapnia w surowicy.....	47
2.6.3.3. Stężenie fosforu w surowicy.....	49
2.6.3.4. Iloczyn stężeń Ca x P.....	52
2.6.3.5. Fosfataza zasadowa.....	52
2.6.4. <i>Wskaźniki antropometryczne</i> .....	53
2.6.4.1. Wskaźnik masy ciała (BMI) .....	54
2.6.4.2. Masa ciała.....	55
2.6.4.3. Grubość fałdu skór nego nad mięś niem tró jgł owym ramienia (TSF).....	56
2.6.4.4. Obwód środkowej części ramienia (MAMC).....	57
2.6.4.5. Masa tkanki tłuszczowej.....	58
2.6.4.6. Beztłuszczowa masa ciała .....	59
2.6.5. <i>Wskaźniki biochemiczne</i> .....	60

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

2.6.5.1.	Stężenie albumin w surowicy .....	60
2.6.5.2.	Stężenie cholesterolu w surowicy .....	62
2.6.5.3.	Stężenie triglicydów .....	65
2.6.5.4.	Stężenie RBP .....	66
2.6.6.	<i>Prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA)</i> .....	66
2.6.7.	<i>Compliance</i> .....	67
2.6.7.1.	Pacjenci stosujący się do zalecanej diety .....	67
2.6.7.2.	Spożycie białka .....	68
2.6.7.3.	Podaż energii .....	70
2.6.8.	<i>Utrata pacjentów z badania</i> .....	72
2.6.9.	<i>Działania niepożądane</i> .....	74
<b>3.</b>	<b>Dodatkowa Analiza bezpieczeństwa</b> .....	<b>75</b>
3.1.	Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	75
3.2.	Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie działań niepożądanych.....	75
3.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL .....	76
<b>4.</b>	<b>Poprawki do analizy wrażliwości</b> .....	<b>77</b>
4.1.	Opis heterogeniczności metodologicznej.....	77
4.2.	Opis heterogeniczności klinicznej.....	78
4.3.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa .....	79
<b>5.</b>	<b>Wnioski</b> .....	<b>92</b>
5.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej .....	93
5.2.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa .....	94
5.3.	Wnioski z analizy wrażliwości .....	94
<b>6.</b>	<b>Ograniczenia</b> .....	<b>96</b>
<b>7.</b>	<b>Dyskusja</b> .....	<b>101</b>
7.1.	Wyszukiwanie.....	101
7.2.	Wybór komparatora .....	101
7.3.	Wiarygodność zewnętrzna .....	102
7.4.	Wiarygodność wewnętrzna .....	103
7.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.....	104
<b>8.</b>	<b>Załączniki</b> .....	<b>109</b>
8.1.	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych - aktualizacja .....	109
8.2.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych .....	110
8.2.1.	<i>Wyszukiwanie badań niepublikowanych</i> .....	113
8.3.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	115
8.4.	Ocena wiarygodności badań wg Jadad.....	116
8.1.	Formularze ekstrakcji danych.....	119
8.1.1.	<i>Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)</i> .....	119
8.1.2.	<i>Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)</i> .....	120
8.1.3.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)</i> .....	121
8.1.4.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)</i> .....	121
8.1.5.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)</i> .....	122
8.1.6.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)</i> .....	122
<b>9.</b>	<b>Piśmiennictwo</b> .....	<b>124</b>

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

<b>10. Spis tabel .....</b>	<b>126</b>
<b>11. Spis Wykresów.....</b>	<b>130</b>

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W PROCES AKTUALIZACJI ANALIZ

### Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualizacja strategii wyszukiwania</li> <li>• Selekcja badań do analizy</li> <li>• Ekstrakcja danych i analiza wyników</li> <li>• Synteza jakościowa i ilościowa wyników</li> <li>• Dyskusja, ograniczenia i wnioski</li> <li>• Aktualizacja poszerzonej oceny bezpieczeństwa</li> <li>• Opracowanie dokumentu</li> <li>• Kontrola poprawności danych i obliczeń</li> <li>• Nadzór merytoryczny</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualizacja strategii wyszukiwania</li> <li>• Selekcja badań do analizy</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> <li>• Koordynator prac</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> </ul>

Data zakończenia aktualizacji analizy: 30 lipiec 2015 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

#### Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Aktualizację wykonano na zlecenie firmy: *Fresenius Kabi Polska Sp z o.o.*

## INDEKS SKRÓTÓW

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Bd	Brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CI	przedział ufności ( <i>confidence interval</i> )
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
d	dość
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
dl	decylitr
EAA	aminokwasy egzogenne, podstawowe (ang. <i>essential amina acids</i> )
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych ( <i>Evidence Based Medicine</i> )
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
g	gram
GFR	współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i> )
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HTA	ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ITT	analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem ( <i>intention to treat</i> )
j	Jednostka międzynarodowa
JADAD	skala oceny wiarygodności badań klinicznych
kcal	kilokaloria
kg	kilogram
LPD	dieta niskobiałkowa (ang. <i>Low Protein Diet</i> )

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

MAMC/AMC	obwód środkowej części/mięśni ramienia (ang. <i>midarm-muscle circumference</i> )
MAP	średnie ciśnienie tętnicze (ang. <i>mean arterial pressure</i> )
m-cy	miesiące
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mg	miligram
ml	mililitr
min	minuta
mmol	milimol
N	liczba pacjentów w grupie
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NEAA	niepodstawowe aminokwasy (ang. <i>non-essential aminoacids</i> )
NCCHTA	<i>National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NHS EED	<i>National Health Service Economic Evaluation Database</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie zapobiega 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (number needed to treat)
OR	iloraz szans ( <i>odds ratio</i> )
p	poziom istotności statystycznej ( <i>p-value</i> )
PChN	przewlekła choroba nerek
PICOS (T)	populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania, okres obserwacji
PNA	wskaźnik katabolizmu białek (ang. <i>Protein Nitrogen Appearance</i> )
PSUR	Okresowy Raport o Bezpieczeństwie ( <i>Periodic Safety Update Report</i> )
PTH	parathormon
pts	pacjenci
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i> )

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

RBP	białko wiążące retinol (ang. <i>retinol binding protein</i> )
RCT	randomizowane badanie kliniczne ( <i>randomized clinical trial</i> )
RR	Ryzyko względne ( <i>risk ratio</i> )
RRT	terapia nerkozastępcza (ang. <i>renal replacement therapy</i> )
Scr	stężenie kreatyniny w surowicy
Sur	stężenie mocznika w surowicy
SD	odchylenie standardowe ( <i>standard deviation</i> )
SGA	Subiektywna Ocena Stanu Odżywienia (ang. <i>Subjective Global Assessment</i> )
SBU	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
SNN	schyłkowa niewydolność nerek
T0	początek okresu obserwacji
TBPA	prealbumina wiążąca tyroksynę (ang. <i>thyroxine-binding prealbumin</i> )
Tk	koniec okresu obserwacji
TSF	grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia (ang. <i>triceps skinfold thickness</i> )
VLPD+KA	ketoanalogi aminokwasów w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białek (ang. <i>very low protein diet supplemented with ketoanalogues</i> )
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weight mean difference</i> )



## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem opracowania jest aktualizacja (uzupełnienie) analizy efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® stosowanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3-0,4 g/kg/d) w porównaniu z konwencjonalną dietą niskobiałkową (0,6-0,65 g/kg/d) w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium IV lub V z przeciwwskazaniem (brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego. Dodatkowo celem przedstawienia poszerzonego profilu skuteczności i bezpieczeństwa ketoanalogów przeprowadzono analizę wrażliwości na podstawie danych z badań klinicznych z użyciem innych niż Ketosteril® ketoanalogów w analizowanej populacji chorych.

### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanego preparatu przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali *Jadad*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*® 2.6.8.

### **Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w IV i V stadium**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy pierwotne, jednośrodkowe badania kliniczne (*NCT02031224*, *Feiten 2005* oraz *Malvy 1999*) z randomizacją (podtyp II A) typu *open-label*. W badaniach bezpośrednio oceniono efektywność kliniczną preparatu Ketosteril® stosowanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,3 g/kg/d (VLPD+KA) w porównaniu z konwencjonalną dietą niskobiałkową z podażą białka 0,6 - 0,65 g/kg/d (LPD) u pacjentów dorosłych IV i V stadium PChN w okresie przeddializacyjnym.

Ocenianą interwencją (VLPD+KA) stanowił preparat Ketosteril® (podawany doustnie w dawce 1 tabletki/3,2 - 5 kg masy ciała/dobę) stosowany w połączeniu z dietą o ograniczonej podaży białka (0,3 g/kg/d), a komparatorem (LPD) była dieta niskobiałkowa (0,6 - 0,65 g/kg/d).

Do analizy włączono łącznie: [redacted] pacjentów po stronie VLPD+KA oraz [redacted] chorych w ramieniu LPD.

Okres leczenia w badaniu *NCT02031224* wyniósł 48 tygodni (ok. 12 miesięcy) na podstawie publikacji *Mircescu 2007* i [redacted] [redacted]), natomiast w badaniu *Malvy 1999* rozciągał się od 4 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy). W przypadku zbieżnych punktów końcowych wykonano metaanalizę wyników powyższych badań. Natomiast oddzielnie analizowano wyniki badania *Feiten 2005*, w którym okres obserwacji wyniósł 4 miesiące.

Przeprowadzona analiza dla dłuższego okresu obserwacji (ok. 12 - 18 miesięcy) wykazała wyższą skuteczność diety ze znacznie ograniczoną podażą białka (do 0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (preparat Ketosteril®) w odniesieniu do diety niskobiałkowej (0,6 - 0,65 g/kg/d) w leczeniu pacjentów z PChN w stadium IV i V z przeciwwskazaniem/brakiem wskazań do leczenia nerkozastępczego.

Ocena istotnych klinicznie punktów końcowych (progresji PChN i zgonów) wykazała, iż w przypadku: [redacted] [redacted], potrzeby rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT), [redacted] [redacted] stwierdzono nie tylko statystycznie, ale również klinicznie istotne różnice na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA) dla okresu obserwacji i leczenia od 12 do średnio 18 miesięcy [redacted] [redacted]

[redacted] Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie pomiędzy ramionami terapeutycznymi w szansie wystąpienia zgonów w okresie obserwacji wynoszącym średnio 18 miesięcy oraz w ocenie stężenia kreatyniny w surowicy w okresie obserwacji i leczenia wynoszącym 12 miesięcy.

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

Analiza drugorzędowych punktów końcowych opierała się na ocenie zaburzeń metabolicznych, wskaźników antropometrycznych i biochemicznych oraz prawidłowego stanu odżywienia, *compliance*, utraty pacjentów z badania i wystąpienia działań niepożądanych.

Uzyskane istotne statystycznie różnice na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA) w ocenie stężenia wodorowęglanów w surowicy, stężenia wapnia w surowicy, stężenia fosforu w surowicy, iloczynu stężeń Ca x P i stężenia albumin w surowicy, potwierdziły, iż stosowanie u pacjentów z PChN w stadium IV i V ketodiety w dłuższym okresie obserwacji jest terapią skuteczniejszą niż konwencjonalna dieta niskobiałkowa (LPD).

Porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo ketodiety i LPD wykazano na podstawie oceny BMI, masy ciała, TSF, MAMC, beztłuszczowej masy ciała, fosfatazy zasadowej, stężenia transferyny w surowicy, stężenia cholesterolu w surowicy oraz stężenia triglicerydów. [REDACTED]

[REDACTED]

Jedynymi punktami końcowymi, w przypadku których wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść konwencjonalnej diety niskobiałkowej (LPD) były wskaźniki: antropometryczny - masa tkanki tłuszczowej oraz biochemiczny – stężenie RBP, oceniane w okresie obserwacji wynoszącym średnio 18 miesięcy.

Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych [REDACTED], co świadczy o bezpieczeństwie i wysokiej tolerancji ocenianej ketodiety przez pacjentów z PChN w stadium IV i V.

Dla krótkiego okresu obserwacji (4 miesiące) nie odnotowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami terapeutycznymi w ocenie wszystkich analizowanych pierwszo- i drugo-rzędowych punktów końcowych, za wyjątkiem parametru dotyczącego *compliance* (spożycia białka), dla którego wykazano istotność statystyczną na korzyść ketodiety (VLPD+KA). [REDACTED]

**Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w V stadium**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno jednoosrodkowe pierwotne badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A) typu *open-label: Jungers 1987*. W badaniu bezpośrednio oceniono efektywność kliniczną preparatu Ketosteril® stosowanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,4 g/kg/d (VLPD+KA) w porównaniu z konwencjonalną dietą niskobiałkową z podażą białka 0,6 g/kg/d (LPD) u pacjentów dorosłych w V stadium PChN w okresie przeddializacyjnym.

Ocenianą interwencję (VLPD+KA) stanowił preparat Ketosteril® (podawany doustnie w dawce 1 tabletki/6 kg masy ciała/dobę) stosowany w połączeniu z dietą o ograniczonej podaży białka (0,4 g/kg/d), a komparatorem (LPD) była dieta niskobiałkowa (0,6 g/kg/d).

Do analizy włączono 10 pacjentów po stronie VLPD+KA oraz 9 w ramieniu LPD. Okres leczenia i obserwacji wynosił od 4 do 18 miesięcy.

Przeprowadzona analiza dla okresu obserwacji (od 4 do 18 miesięcy) wykazała porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo diety ze znacznie ograniczoną podażą białka (do 0,4 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (preparat Ketosteril®) w odniesieniu do diety niskobiałkowej (0,6 g/kg/d) w leczeniu pacjentów z PChN w stadium V w okresie przeddializacyjnym.

Analiza progresji PChN wykazała, że terapia ketodietą z zastosowaniem preparatu Ketosteril® u pacjentów z PChN w stadium V ma klinicznie istotny wpływ na wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializy w porównaniu z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową (LPD). Różnica średnich zmian czasu „przeżycia” nerki wyniosła 4,7 miesiąca (95% CI: 0,3; 9,1)).

Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w ocenie potrzeby rozpoczęcia RRT, klirensu kreatyniny, stężenia kreatyniny w surowicy, stężenia mocznika w surowicy oraz zgonu.

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

Porównanie diety ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,4 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (preparat Ketosteril®) z dietą niskobiałkową o podaż białka 0,6 g/kg/d (LPD) nie wykazało różnic istotnych statystycznie w ocenie: zaburzeń metabolicznych (stężenia wodorowęglanów w surowicy, stężenia wapnia w surowicy, stężenia fosforu w surowicy, iloczynu stężeń Ca x P oraz stężenia potasu w surowicy), wskaźników antropometrycznych (masy ciała i AMC), wskaźników biochemicznych (stężenia albumin w surowicy, stężenia transferyny w surowicy, stężenia cholesterolu w surowicy, stężenia triglicerydów), jak i w ocenie *compliance* na podstawie spożycia białka, utraty pacjentów z badania oraz ocenie działań niepożądanych.

### **Dodatkowa analiza bezpieczeństwa**

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że Ketosteril® podawany doustnie w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka jest terapią bezpieczną i bardzo dobrze tolerowaną w populacji pacjentów z PChN w stadium IV i V (GFR <30 ml/min), a częstość pojawiających się działań niepożądanych, które zwykle mają łagodny przebieg i są przemijające, jest znikoma.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla preparatu Ketosteril® jedynym działaniem, jakie może się rozwinąć w trakcie stosowania tego preparatu jest hiperkalcemia, co wskazuje na dobry profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji.



Wyniki odnalezionych 5 badań (*Aparicia 2000, Meisinger 1987, Baillet 2001, Kampf 1980, Prakash 2004*) nie spełniających kryteriów włączenia do przeglądu (brak randomizacji, brak grupy kontrolnej, nieadekwatny komparator lub nieadekwatna populacja), w których analizowano bezpieczeństwo stosowania preparatu Ketosteril® podawanego wraz z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV i V (GFR<30 ml/min) potwierdziły, iż oceniana interwencja jest dobrze tolerowana. Nie odnotowano przypadków hiperkalcemii czy niedożywienia związanego z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w krótkim i długim okresie obserwacji, co potwierdza, iż analizowana terapia jest bezpieczna.

### **Analiza wrażliwości**

Celem analizy wrażliwości przeprowadzonej w niniejszym przeglądzie było dodatkowe uwzględnienie wyników prób klinicznych, w których ocenianą interwencją były inne niż Ketosteril® preparaty ketoanalogów (Alfa Kappa®, preparat Ross Laboratories, Ultramin®). W analizie wrażliwości uwzględniono łącznie 6 badań: 4 publikacje dla populacji pacjentów w stadium IV lub V PChN (*NCT02031224 (Mircescu 2007), Malvy 1999* – włączonych do analizy głównej oraz *MDRDS Study B, Di Iaria 2003*) oraz 2 publikacji dla populacji pacjentów w stadium V PChN (*Jungers 1987* – włączonej do analizy głównej oraz *Lindenau 1990*). Wyniki dla odnalezionych badań poddano metaanalizie.

Przeprowadzone analizy efektywności klinicznej preparatów ketoanalogów (Ketosteril®, Alfa Kappa®, preparat Ross Laboratories, Ultramin®) w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (VLPD+KA) w porównaniu z dietą niskobiałkową (LPD) potwierdziły znamienne statystycznie korzyść kliniczną związaną z zastosowaniem ocenianej interwencji dla następujących punktów końcowych: stężenie mocznika w surowicy, stężenie fosforu w surowicy, stężenie albumin w surowicy u pacjentów w stadium IV lub V PChN, oraz wynik bliski istotności statystycznej ( $p=0,0547$ ) dla punktu końcowego stężenie fosforu w surowicy u pacjentów w stadium V PChN.

Zastosowanie różnych preparatów ketoanalogów w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka u pacjentów w zaawansowanych stadiach PChN (IV lub V) korzystnie wpływa na poziom klinicznie istotnego punktu końcowego, tj. szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) poprzez znamienne statystycznie spowolnienie spadku wartości tego parametru świadczącego o spowolnieniu postępu choroby.

Znamienne klinicznie jest także obniżanie stężenia mocznika w surowicy oraz wzrost poziomu albumin w surowicy w grupie pacjentów stosujących VLPD+KA, co może świadczyć o poprawie metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w stadiach IV-V, którzy nie kwalifikują się do leczenia nerkozastępczego.

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

Podsumowując, ketodieta z zastosowaniem różnych preparatów zawierających ketoanalogi aminokwasów w połączeniu ze znacznie ograniczoną podażą białka jest bardziej skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w porównaniu do konwencjonalnej diety niskobiałkowej w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u pacjentów w IV lub V stadium PChN, i przeciwwskazaniem do terapii nerkozastępczej.

## Wnioski

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest wielobjawowym zespołem chorobowym powstałym w wyniku zmniejszenia ilości czynnych nefronów niszczonej przez różnorodne procesy chorobowe toczące się w miąższu nerek, powodujące progresywne zmniejszenie filtracji kłębuszkowej i stopniowe narastanie zaburzeń funkcji wewnątrzwydzielniczej i wydalniczej nerek. Na podstawie badania NHANES III szacuje się, że w Polsce 4,24 mln pacjentów choruje na przewlekłą chorobę nerek (11% populacji), z czego 77 tys. w stadium IV (0,2%) oraz 58 tys. w stadium V (0,15%) PChN. PChN sprawia wiele trudności i znacznie obniża jakość życia pacjentów, z uwagi na konieczność wprowadzenia leczenia nerkozastępczego w zaawansowanej postaci schorzenia.

Preparat *Ketosteril®* zawiera 5 substytutów aminokwasów egzogennych (ketokwasy, ketoanalogi aminokwasów) oraz 5 aminokwasów egzogennych i jest stosowany wraz z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (do co najmniej 0,4 g/kg/d) - VLPD+KA. Zastosowanie ketodiety wiąże się ze zmniejszeniem podaży azotu przy jednoczesnym uniknięciu niedożywienia, obniżeniem stężenia fosforu, zmniejszeniem kwasicy metabolicznej, hiperkalemii oraz spowolnieniem progresji przewlekłej choroby nerek, co istotnie wpływa na polepszenie jakości życia pacjentów z PChN w stadium IV lub V.

W 2004 r. leczenie zaburzeń metabolizmu białek w przewlekłej chorobie nerek z zastosowaniem ketoanalogów w postaci preparatu *Ketosteril®* finansowane było w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach programu zdrowotnego. Z katalogu przewidzianego na rok 2005 procedurę tę wycofano całkowicie ze świadczeń gwarantowanych w ramach programu zdrowotnego, tłumacząc to posunięcie niewielką liczbą danych klinicznych, świadczących o bezpośrednim wpływie diety niskobiałkowej z dodatkiem ketoanalogów na długość życia chorych lub na przedłużenie okresu nie wymagającego dializy u osób z zaawansowaną niewydolnością nerek. Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych, obecnie nie ma w Polsce preparatu ketoanalogów aminokwasów, który byłby objęty refundacją ze środków budżetowych płatnika publicznego. Jedynym zarejestrowanym w Polsce preparatem ketoanalogów aminokwasów jest *Ketosteril®*. Technologia opcjonalna w postaci postępowania terapeutycznego opartego o dietę niskobiałkową nie jest finansowana ze środków publicznych.

Populację korzystającą z terapii preparatem *Ketosteril®* stosowanym łącznie z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w ramach programu zdrowotnego dotyczącego leczenia nerek ketoanalogami aminokwasów, stanowiliby dorośli pacjenci w IV lub V stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) z przeciwwskazaniem (w tym brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego (RRT), stosujący jednocześnie dietę z ograniczeniem podaży białka do 40 g/d (GFR metodą MDRD lub klirens kreatyniny <30 ml/min., nPCR ≤ 0,6g/kg/24 h). Spodziewana jest duża korzyść zdrowotna zarówno u kobiet jak i mężczyzn, szczególnie w postaci spowolnienia progresji PChN, a tym samym wydłużenia czasu do wprowadzenia terapii nerkozastępczej (dializy bądź przeszczepu nerek, które wymagają dużych nakładów finansowych). W związku z wzrostem liczby chorych wymagających dializy i ograniczoną liczbą stanowisk dializacyjnych, co wpływa na wzrost liczby przedwczesnych zgonów, jedynym etycznym i zasadnym ekonomicznie rozwiązaniem może być finansowanie ze środków publicznych ketodiety z zastosowaniem preparatu *Ketosteril®* w ramach omawianego programu zdrowotnego. Dzięki, ocenianej terapii możliwe jest utrzymanie chorych w dobrym stanie odżywienia, co również wpływa na zwiększenie odsetka pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia nerki, które jest najlepszą i zarazem najtańszą formą RRT.

Na podstawie przeprowadzonej analizy w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV lub V wykazano wyższą skuteczność diety ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą preparatem *Ketosteril®* w porównaniu z konwencjonalną dietą niskobiałkową (0,6 - 0,65 g/kg/d) stosowanymi w okresie obserwacji 12 - 18 miesięcy. Ocena istotnych klinicznie punktów końcowych dotyczących progresji PChN tj. [REDACTED]

[REDACTED] na korzyść ketodiety (VLPD+KA) dla okresu obserwacji i leczenia od ok.12 do średnio 18 miesięcy.

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

Brak różnic statystycznie znamiennej w ocenie wystąpienia [REDAKTOWANE] świadczą o porównywalnym profilu bezpieczeństwa analizowanych diet: uzupełnianej i nieuzupełnianej ketoanalogami (Ketosteril®).

Porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo uzyskano również w porównawczej analizie efektywności klinicznej VLPD+KA z LPD w populacji pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (stadium V) w okresie obserwacji i leczenia wynoszącym od 4 do 18 miesięcy. Warto jednak dodać, iż oceniana terapia z zastosowaniem preparatu Ketosteril® u pacjentów z zaawansowaną PChN ma klinicznie istotny wpływ na wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializy (wydłużenie „przeżycia” nerki) w porównaniu z grupą stosującą dietę niskobiałkową (LPD).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa potwierdziła, iż preparat Ketosteril® stosowany wraz z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka jest terapią bezpieczną i bardzo dobrze tolerowaną u dorosłych pacjentów z PChN w stadium IV i V (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) z przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego.

Podsumowując analizę wrażliwości stwierdzono, iż ketodieta z zastosowaniem preparatów zawierających różne preparaty ketoanalogów aminokwasów w połączeniu ze znacznie ograniczoną podażą białka jest bardziej skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w porównaniu do konwencjonalnej diety niskobiałkowej w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u pacjentów w IV lub V stadium PChN, i przeciwwskazaniem do terapii nerkozastępczej.

## 1. WSTĘP

### 1.1. Cel uzupełnienia

Zgodnie z pismem Ministerstwa Zdrowia ([redacted] [4] [redacted])  
 [redacted]  
 [redacted]  
 [redacted]  
 [redacted]

Celem niniejszego uzupełnienia do analizy efektywności klinicznej dla produktu Ketosteril® jest uaktualnienie danych zawartych w pierwotnej wersji raportu, [redacted] [redacted] oraz ponowne przeprowadzenie obliczeń statystycznych w analizie skuteczności i bezpieczeństwa przy wprowadzeniu uaktualnionych danych.

Niniejsze uzupełnienie stanowi integralną część pierwotnej analizy efektywności klinicznej wykonanej w 2012 roku [6].

Uzupełnienie zostało przeprowadzone na zlecenie firmy *Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.*

### 1.2. Dane wymagające aktualizacji

W poniższych rozdziałach przedstawiono aktualizację w zakresie:

- procesu selekcji badań do analizy z uwzględnieniem:
  - opisu aktualnych kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych PubMed, EMBASE, Cochrane i CRD (aktualizacja załącznika 14.1 i 14.2 pierwotnej analizy [6]);
  - opisu procesu selekcji badań w postaci diagramu QUORUM (aktualizacja załącznika 14.3 pierwotnej analizy);
  - wyszukiwania badań nieopublikowanych na stronie *ClinicalTrials.gov* (aktualizacja podrozdziału 4.4.3 pierwotnej analizy);
- analizy efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego/niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w IV i V stadium (rozdział 5 pierwotnej analizy), z uwzględnieniem:
  - najaktualniejszych wyników badania *NCT02031224* [redacted] [redacted] udostępnionego przez firmę zlecającą [8];
  - korekty odnośnie uwzględnienia publikacji *Mircescu 2007*, która w analizie pierwotnej była traktowana jako odrębne badanie, a na podstawie informacji dostępnych na stronie *ClinicalTrials.gov* ze stycznia 2014 roku, została uznana jako publikacja do badania *NCT02031224* dla krótszego okresu obserwacji (ok. 12 miesięcy) i mniejszej liczby pacjentów;
  - aktualizacji oceny wiarygodności badań włączonych do analizy wg skali Jadad;
  - oceny GRADE wyników aktualizowanego badania;
- dodatkowej analizy bezpieczeństwa z uwzględnieniem:

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

- informacji z zakresu identyfikacji zdarzeń niepożądanych zawartych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (z dnia 22.03.2013 roku) (podrozdział 8.2.1 pierwotnej analizy) [7];
- aktualnych danych z zakresu bezpieczeństwa analizowanej terapii na podstawie EMA (*European Medicines Agency*), FDA (*Food and Drug Administration*) i URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych);
- analizy wrażliwości – aktualizacja danych w populacji pacjentów z PChN stadium IV i V (rozdział 9 w analizie pierwotnej);
- dyskusji, ograniczeń i wniosków z analizy klinicznej z uwzględnieniem danych z aktualnych przeglądów systematycznych opublikowanych do lipca 2015 roku (rozdziały 11, 12 i 13 pierwotnej analizy).

## 2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PREPARATU KETOSTERIL® W POŁĄCZENIU Z DIETĄ ZE ZNACZNIE OGRANICZONĄ PODAŻĄ BIAŁKA W PORÓWNANIU Z DIETĄ NISKOBIĄŁKOWĄ W ZAPOBIEGANIU I LECZENIU NASTĘPSTW NIEPRAWIDŁOWEGO/ NIEWYSTARCZAJĄCEGO METABOLIZMU BIAŁEK U DOROSŁYCH Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBAJĄ NEREK W IV I V STADIUM

### 2.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 pierwotne, jednoosrodkowe badania z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych AOTMiT): *NCT02031224*, *Feiten 2005* i *Malvy 1999*. W odnalezionych badaniach efektywność ketoanalogu aminokwasów (preparat Ketosteril®) podawanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,3 g/kg/d (tzw. ketodietę, VLPD, ang. *very low protein diet*) bezpośrednio porównywano z dietą niskobiałkową (LPD, ang. *low protein diet*) u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium IV lub V oraz przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego. Odnalezione czwarte badanie z randomizacją *Jungers 1987* przedstawiono i opisano już wcześniej (analiza pierwotna z 2012 r.) w osobnym rozdziale dotyczącym stosowania analizowanego ketoanalogu w populacji pacjentów w zaawansowanym stadium choroby (V stadium PChN).

Wyniki badania *NCT02031224* prowadzonego przez [redacted] (udostępnionego przez firmę zlecającą) [8], a także z opublikowanej pilotażowej fazy próby *Mircescu 2007* [9] [redacted]

Natomiast wyniki pozostałych badań zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (publikacje: *Feiten* z 2005 roku [10], oraz *Malvy* z 1999 roku [11]), które włączono do analizy.

W poprzedniej wersji analizy publikacja *Mircescu 2007* była traktowana jako odrębne badanie, gdyż nie było informacji dostępnych na stronie *ClinicalTrials.gov*. Badanie *NCT02031224* zostało zamieszczone na stronie *ClinicalTrials.gov* w styczniu 2014 roku i aktualnie posiada status *recruiting*, a więc jest to otwarte badanie do którego aktualnie ciągle są rekrutowani pacjenci, i do którego jest dostępna publikacja *Mircescu 2007*. [redacted] oraz *Mircescu 2007* stanowią dostępne źródła danych dla jednego badania *NCT02031224*, więc wyniki pochodzące z tych źródeł nie mogą być uwzględnione w metaanalizie w ocenie zbieżnych punktów końcowych.



Tabela 1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu (NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999)

Badanie	NCT02031224 (II A)	Feiten 2005 (II A)	Malvy 1999 (II A)
Ocena w skali Jadad	2/5 <sup>^</sup>	1/5 <sup>^^</sup>	2/5 <sup>^</sup>
Liczba ośrodków	1 ośrodek (Rumunia)	1 ośrodek (Brazylia)	1 ośrodek (Francja)
typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMIIT)	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMIIT)	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMIIT)
randomizacja	Randomizacja 1-1, brak opisu zastosowanej metody randomizacji	Brak opisu zastosowanej metody randomizacji	Brak opisu zastosowanej metody randomizacji
zasłепienie	Badanie typu <i>open-label</i> ; [redacted]	Brak, <i>open-label</i>	Brak, <i>open-label</i>
Metodyka	[redacted] [redacted] Oszacowano, iż w każdym ramieniu musiałyby się znaleźć 96 pacjentów, by uzyskać istotną statystycznie różnicę 10% pomiędzy grupami w ocenie osiągnięcia pierwszorzędownego punktu końcowego, zakładając 25% prawdopodobieństwo wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (SNN) lub 50% redukcji eGFR (dla 95% prawdopodobieństwa i 80% mocy statystycznej) [redacted] [redacted] [redacted]	Nie podano	Nie podano
Oceniane punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Progresja PChN: [redacted] [redacted] • potrzeba rozpoczęcia RRT; • czas „przeżycia” nerki;	Progresja PChN: • klirens kreatyniny; • stężenie kreatyniny w surowicy Zgony Zaburzenia metaboliczne: Zaburzenia metaboliczne;	Progresja PChN: • stężenie mocznika w surowicy Zgony Zaburzenia metaboliczne: • stężenie wapnia w surowicy;

**Badanie**

**NCT02031224 (II A)**

**Feiten 2005 (II A)**

**Malvy 1999 (II A)**

- eGFR (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej);
- stężenie kreatyniny w surowicy;
- stężenie mocznika w surowicy

Zęony

Zaburzenia metaboliczne:

- stężenie wodorowęglanów w surowicy;
- stężenie wapnia w surowicy;
- stężenie fosforu w surowicy;
- iloczyn stężen Ca x P
- fosfataza zasadowa;

Wskaźniki antropometryczne:

- wskaźnik masy ciała (BMI);
- grubość fatu skórno nad mięśniem trójgłowym ramienia (TSF);
- obwód środkowej części ramienia (MAMC);

Wskaźniki biochemiczne:

- stężenie albumin w surowicy;
- stężenie cholesterolu w surowicy;

Prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA)

Compliance:

- spżycie białka;
- podaż energii;

Utrata pacjentów z badania

Zdarzenia niepożądane:

Inne:

- proteinuria;
- skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi;
- limfocyty;

- stężenie wodorowęglanów w surowicy;
- stężenie wapnia w surowicy;
- stężenie fosforu w surowicy;

Wskaźniki antropometryczne:

- wskaźnik masy ciała (BMI);
- grubość fatu skórno nad mięśniem trójgłowym ramienia (TSF);
- obwód środkowej części ramienia (MAMC);
- masa tkanki tłuszczowej;
- beztłuszczowa masa ciała

Wskaźniki biochemiczne:

- stężenie albumin w surowicy;
- stężenie cholesterolu w surowicy;
- stężenie triglicerydów

Compliance:

- spżycie białka;
- podaż energii;

Inne:

- spżycie białka;
- podaż energii;
- PTH;
- PNA;
- Zawartość fosforu i wapnia w diecie;
- Stężenie glukozy w surowicy;
- Wydzielanie fosforu z moczem

- stężenie fosforu w surowicy;
- fosfataza zasadowa;

Wskaźniki antropometryczne:

- masa tkanki tłuszczowej;
- beztłuszczowa masa ciała

Wskaźniki biochemiczne:

- stężenie albumin w surowicy;
- stężenie cholesterolu w surowicy;
- stężenie triglicerydów
- stężenie RBP

Compliance:

- spżycie białka;
- pacjenci stosujący się do zalecanej diety

Utrata pacjentów z badania

Inne:

- TBPA;
- Stosunki walina-glicyna, tyrozyna-fenylalanina;
- Wydalanie mocznika;
- PTH;

Badanie	NCT02031224 (II A)	Feiten 2005 (II A)	Malvy 1999 (II A)
	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>		
<p><b>Utrata pacjentów z badania</b></p>	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>	<p>Nie podano</p>	<p>W grupie VLPD+KA: 6 pts odmówiło przyjmowania diety, 2 pts zmarło. W grupie LPD: 2 pts odmówiło stosowania się do diety, 2 pts zmarło</p>
<p><b>Analiza ITT</b></p>	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>	<p>Zachowana, z wyjątkiem oceny stężenia albuminy, wodorowęglanów, wapnia, fosforu, spożycia białka oraz masy tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała</p>	<p>Zachowana</p>
<p><b>Źródła finansowania</b></p>	<p>[redacted]</p> <p>National Kidney Foundation, Inc. (2007), Rumunia*</p>	<p>CAPEX; Oswaldo Ramos Foundation and Fresenius Kabi, Ltda.</p>	<p>Nie podano</p>
<p><b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b></p>	<p>[redacted]</p> <p>Mircescu 2007 [9]</p> <p>NCT02031224 na <a href="http://ClinicalTrials.gov">ClinicalTrials.gov</a></p>	<p>Feiten 2005 [10]</p>	<p>Malvy 1999 [11]</p>
<p><b>Komentarz</b></p>	<p>Wielkość próby pilotażowej Mircescu 2007 nie była wystarczająca by wykazać wpływ</p>	<p>-</p>	<p>-</p>

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białko w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

Badanie	NCT02031224 (II A)	Feiten 2005 (II A)	Malvy 1999 (II A)
zastosowanej interwencji na zmianę szybkości progresji niewydolności nerek			

RCT – próba kliniczna z randomizacją; AE – zdarzenia niepożądane; SNN – schyłkowa niewydolność nerek; eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; RRT – terapia nerkozastępcza; RBP – białko wiążące retinol; SGA – subiektywna globalna skala oceny stanu odżywienia;

^Badania uzyskały 2 na 5 punktów w skali Jadad, z uwagi na brak opisu randomizacji oraz brak zasłepienia próby;

^^Badanie uzyskało 1 na 5 punktów w skali Jadad, z uwagi na brak opisu randomizacji, brak zasłepienia i brak informacji na temat utraty pacjentów z badania;

\*Dotyczy finansowania próby pilotażowej Mircescu 2007

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Do prospektywnego badania NCT02031224

7 pacjentów z PChN z szacunkowym GFR <30 ml/min na rok, losowo przydzielono do dwóch grup terapeutycznych: (A) VLPD +KA - stosującej dietę ze znacznym ograniczeniem podaży białka do 0,3 g/kg/d uzupełnioną ketoanalogami (preparat Ketosteril®) oraz (B) LPD - stosującej dietę niskobiałkową (0,6 g/kg/d). Eksperyment trwał

Opublikowane dane dla fazy pilotażowej badania NCT02031224 (Mircescu 2007) dotyczyły 53 pacjentów z PChN oraz z GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (włączanych w okresie od 15 stycznia 2004 r. do 15 lutego 2005 r.) losowo przydzielonych do dwóch ramion badania: (a) przyjmujących dietę ze znacznym ograniczeniem podaży białka do 0,3 g/kg/d uzupełnioną ketoanalogami (preparat Ketosteril®) (n=27 pts) oraz (B) LPD - stosującej dietę niskobiałkową (0,6 g/kg/d) (n=26 pts). Okres trwania badania wynosił 60 tygodni, z czego 12 tygodni trwała faza wyjściowa przed randomizacją, a po randomizacji okres obserwacji wynosił 48 tygodni.

Do próby klinicznej Feiten 2005 włączono 24 pacjentów z PChN oraz klirensiem kreatyniny <25 ml/min, których losowo przydzielono do dwóch ramion (po 12 pts w każdym): (A) VLPD + KA - stosującej ketodietę ze znacznym ograniczeniem podaży białka do 0,3 g/kg/d uzupełnioną preparatem Ketosteril® oraz (B) LPD - stosującej dietę niskobiałkową (0,6 g/kg/d). Okres obserwacji w tej próbie wynosił 4 miesiące.

Do badania Malvy 1999 włączono pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), którzy w latach od 1 stycznia 1983 r. do 1 maja 1987 r. byli leczeni we francuskiej klinice na Oddziale Nefrologii, oraz u których współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (łącznie 50 osób). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do dwóch 25-osobowych grup: (A) VLPD+KA - stosującej dietę ze znacznym ograniczeniem podaży białka do 0,3 g/kg/d uzupełnioną ketoanalogami i hydroksyanalogami aminokwasów (preparat Ketosteril®) oraz (B) LPD - stosującej dietę niskobiałkową (0,65 g/kg/d). Minimalny czas follow-up wynosił 3 miesiące.

W niniejszej analizie do badania NCT02031224 w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w [redacted] wszystkie dane zaczerpnięte z pozostałych źródeł podano celem uzupełnienia danych z głównego najbardziej aktualnego źródła. W razie wykorzystania danych z publikacji Mircescu 2007 do badania NCT02031224 podano odnośniki do tego źródła.

## 2.2. Opis heterogeniczności metodologicznej

W celu osiągnięcia równowagi czynników zakłócających, metodologia włączonych do analizy badań (NCT02031224, Feiten 2005 oraz Malvy 1999) uwzględniała przydział pacjentów do poszczególnych grup na drodze randomizacji, kwalifikując pacjentów do grupy stosującej ketodietę – VLPD+KA (dieta ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,3 g/kg/d uzupełniana keto analogami (preparat Ketosteril®)) lub do grupy stosującej konwencjonalną dietę niskobiałkową (0,6 - 0,65 g/kg/d) - LPD. W żadnym z włączonych badań [redacted]. Jedynie w badaniu NCT02031224 podano, iż pacjentów losowo przydzielono do grup terapeutycznych w stosunku 1:1, choć na podstawie liczb pacjentów przydzielonych do grup w pozostałych badaniach widoczna jest ta sama zależność.

Autorzy badań nie podali informacji dotyczących utajnienia procesu randomizacji (allocation concealment). Należy mieć zatem na uwadze, iż badania z brakiem utajnienia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanych interwencji.

Jedynie w próbie klinicznej NCT02031224 autorzy przedstawili sposób kalkulacji próby. Aby uzyskać istotną statystycznie różnicę 10% pomiędzy grupami (z 95% prawdopodobieństwem i 80% mocą statystyczną) w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego, zakładając 25% prawdopodobieństwo osiągnięcia schyłkowej niewydolności nerek (SNN) lub 50% redukcji eGFR, oszacowano, iż w każdym ramieniu musiałyby się znaleźć 96 pacjentów. [redacted]

jeśli chodzi o wyniki z publikacji *Mircescu 2007* należy mieć na uwadze, iż wielkość próby nie była wystarczająca do wykazania wpływu interwencji na szybkość progresji nerek.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa badań *Feiten 2005* oraz *Malvy 1999* została przeprowadzona w oparciu o populację ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów, za wyjątkiem kilku punktów końcowych badania *Feiten 2005* (stężenie albuminy, wodorowęglanów, wapnia, fosforu, spożycia białka oraz masy tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała).

W analizowanych badaniach odnotowano różnice w okresach obserwacji. W badaniu *NCT02031224* wszystkie oceniane punkty końcowe były oceniane w okresie leczenia i obserwacji równym [redacted] a wyniki pilotażowej fazy ww. badania (*Mircescu 2007*) dotyczyły 48-tygodniowego (12 miesięcy) okresu obserwacji i leczenia. W próbie klinicznej *Malvy 1999* okres obserwacji wynosił co najmniej 3 miesiące do około 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy). Wyniki ww. badań zdecydowano się poddać metaanalizie. Natomiast punkty końcowe w badaniu *Feiten 2005* oceniano w krótkim okresie obserwacji równym 4 miesiące. Analitycy postanowili przedstawić wyniki tego badania oddzielnie, z uwagi na zbyt rozbieżny okres obserwacji, który dodatkowo w opinii eksperta medycznego jest za krótki i niewystarczający do oceny parametrów składu ciała.

W procesie oceny wiarygodności badań włączonym próbom klinicznym przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności przy użyciu skali Jadad. Badania *NCT02031224* oraz *Malvy 1999* włączone do analizy otrzymały po 2 punkty w skali Jadad na 5 możliwych, z powodu nie przedstawienia opisu randomizacji oraz braku zaślepienia próby. Badanie *Feiten 2005* zostało ocenione na 1 punkt w skali Jadad, gdyż dodatkowo nie przedstawiono w nim informacji na temat utraty pacjentów z badania. Autorzy analizy pragną jednak zwrócić uwagę na fakt, że z uwagi na nietypowe interwencje, stanowiące dietę niskobiałkową uzupełnianą bądź nie preparatem dietetycznym, zaślepienie pacjenta byłoby trudne do zrealizowania. Rozpatrując w kontekście nietypowej interwencji wiarygodność włączonych do analizy badań, maksymalna możliwa liczba punktów w skali Jadad powinna wynosić 3 punkty, w związku z czym *NCT02031224* i *Malvy 1999* stanowiłyby próby o średniej wiarygodności.

Podsumowując, można stwierdzić, iż nie zidentyfikowano heterogeniczności metodologicznej, która uniemożliwiłaby przeprowadzenie metaanalizy badań *NCT02031224* i *Malvy 1999*.

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

## 2.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z analizowanych prób klinicznych: *NCT02031224*, *Feiten 2005* i *Malvy 1999*.

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia z badań *NCT02031224*, *Feiten 2005*, *Malvy 1999*

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<i>NCT02031224</i> (II A)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z PChN w wieku &gt; 18 lat;</li> <li>Szacunkowy GFR &lt; 30 ml/min na rok (zmodyfikowana formuła MDRD4) – IV lub V stadium PChN;</li> <li>Stabilna czynność nerek w okresie co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania*;</li> <li>Proteinuria &lt;1 g/g kreatyniny w moczu;</li> <li>Dobry stan odżywienia (SGA A/B – prawidłowy stan odżywienia/podejrzanie niedożywienia lub niedożywienie średniego stopnia, albumina w surowicy <math>\geq 3,5</math> g/dl);</li> <li>Spodziewane dobre <i>compliance</i> względem przepisanej diety;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Słaba kontrola ciśnienia tętniczego (<math>\geq 145/85</math> mmHg);</li> <li>Współistniejące zaburzenia/choroby tj. cukrzyca, niewydolność serca, czynna choroba wątroby, choroby układu trawiennego z niedożywieniem, stan zapalny lub terapia przeciw-zapalna;</li> <li>komplikacje mocznicowe: zapalenie osierdzia, polineuropatia (zespół obwodowy);</li> <li>zaburzenia odżywiania: anoreksja, nudności</li> </ul>
<i>Feiten 2005</i> (II A)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z PChN leczeni w klinice na oddziale Nefrologii UNIFESP (Federal University of Sao Paulo) oraz Oswaldo Ramos Foundation;</li> <li>Pacjenci w wieku &gt; 18 lat;</li> <li>Klirens kreatyniny <math>\leq 25</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obecność chorób katabolicznych (cukrzyca, choroby autoimmunologiczne i nadciśnienie złośliwe).</li> </ul>
<i>Malvy 1999</i> (II A)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z PChN leczeni w klinice na oddziale Nefrologii CHU Bretonneau we Francji w latach od 1 stycznia 1983 r. do 1 maja 1987 r.;</li> <li>GFR &lt; 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (klirens kreatyniny &lt; 19 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);</li> <li>Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z cukrzycą, nowotworem, chorobami układowymi, uropatią zaporową oraz szybko postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek.</li> </ul>

PChN – przewlekła choroba nerek (ang. *Chronic Kidney Disease*); GFR – współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *Glomerular Filtration Rate*);

SGA – subiektywna globalna ocena stanu odżywienia (ang. *Subjective Global Assessment*);

\*stabilna czynność nerek zdefiniowana jako redukcja eGFR mniejsza niż 4 ml/min na rok;

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badań *NCT02031224*, *Feiten 2005* i *Malvy 1999* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań NCT02031224, Feiten 2005 i Maivy 1999

Parametr	NCT02031224 (IIA)		Feiten 2005 (IIA)		Maivy 1999 (IIA)	
	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD
Liczba pacjentów, N	27	26	12	12	25	25
Liczba mężczyzn, n (%)	17* (63)	15* (58)	7 (58,3*)	8 (66,7*)	14 (56,0*)	15 (60,0*)
Liczba kobiet, n (%)	10 (37)*	11 (42)*	5 (41,7*)	4 (33,3*)	11 (44,0*)	10 (40,0*)
Wiek w latach, średnia (SD)	55,0 (12,7)	53,6 (11,0)	49,7 (11,3)	43,9 (16,3)	53,8 (11,0)	56,0 (14,0)
Waga w kilogramach, średnia (SD)	bd	bd	bd	bd	60,3 (10,7)	61,7 (10,0)
BMI w kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD) [zakres]	23,5 (3,4)	22,9 (4,7)	24,7 (2,9)	25,5 (4,8)	bd	bd
GFR w ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , średnia (SD)	17,9 (4,8)**	16,1 (4,8)**	bd	bd	14,8 (4,4)***	13,9 (3,8)***
Klirens kreatyniny w ml/min, średnia (SD)	bd	bd	16,7 (5,3)	17,8 (2,9)	bd	bd
Stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl, średnia (SD)	4,1 (1,3)	3,9 (1,4)	4,6 (1,6)	4,9 (1,8)	bd	bd
Stężenie azotu mocznikowego w surowicy w mg/dl, średnia (SD)	bd	bd	61,4 (12,8)	61,7 (23,8)	bd	bd
Poziom białka w moczu (proteinuria) w g/24h, średnia (SD)	0,56 (0,19)	0,67 (0,21)	1,25 (1,5)	0,66 (0,5)	bd	bd
skurczowe	125,2 (27,1)	125,3 (24,5)	bd	bd	155,4 (27,0)	158,3 (26,8)



Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białko w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Parametr	NCT02031224 (II A)				Feiten 2005 (IIA)				Malvy 1999 (IIA)					
	Mircescu 2007		LPD		VLPD+KA		LPD		VLPD+KA		LPD		VLPD+KA	
Ciężenie krwi w mm Hg, średnia (SD)	74,6 (15,7)	70,8 (14,0)	74,6 (15,7)	70,8 (14,0)	bd	bd	bd	bd	89,9 (14,0)	88,1 (17,5)	89,9 (14,0)	88,1 (17,5)	89,9 (14,0)	88,1 (17,5)
kłębuszkowe zapalenie nerek	16* (59)#	15* (57)#	16* (59)#	15* (57)#	0	0	3	3	4	4	4	4	4	7
nefropatia nadcisnieniowa	bd	bd	bd	bd	7	7	3	3	5	5	5	5	5	5
śródmiaższowe zapalenie nerek	7* (27)	7* (28)	7* (27)	7* (28)	1	1	2	2	6	6	6	6	6	3
choroby naczyniowe	1* (5)	2* (6)	1* (5)	2* (6)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
wielotorbielowatość nerek	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	6	6	6	6	6	9
uropatia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1	1	1	1	1	1
Zespół Alporta	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1	1	1	1	1	0
Choroby dziedziczne, wrodzone	2* (6)	2* (7)	2* (6)	2* (7)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
inne	1* (3)	1* (2)	1* (3)	1* (2)	1	1	1	1	2	2	2	2	2	0
nieokreślone	bd	bd	bd	bd	3	3	3	3	bd	bd	bd	bd	bd	bd

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\*Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, ang. estimated glomerular filtration rate) na podstawie wzoru MDRD;

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białko w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

\*\*\*Obliczono na podstawie wzoru Cockrofta;

bd- brak danych;

#Dotyczy pierwotnych nefropatii kłębuszkowych;

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

## 2.4. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach NCT02031224, Feiten 2005 oraz Malvy 1999 włączonych do analizy.

Tabela 4. Charakterystyka interwencji (NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Czas interwencji
NCT02031224 (II A)	VLPD+KA	Dieta ze znacznym ograniczeniem podaży białka (do 0,3 g/kg/d) uzupełniana keto- i hydroksyanalogami aminokwasów (Ketosteril®) w dawce 1 tabletka/5 kg/d	██████████
	LPD	Dieta niskobiałkowa (0,6 g/kg/d spożycia białka)	
Feiten 2005 (IIA)	VLPD+KA	Dieta pochodzenia roślinnego ze znacznym ograniczeniem podaży białka (do 0,3 g/kg/d) uzupełniana keto- i hydroksyanalogami aminokwasów (Ketosteril®) w dawce 1 tabletka/5 kg/d*	4 miesiące
	LPD	Dieta niskobiałkowa (0,6 g/kg/d spożycia białka)	
Malvy 1999 (IIA)	VLPD+KA	Dieta roślinna ze znacznym ograniczeniem podaży białka (do 0,3 g/kg/d) uzupełniana keto- i hydroksyanalogami aminokwasów (Ketosteril®) w dawce $0,17 \pm 0,03$ g/kg/d	co najmniej 3 miesiące**
	LPD	Dieta niskobiałkowa (0,65 g/kg/d spożycia białka)	

\*Ketosteril podawany w 3 dawkach stosowanych podczas posiłku; zawartość keto i hydroksyanalogów aminokwasów w 1 tabletki = 0,63 g;  
 \*\*Dane odczytane z krzywej przeżywalności Kaplana-Meiera sugerują, iż maksymalny okres obserwacji pacjentów wynosił nieco ponad 35 miesięcy

W dwóch próbach klinicznych (NCT02031224 oraz Feiten 2005) dawkowanie preparatu Ketosteril® było takie same (1 tabletka/5 kg masy ciała/dobę, co w przeliczeniu na zawartość tabletki wynosi ok. 0,13 g/kg/d). Natomiast w eksperymencie Malvy 1999 oceniany ketoanalog podawano w dawce od 0,14 do 0,2 g/kg/d (co w przeliczeniu na tabletki wynosi 1 tabletka/3,2 - 4,5 kg/d).

W eksperymencie NCT02031224 ██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

██████████ Dodatkowo w Mircescu 2007 zamieszczono informacje, iż pacjenci, u których stężenie żelaza w surowicy było <200 ng/ml, otrzymywali dożylnie 100 mg/tyd. sacharozy żelaza (Venofer). U pacjentów

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

ze stężeniem żelaza w surowicy na poziomie 200-400 ng/ml, otrzymywali sacharozę żelaza w dawce 100 mg co drugi tydzień, natomiast raz na miesiąc w przypadku gdy stężenie żelaza wahało się w granicach 400-500 ng/ml. W przypadku przekroczenia stężenia żelaza w surowicy powyżej 500 ng/ml terapia żelazem była zatrzymana. W badaniu nie stosowano suplementacji doustnej żelaza. W pilotażowej fazie badania 87% vs 83% pts odpowiednio w grupach VLPD+KA vs LPD przyjmowało leczenie przeciwnadciśnieniowe, a 64% i 68% odpowiednio w tych grupach otrzymywało ACEIs i/lub ARBs. Liczba leków przeciwnadciśnieniowych w przeliczeniu na 1 pacjenta na wejściu wynosiła  $2,2 \pm 1,3$  w grupie VLPD+KA oraz  $2,1 \pm 1,2$  w grupie LPD.

W badaniu *Feiten 2005* pacjenci stosowali dietę z ograniczeniem podaży białka do 0,6 g/kg wagi ciała/dobę przez okres co najmniej 1 miesiąca przed randomizacją. Przepisana pacjentom obu grup podaż energii wynosiła 30-35 kcal/kg idealnej masy ciała/d. Dodatkowo wszystkim pacjentom podawano suplementy witaminy B i w razie potrzeby przepisywano żelazo (podczas badania 11 pts wymagało suplementacji: 7 pts w grupie VLPD+KA oraz 4 pts w grupie LPD) oraz związki wiążące fosforany (podczas badania 4 pts wymagało zastosowania węgla wapnia: 1 pt w grupie VLPD+KA oraz 3 pts w grupie LPD). Łącznie 23 pts (96%) stosowało furosemid jako diuretyk. Natomiast 22 pacjentom (92%) przepisano leczenie przeciwnadciśnieniowe. ACEI przepisano 4 pts z grupy VLPD+KA oraz 5 pts z grupy LPD.

W próbie klinicznej *Malvy 1999* wszyscy pacjenci otrzymywali codziennie suplement witaminy D3 (25-50 µg), kwasu nikotynowego (25 mg), witaminy C (70 mg), kwasu foliowego (130 µg) i tiaminy (5 mg), ryboflawinę (5 mg), witaminy B6 (1,5 mg) oraz B12 (3 µg). W zależności od poziomów wapnia i fosforanów w osoczu, pacjentom podawano wapń (1-4 g/d) oraz wodorotlenek glinu. Autorzy badania założyli, iż zastosowane leczenie było przerwane w przypadku, gdy GFR oszacowano na poziomie 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zgodnie z formułą: (klirens kreatyniny + klirens mocznika)/2 lub w przypadku stwierdzenia przez dwóch nefrologów nietolerancji węglowodanów w mocznicy wymagającej przeprowadzenia dializy.

## 2.5. Opis heterogeniczności klinicznej

Porównując analizowane badania pod względem populacji pacjentów włączonych do trzech analizowanych prób klinicznych należy zwrócić uwagę przede wszystkim na stopień zaawansowania przewlekłej choroby nerek (PChN). Choć wszyscy pacjenci włączeni do analizowanych eksperymentów byli w stadium IV lub V PChN, należy zwrócić uwagę na współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) lub klirens kreatyniny oszacowany u tych pacjentów na wejściu, które stanowią parametry oceny zaawansowania choroby. Do próby klinicznej *Malvy 1999* włączano pacjentów z najniższym GFR <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, co odpowiada za większy stopień zaawansowania PChN u tych pacjentów. W badaniu *Feiten 2005* jednym z kryteriów włączenia pacjentów do badania był klirens kreatyniny <25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dodatkowo autorzy przedstawiają, że 75% pacjentów włączonych do tego badania znajdowało się w 4 stadium PChN. Natomiast w badaniu *NCT02031224* włączani pacjenci mieli GFR <30 ml/min na rok. Stadium zaawansowania choroby rzutuje przede wszystkim na czas trwania choroby, czas od rozpoczęcia leczenia do wprowadzenia terapii nerkozastępczej, zgony oraz utratę pacjentów z badania.

Analizowane publikacje różnią się między sobą pod względem liczby pacjentów uczestniczących w badaniach. Próbę *NCT02031224* przeprowadzono na stosunkowo dużej populacji [REDACTED] w przeciwieństwie do pozostałych badań (*Feiten 2005* oraz *Malvy 1999*), gdzie w jednej grupie znajduje się mniej niż 30 pacjentów.

Nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy badaniami w charakterystyce wyjściowej pacjentów. Badania są zgodne pod względem cech demograficznych włączonych pacjentów. Odsetek mężczyzn we wszystkich badaniach był większy niż kobiet i wynosił od 56% do prawie 67%, średni wiek wynosił [REDACTED] w badaniach *NCT02031224* i *Malvy 1999* natomiast około 47 lat w badaniu *Feiten 2005*.

We wszystkich badaniach zastosowano podobny schemat dawkowania ketoanalogu. W dwóch próbach klinicznych (*NCT02031224* oraz *Feiten 2005*) dawkowanie preparatu Ketosteril® było takie same (1 tabletki/5 kg

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

masy ciała/dobę, co w przeliczeniu na zawartość tabletki wynosi ok. 0,13 g/kg/d). W eksperymencie *Malvy 1999* oceniany ketoanalog podawano w dawce od 0,14 do 0,2 g/kg/d (co w przeliczeniu na tabletki wynosi 1 tabletki/3,2 - 4,5 kg/d). Oba zastosowane dawkowania są zgodne z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Nieznaczne różnice wystąpiły w przepisanej diecie niskobiałkowej w badaniu *Malvy 1999* (0,65 g/kg/d w porównaniu z 0,6 g/kg/d w pozostałych badaniach). Najwięcej pacjentów (92%) stosowało leczenie przeciwnadciśnieniowe w badaniu *Feiten 2005*.

## 2.6. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Z uwagi na fakt, iż niektóre z punktów końcowych są parametrami skuteczności, ale odzwierciedlają również bezpieczeństwo analizowanej terapii [REDACTED] podjęto decyzję, by przedstawić ich ocenę w jednym podrozdziale. W pierwszej kolejności przedstawiono [REDACTED] Następnie oceniano drugorzędowe punkty końcowe.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa opiera się na pierwszorzędowych punktach końcowych dotyczących: (A) progresji przewlekłej choroby nerek (PChN): [REDACTED]

[REDACTED], potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT – ang. *Renal Replacement Therapy*), czas „przeżycia” nerki, szacunkowy GFR (eGFR)/klirens kreatyniny, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy oraz (B) wystąpienia zgonów. Dodatkowo w analizie skuteczności i bezpieczeństwa analizowano drugorzędowe punkty końcowe dotyczące: (a) zaburzeń metabolicznych: stężenie wodorowęglanów w surowicy, stężenie wapnia w surowicy, stężenie fosforu w surowicy, iloczyn Ca x P, fosfataza zasadowa, (b) wskaźników antropometrycznych: BMI, masa ciała, TSF (grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia), MAMC (obwód środkowej części ramienia), masa tkanki tłuszczowej, beztłuszczowa masa ciała, (c) wskaźników biochemicznych: stężenie albumin w surowicy, stężenie transferyny w surowicy, stężenie cholesterolu w surowicy, stężenie triglicerydów, stężenie RBP (białka wiążącego retinol), (d) prawidłowego stanu odżywienia (A wg SGA), (e) *compliance* – oceny stopnia dyscypliny terapeutycznej: pacjenci stosujący się do zalecanej diety, spożycie białka i podaż energii, (f) utraty pacjentów z badania oraz (g) działań niepożądanych.

Powyższe punkty końcowe zostały przedstawione dla okresów obserwacji i leczenia:

TO (wejściowe wartości – rozpoczęcie badania), jeśli takie dane były dostępne w badaniu oraz

Tk (zakończenie badania), który wynosił od 4 miesięcy (*Feiten 2005*), poprzez 48 tygodni (12 miesięcy, *Mircescu 2007*) [REDACTED], do około 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy, *Malvy 1999*).

Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe [REDACTED] oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby, obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii oraz są istotne klinicznie z punktu widzenia pacjenta.

Metaanalizę wyników badań *NCT02031224* ([REDACTED] lub w przypadku braku danych *Mircescu 2007*) oraz *Malvy 1999* przeprowadzono dla danego wspólnego punktu końcowego ocenianego w podobnym okresie obserwacji tj. średni okres [REDACTED] (ewentualnie 12 – 18 miesięcy w przypadku uwzględnienia w metaanalizie wyników *Mircescu 2007*). Natomiast wyniki badania *Feiten 2005* przedstawiono oddzielnie z uwagi na znacznie odbiegający okres obserwacji, który był równy 4 miesiące i w opinii eksperta nie był wystarczający, aby wyniki dotyczące składu ciała mogły być odniesione na populację generalną, co stanowi ograniczenie tej próby.

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

W tabeli poniżej przedstawiono definicje punktów końcowych zamieszczone w badaniach *NCT02031224, Feiten 2005 i Malvy 1999*.

Tabela 5. Charakterystyka punktów końcowych analizowanych w niniejszym raporcie (NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999)

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Potrzeba rozpoczęcia RRT</b>	NCT02031224 (IIA)	Liczba i odsetek pacjentów, którzy wymagali rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT) dla ok. 12 miesięcznego i [redacted] okresu obserwacji	n (%), OR (95% CI)
<b>Czas „przeżycia” nerki</b>	NCT02031224 (IIA) (Mircescu 2007)	Średni czas od rozpoczęcia terapii do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (przerwania leczenia) w tygodniach dla 48 tyg. (ok. 12 m-cy) obserwacji	Średnia
<b>eGFR/</b>	NCT02031224 (IIA)	Średnia (mediana) szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) na podstawie wzoru MDRD4 w ml/min/1,73m2 na wejściu i w 12 i [redacted] miesiącu. leczenia	średnia zmiana [redacted] (95% CI), SD; różnica średnich zmian [redacted] (95% CI)
<b>klirens kreatyniny</b>	Feiten 2005 (IIA)	Średni klirens kreatyniny w ml/min/1,73 m2 na wejściu i w 4 miesiącu leczenia zmierzony z 24-h zbiórki moczu	średnia zmiana (95% CI), SD; różnica średnich zmian (95% CI)
<b>Stężenie kreatyniny w surowicy</b>	NCT02031224 (IIA) (Mircescu 2007) Feiten 2005 (IIA)	Średnie stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl na wejściu i w 48 tygodniu leczenia Średnie stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl na wejściu i w 4 miesiącu leczenia	średnia zmiana (95% CI), SD; różnica średnich zmian (95% CI)
<b>Stężenie mocznika w surowicy</b>	NCT02031224 (IIA) (Mircescu 2007) Malvy 1999 (IIA) Feiten 2005 (IIA)	Średnie [redacted] stężenie mocznika w surowicy w mg/dl na wejściu i w 12 [redacted] miesiącu leczenia Średnie stężenie mocznika w surowicy w mg/dl na wejściu i na końcu badania Obliczone na podstawie stężenia azotu mocznikowego w surowicy podanego w mg/dl na wejściu i po 4 miesiącach leczenia	średnia zmiana [redacted] (95% CI), SD; WMD (95% CI); [redacted]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Zgony	NCT02031224 (IIA)	Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon podczas obserwacji i leczenia	n (%), OR (95% CI)
	Malvy 1999 (IIA)	Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon w okresie od 3 do ok. 37 m-ca follow-up	
Stężenie wodorowęglanów w surowicy	NCT02031224 (IIA)	Średnie stężenie wodorowęglanów w surowicy w mEq/l (mmol/l) na wejściu i w 12 m-cu leczenia	średnia zmiana (95% CI), SD; różnica średnich zmian (95% CI)
	Feiten 2005 (IIA)	Średnie stężenie wodorowęglanów w surowicy w mmol/l na wejściu i w 4 miesiącu leczenia	
	NCT02031224 (IIA)	Średnie stężenie wapnia w surowicy w mEq/l na wejściu i w 12 m-cu leczenia	średnia zmiana (95% CI), SD
	Feiten 2005 (IIA)	Średnie stężenie jonów wapnia w mmol/l na wejściu i po 4 miesiącach leczenia	WMD (95% CI); różnica średnich zmian (95% CI)
Stężenie wapnia w surowicy	Malvy 1999 (IIA)	Średnie stężenie wapnia w surowicy w mg/dl na wejściu i na końcu badania (śr. 18 m-cy)	średnia zmiana (95% CI), SD
	NCT02031224 (IIA)	Średnie stężenie fosforanów w surowicy w mg/dl na wejściu i w 12 m-cu leczenia	średnia zmiana (95% CI), SD
	Feiten 2005 (IIA)	Średnie stężenie fosforu w surowicy w mg/dl na wejściu i po 4 miesiącach leczenia	WMD (95% CI); różnica średnich zmian (95% CI)
Stężenie fosforu w surowicy	Malvy 1999 (IIA)	Średnie stężenie fosforu w surowicy w mg/dl na wejściu i na końcu badania (śr. 18 m-cy)	średnia zmiana (95% CI), SD
	NCT02031224 (IIA)	Średnie stężenie fosforu w surowicy w mg/dl na wejściu i w 12 m-cu leczenia	średnia zmiana (95% CI), SD
	Feiten 2005 (IIA)	Średnie stężenie fosforu w surowicy w mg/dl na wejściu i po 4 miesiącach leczenia	WMD (95% CI); różnica średnich zmian (95% CI)
Iloczyn stężeń Ca x P	NCT02031224 (IIA) (Mircescu 2007)	Średni iloczyn stężeń Ca x P w mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> na wejściu i w 48 tyg. leczenia	średnia zmiana (95% CI), SD; różnica średnich zmian (95% CI)
Fosfataza zasadowa	NCT02031224 (IIA) (Mircescu 2007)	Średnia aktywność fosfatazy zasadowej w j/l na wejściu i po 48 tygodniu leczenia	

Zaburzenia metaboliczne



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
	<i>Malvy 1999 (IIA)</i>	Średnia aktywność fosfatazy zasadowej w $\mu\text{l}$ w okresie do około 37 miesięcy	średnia zmiana (95% CI) SD; różnica średnich zmian (końcowych) (95% CI)
Wskaźnik masy ciała (BMI)	<i>NCT02031224 (IIA)</i>	Średni [redacted] wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> ) w $\text{kg}/\text{m}^2$ na wejściu i w 12 i [redacted] m-cu leczenia	średnia zmiana (95% CI), SD; różnica średnich zmian [redacted] (95% CI)
	<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	Średni wskaźnik masy ciała w $\text{kg}/\text{m}^2$ na wejściu i w 4 miesiącu leczenia obliczony poprzez iloraz masy ciała przez wzrost do potęgi drugiej	[redacted] (95% CI)
Masa ciała	<i>Malvy 1999 (IIA)</i>	Średnia masa ciała w $\text{kg}$ na wejściu (T0) i na końcu badania (Tk) (śr. 18 m-cy)	średnia zmiana (95% CI), SD; różnica średnich zmian (95% CI)
Grubość tłuszczu skórno nad mięśniami trójgłowym ramienia (TSF)	<i>NCT02031224 (IIA)</i>	Średnia [redacted] grubość tłuszczu skórno nad tricepsem w $\text{cm}$ na wejściu i po 12 i [redacted] m-ch leczenia	średnia zmiana (95% CI), SD; różnica średnich zmian [redacted] (95% CI)
	<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	Średnie TSF - mierzona z dokładnością do milimetra przy użyciu suwmiarki Lange (Cambridge Instrument, USA) i uśredniona z trzech pomiarów niedominującej strony ciała, średnią procentową wartość na wejściu i po 4 miesiącach leczenia otrzymano przy użyciu tablic rozkładów procentowych NHANES ( <i>Frisancho 1981</i> )	[redacted] (95% CI)
Obwód środkowej części ramienia (MAMC)	<i>NCT02031224 (IIA)</i>	Średni [redacted] obwód środkowej części ramienia w $\text{cm}$ na początku i po 12 i [redacted] m-ch leczenia	średnia zmiana (95% CI), SD; różnica średnich zmian [redacted] (95% CI)
	<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	Średni MAMC obliczony z pomiarów obwodu ramienia oraz grubości tłuszczu tricepsu niedominującej strony ciała, średnia procentowa wartość na wejściu i po 4 miesiącach leczenia otrzymano przy użyciu tablic rozkładów procentowych NHANES ( <i>Frisancho 1981</i> )	[redacted] (95% CI)
Masa tkanki tłuszczowej	<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	Średnia procentowa zawartość tkanki tłuszczowej otrzymana dzięki analizie impedancji bioelektrycznej (BIA) przy użyciu techniki z jedną częstotliwością w systemie tetrapolarnym (800 A, 50 kHz, BIA 101 Quantum, USA). Oszacowanie przy użyciu oprogramowania Fluids&Nutrition (v.3) w 4 tygodniowym okresie obserwacji	średnia zmiana (95% CI), SD; różnica średnich zmian (95% CI)

Wskaźniki antropometryczne

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Beztłuszczowa masa ciała	Malvy 1999 (IIA)	Średnia masa tkanki tłuszczowej w kg na wejściu i na końcu badania (śr. 18 m-cy)	
	Feiten 2005 (IIA)	Średnia beztłuszczowa masa ciała podana w kg na wejściu i na końcu badania (4 m-ce i śr. 18 m-cy)	średnia zmiana (95% CI), SD; różnica średnich zmian (95% CI)
	Malvy 1999 (IIA)		
Stężenie albumin w surowicy	NCT02031224 (IIA)	Średnie [redacted] stężenie albumin w surowicy w g/dl na wejściu i po 12 i [redacted] m-ch leczenia	średnia zmiana (95% CI), SD
	Feiten 2005 (IIA)	Średnie stężenie albumin w surowicy w g/dl na wejściu i po 4 miesiącach leczenia (zieleń bromokrezolowa)	WMD (95% CI); różnica średnich zmian [redacted] (95% CI)
	Malvy 1999 (IIA)	Średnie stężenie albumin w surowicy w g/l na wejściu i na końcu badania (śr. 18 m-cy)	
Stężenie cholesterolu w surowicy	NCT02031224 (IIA)	Średnie [redacted] stężenie całkowitego cholesterolu w surowicy w mg/dl na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania (4 m-ce, 12 i [redacted] m-cy)	średnia zmiana (95% CI), SD
	Feiten 2005 (IIA)		WMD (95% CI); różnica średnich zmian [redacted] (95% CI)
	Malvy 1999 (IIA)	Średnie stężenie cholesterolu w surowicy w mmol/l w T0 i Tk badania	
Stężenie triglicerydów	Feiten 2005 (IIA)	Średnie stężenie triglicerydów w surowicy w mg/dl na wejściu i po 4 miesiącach leczenia	
	Malvy 1999 (IIA)	Średnie stężenie triglicerydów w surowicy w g/l w T0 i Tk badania (śr. 18 m-cy)	Średnia zmiana (95% CI), SD; różnica średnich zmian (95% CI)
	Malvy 1999 (IIA)	Średnie stężenie białka wiążącego retinol w g/l w T0 i Tk badania (śr. 18 m-cy)	
Prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA)	NCT02031224 (IIA)	Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano prawidłowy stan odżywienia (A wg subiektywnej globalnej skali oceny, SGA) dla 12 i [redacted]-miesięcznego okresu obserwacji	n (%), OR (95% CI)

Wskaźniki biochemiczne

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Pacjenci stosujący się do zalecanej diety	NCT02031224 (II A)	Liczby i odsetki pacjentów, którzy przestrzegali dyscypliny terapeutycznej, stosowanie się do przepisanej diety w okresie [ ] i śr. 18 m-cy obserwacji i leczenia	n (%), OR (95% CI)
	Malvy 1999 (IIA)		
Spożycie białka	NCT02031224 (IIA)	Średnie [ ] spożycie białka w g/kg/d na wejściu i po 12 i [ ] m-ch leczenia oszacowane z wydalania azotu mocznikowego na podstawie wzoru Mitch-Maroni'ego	średnia zmiana (95% CI), SD różnica średnich zmian (95% CI)
	Feiten 2005 (IIA)	Średnie spożycie białka w g/kg/d na wejściu i po 4 miesiącach leczenia oszacowano z nPNA wyznaczonego na podstawie wzoru Sargent i Gotch (1979) z 24-h zbiórek moczu	
	Malvy 1999 (IIA)	Średnie spożycie białka w g/d na wejściu i na końcu badania (śr. 18 m-cy) oszacowane z azotu mocznikowego (UNA) na podstawie wzoru Maroni'ego	
Podaż energii	NCT02031224 (IIA)	Średnia [ ] podaż energii w kcal/kg/d na wejściu i po 12 i 15 m-ch leczenia oszacowana na podstawie 3-dniowego dziennika dietetycznego	średnia zmiana (95% CI), SD różnica średnich zmian (95% CI)
	Feiten 2005 (IIA)	Średnia podaż energii w kcal/kg/d na wejściu i po 4 miesiącach leczenia oszacowana na podstawie 3-dniowego dziennika dietetycznego przy użyciu oprogramowania (UNIFESP) oraz tablic USA Department of Agriculture (1963)	
Utrata pacjentów z badania	NCT02031224 (IIA)	Liczby i odsetki pacjentów, którzy zostali utraceni z okresu obserwacji (12 i [ ] m-cy oraz śr. 18 m-cy)	n (%), OR (95% CI)
	Malvy 1999 (IIA)		
Działania niepożądane	NCT02031224 (IIA)	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane	n (%)

SD – odchylenie standardowe; WMD – różnica średnich zmian; SNN – schyłkowa niewydolność nerek; eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; RRT – terapia nerkozastępcza; RBP – białko wiążące retinol; SGA – subiektywna globalna skala oceny stanu odżywienia; NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey; nPNA – znormalizowany wskaźnik szybkości generacji mocznika w przeliczeniu na białko w diecie (ang. normalized protein equivalent of nitrogen appearance)

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

### 2.6.1. Progresja PChN

Ocena progresji przewlekłej choroby nerek była oparta o takie punkty końcowe jak: [REDACTED]

[REDACTED] potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT – ang. *Renal Replacement Therapy*), „przeżycie” nerki, szacunkowy GFR (eGFR)/klirens kreatyniny, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy. Analizę punktów końcowych parametrów ciągłych (poza czasem do wystąpienia SNN) przeprowadzono poprzez obliczenie średnich zmian z wartości średnich danych parametrów dla okresów na początku (T0) i na końcu badania (Tk), a następnie poprzez obliczenie różnicy średnich zmian pomiędzy ocenianymi ramionami terapeutycznymi. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

[Redacted text block]

### 2.6.1.2. Potrzeba rozpoczęcia RRT

W badaniu NCT02031224 zamieszczono dane odnośnie potrzeby rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT) u badanych pacjentów podczas trwania eksperymentu dla okresu obserwacji równego 48 tygodni (Mircescu 2007) oraz [Redacted text].

Tabela 8. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej dla okresu obserwacji równego [Redacted] miesięcy; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)	GRADE
NCT02031224 (II A)^	VLPD+KA	48 tyg. (ok. 12 m-cy)	27	1 (4)	0,10 (0,002; 0,96)	wysoka
	LPD		26	7 (27)		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
^Dane na podstawie publikacji Mircescu 2007 [9];  
[Redacted text]

Odsetki pacjentów, którzy wymagali rozpoczęcia terapii nerkozastępczej były znacząco większe w grupie stosującej konwencjonalną dietę LDP (27 - [Redacted]) w porównaniu do grupy stosującej ketodieta (4 - [Redacted]) w 12 i [Redacted]-miesięcznym okresie obserwacji. Obliczone ilorazy szans wystąpienia analizowanego punktu końcowego podczas 12 i [Redacted] miesięcy leczenia wynoszą odpowiednio: 0,10 (95% CI: 0,002; 0,96) i [Redacted]. [Redacted] wykazują znamienność statystyczną na korzyść VLPD+KA. A zatem szansa wystąpienia potrzeby rozpoczęcia RRT w grupie eksperymentalnej (ketodieta) stanowi odpowiednio 10% i [Redacted] tej szansy w grupie kontrolnej (LPD) dla 12 i [Redacted] miesięcy leczenia.

Dla tego punktu końcowego ocenianego w dłuższym okresie obserwacji obliczono dodatkowe parametry EBM: ryzyko względne (RR) oraz parametr NNT (number needed to treat).

[Redacted text block]

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)


W badaniu *Malvy 1999* na podstawie przeprowadzonej analizy krzywej Kaplana-Meiera względem pacjentów, którzy wymagali wprowadzenia dializy (GFR na poziomie 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oszacowany ze stosunku (klirens kreatyniny+klirens mocznika)/2), autorzy wykazali brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy dwoma analizowanymi ramionami terapeutycznymi w ocenie „przeżycia nerki”, co jest związane bezpośrednio z wprowadzeniem terapii nerkozastępczej u pacjentów.

### 2.6.1.3. Czas „przeżycia” nerki

Czas „przeżycia” nerki w badaniu *NCT02031224* został podany na podstawie wyników *Mircescu 2007*, gdzie zdefiniowano go jako czas od rozpoczęcia leczenia do wprowadzenia terapii nerkozastępczej (RRT) u pacjentów, którzy wymagali leczenia nerkozastępczego w okresie 48 tygodni trwania leczenia (12 miesięcy).

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 10. Czas „przeżycia” nerki dla okresu obserwacji równego 48 tyg.; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie *Mircescu 2007*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średni czas do rozpoczęcia RRT w tygodniach	GRADE
<b>NCT02031224*</b> <b>(IIA)</b>	VLPD+KA	48 tygodni	1	21	Średnia#^
	LPD		7	26,8	

\*Dane zaczerpnięte z publikacji *Mircescu 2007* [9];

#Z uwagi na niekompletne dane nie przeprowadzono metaanalizy wyników

^Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

Jeden pacjent, który przypisany był do grupy VLPD+KA w momencie randomizacji miał eGFR=9,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i rozpoczął hemodializę po 21 tygodniach leczenia, natomiast 7 pacjentów z grupy LPD z średnim eGFR = 11,2±0,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wymagali wprowadzenia RRT po średnim czasie obserwacji równym 26,8 tygodni. W badaniu nie podano poziomu istotności, ani przedziału istotności statystycznej wyniku, w związku z czym nie przeprowadzono dalszych obliczeń statystycznych dla tego punktu końcowego.

### 2.6.1.4. Szacunkowy GFR (eGFR)/klirens kreatyniny (C<sub>cr</sub>)

Ocenianym w badaniu *NCT02031224* punktem końcowym w okresie obserwacji równym 12 i [ ] miesięcy (Tk) był szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR). Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej otrzymano ze wzoru MDRD4. [ ]


Natomiast dla 12-miesięcznego okresu obserwacji (dane z *Mircescu 2007*) wyniki

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

przedstawiono jako średnie eGFR , na podstawie których obliczono średnie zmiany względem baseline oraz różnice średnich zmian pomiędzy grupami.

W badaniu *Feiten 2005* zamiast obliczonego eGFR autorzy oceniają jedynie klirens kreatyniny ( $C_{Cr}$ ) w okresie obserwacji równym 4 miesiące. Zgodnie z opinią eksperta medycznego klirens kreatyniny jest przybliżeniem GFR, jednak z uwagi na trudność pomiarów (24-h zbiórki moczu) wyniki w postaci klirensu kreatyniny są mniej precyzyjne. Po obliczeniu średnich zmian analizowanego punktu końcowego względem *baseline* (T0), obliczono różnicę średnich zmian eGFR pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie szacunkowego GFR ocenionego w badaniu *NCT02031224*.

[Redacted Table Content]

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie eGFR i klirensu kreatyniny ocenianych odpowiednio w badaniu NCT02031224 (na podstawie Mircescu 2007) i Feiten 2005.

Tabela 13. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz z różnicami średnich zmian eGFR i C<sub>Cr</sub> dla okresu obserwacji równego odpowiednio 12 i 4 miesiące. (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224, Feiten 2005)

Badanie	I	N	Średnie eGFR/C <sub>Cr</sub> (SD) [ml/min]		Średnia zmiana eGFR/C <sub>Cr</sub> dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian (95% CI)
			dla T0	dla Tk		
<b>NCT02031224</b> (IIA) <sup>^</sup>	VLPD+KA	26	18,3 (4,6)	15,4 (5,0)	-2,9 (-5,51; -0,29) [6,46]*	1,6 (-2,16; 5,36)
	LPD	19	17,9 (4,3)	13,4 (5,1)	-4,5 (-7,50; -1,50) [6,22]*	
<b>Feiten 2005</b> (IIA)*	VLPD+KA	12	16,7 (5,3)	15,8 (6,4)	-0,90 (-5,60; 3,80) [7,40]	0,80 (-3,99; 5,59)
	LPD	12	17,8 (2,9)	16,1 (3,6)	-1,70 (-4,32; 0,92) [4,12]	

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z Mircescu 2007 [9] dotyczą eGFR;

\*Dane dotyczą C<sub>Cr</sub>

Obliczona na podstawie wyników Mircescu 2007 (badanie NCT02031224) różnica średnich zmian eGFR pomiędzy ocenianymi ramionami terapeutycznymi wynosi 1,6 (95% CI: -2,16; 5,36) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Obliczona na podstawie wyników analizowanego badania różnica średnich zmian klirensu kreatyniny pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD dla 4-miesięcznego okresu obserwacji wynosi 0,8 (95% CI: -3,99; 5,59). Wynik ten nie jest istotny statystycznie.

#### 2.6.1.5. Stężenie kreatyniny w surowicy (S<sub>Cr</sub>)

W próbach klinicznych NCT02031224 (Mircescu 2007) i Feiten 2005 oceniano średnie stężenie kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z PChN w stadium IV i V w dwóch okresach obserwacji i leczenia (Tk) równych: 4 miesiące (Feiten 2005) oraz 48 tygodni (Mircescu 2007). Wyniki analizowano przez obliczenie średnich zmian S<sub>Cr</sub> względem baseline (T0) dla analizowanego okresu obserwacji (Tk), a następnie wykonano metaanalizę wyników dwóch badań otrzymując różnicę średnich zmian (WMD) dla ocenianego punktu końcowego pomiędzy grupami VLPD+KA, a LPD.

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie analizowanego punktu końcowego.



Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Tabela 14. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz z różnicami średnich zmian SCr dla dwóch okresów obserwacji: 16 tyg. i 48 tyg. (Tk); VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Feiten 2005)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie SCr (SD) [mg/dl]		Średnia zmiana SCr dla Tk-T0 (95% CI) [SD]
				dla T0	dla Tk	
<b>NCT02031224</b> (IIA) <sup>^</sup>	VLPD+KA	48 tyg.	26	4,1 (1,3)	4,8 (1,5)	0,70 (-0,06; 1,46) [1,88]*
	LPD		19	3,9 (1,4)	5,0 (1,7)	1,10 (0,11; 2,09) [2,05]*
<b>Feiten 2005</b> (IIA)	VLPD+KA	4 m-ce (16 tyg.)	12	4,6 (1,6)	4,6 (1,8)	0,0 (-1,36; 1,36)*
	LPD		12	4,9 (1,8)	4,9 (1,5)	0,0 (-1,33; 1,33)*

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z publikacji Mircescu 2007 [9];

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż w próbie klinicznej Feiten 2005 nie odnotowano zmian względem *baseline* w średnim stężeniu kreatyniny po 4 miesiącach okresu obserwacji, a zatem również nie odnotowano różnicy średnich zmian tego parametru pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Jednakże w badaniu Mircescu 2007 dla 48-tygodniowego okresu obserwacji odnotowano mniejszy wzrost średniego stężenia kreatyniny względem danych wejściowych (T0) w grupie stosującej dietę ze znacznie obniżoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (preparat Ketosteril®), który wynosił 0,7 (95% CI: -0,06; 1,46) w porównaniu z grupą stosującą LPD, gdzie średni wzrost parametru był równy 1,1 (95% CI: 0,11; 2,09). Poniżej w tabeli przedstawiono obliczoną różnicę średnich zmian stężenia kreatyniny pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi w 48-tygodniowym okresie obserwacji.

Tabela 15. Obliczona różnica średnich zmian stężenia kreatyniny w surowicy pomiędzy grupami dla 48 tyg. obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana SCr dla Tk-T0 (SD)*	Różnica średnich zmian SCr (95% CI)*
<b>NCT02031224</b> (IIA) <sup>^</sup>	VLPD+KA	26	0,70 (1,88)*	-0,40 (-1,56; 0,76)
	LPD	19	1,10 (2,05)*	

<sup>^</sup>Dane na podstawie publikacji Mircescu 2007 [9];

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Otrzymany wynik różnicy średnich zmian stężenia kreatyniny w surowicy pomiędzy analizowanymi grupami stosującymi VLPD+KA vs LPD wynosi -0,4 (95% CI: -1,56; 0,76) i nie wykazuje istotności statystycznej dla okresu obserwacji i leczenia wynoszącego 48 tygodni.

#### 2.6.1.6. Stężenie mocznika w surowicy (S<sub>ur</sub>)

Stężenie mocznika w surowicy zostało ocenione w próbach NCT02031224 oraz Malvy 1999 dla okresu obserwacji do średnio około 18 miesięcy (od 3 do 37 miesięcy) u pacjentów z PChN w stadium IV i V. W badaniu Feiten 2005 autorzy przedstawiają wyniki dla stężenia azotu mocznikowego w surowicy w mg/dl, który w prosty sposób może zostać przeliczony na stężenie mocznika w surowicy (w mmol/l) poprzez pomnożenie przez czynnik 0,357 (każda cząsteczka mocznika zawiera 2 atomy azotu).

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

Wyniki analizowano przez obliczenie średnich zmian  $S_{Ur}$  względem *baseline* (T0) dla analizowanego okresu obserwacji, a następnie wykonano metaanalizę wyników powyższych badań (poza próbą *Feiten 2005*, z uwagi na krótki okres obserwacji równy 4 miesiące) otrzymując różnicę średnich zmian (WMD) dla ocenianego punktu końcowego pomiędzy grupami VLPD+KA, a LPD.

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie analizowanego punktu końcowego.

Tabela 16. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0)  $S_{Ur}$  dla okresów obserwacji: 4 miesiące oraz 12 i 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224, *Feiten 2005*, *Malvy 1999*)

Badanie	I	Okres leczenia	N	Średnie $S_{Ur}$ (SD)[mg/dl]		Średnia zmiana $S_{Ur}$ dla Tk-T0 (95% CI) [SD]
				dla T0	dla Tk	
<b>NCT02031224 (IIA)**</b>	<b>VLPD+KA</b>	48 tyg. (ok. 12 miesięcy)	26	157 (33)	121 (28)	-36,00 (-52,64; -19,36) [41,20]*
	<b>LPD</b>		19	135 (24)	144 (26)	9,00 (-6,91; 24,91) [33,01]*
<b>Malvy 1999 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	Od 3 do ok.37 miesięcy (średnio około 18 miesięcy)	25	136 (31)^	111 (40)^	-25,00 (-44,84; -5,16) [48,06]*
	<b>LPD</b>		25	161 (54)^	207 (59)^	46,00 (14,65; 77,35) [75,95]*
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	4 miesiące	12	132 (27)*^	94 (32)*^	-38,00 (-61,69; -14,31) [37,29]*
	<b>LPD</b>		12	132 (51)*^	122 (39)*^	-10,00 (-46,33; 26,33) [57,18]*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\*Dane zaczerpnięte z publikacji *Mircescu 2007* [9];

^ przeliczono jednostki z mmol/l na mg/dl

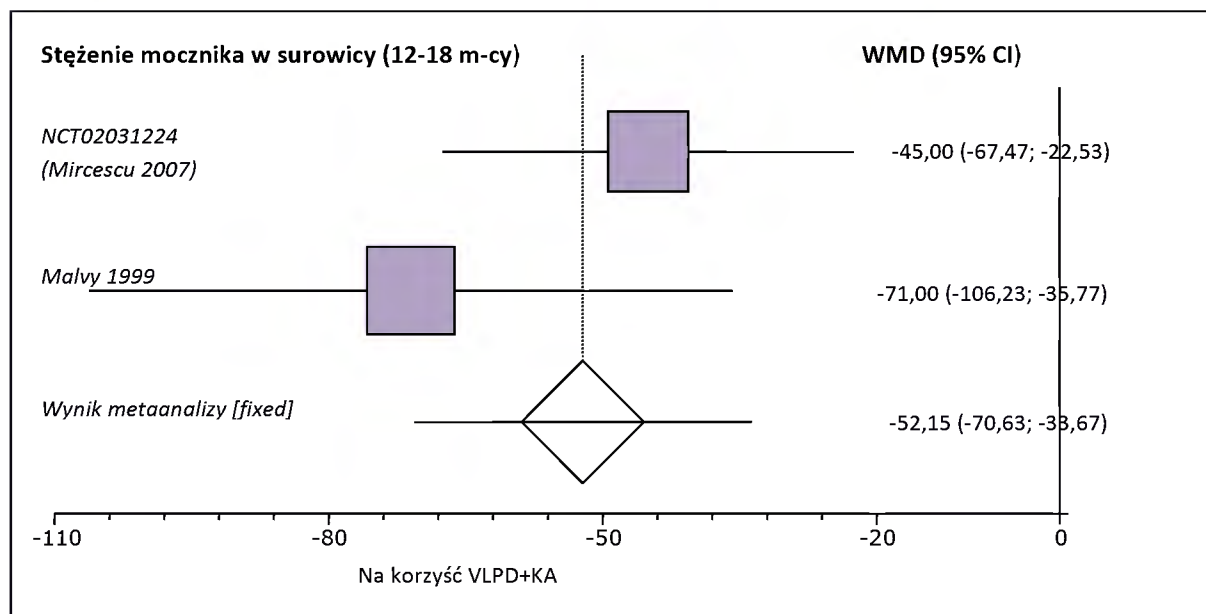
Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż poza próbą *Feiten 2005* w dwóch pozostałych analizowanych próbach klinicznych (NCT02031224 na podstawie *Mircescu 2007* oraz *Malvy 1999*) odnotowano wzrost średniego stężenia mocznika w surowicy względem *baseline* u pacjentów z grupy stosującej konwencjonalną dietę niskobiałkową LPD, natomiast w grupie pacjentów leczonych ketoanalogiem (Ketosteril®) w połączeniu z dietą o znacznie zawężonej podaży białka do 0,3 g/kg/d obserwowano spadek stężenia tego parametru w danym okresie obserwacji. W próbie *Feiten 2005* w obu grupach terapeutycznych odnotowano spadki ocenianych parametrów, lecz należy mieć na uwadze krótki okres obserwacji badania. Średnie zmiany  $S_{Ur}$  dla okresu obserwacji około 12 - 18 miesięcy względem wartości wejściowych tego parametru wynoszą od -25 (95% CI: -44,84; -5,16) do -36 (95% CI: -52,64; -19,36) w grupie stosującej VLPD+KA i wykazują istotność statystyczną, natomiast od 9 (95% CI: -6,91; 24,91) do 46 (95% CI: 14,65; 77,35) w grupie stosującej LPD. W krótkim okresie obserwacji (4 miesiące) średnia zmiana względem wartości wejściowych dla stężenia mocznika wynosiła -38 (95% CI: -61,69; -14,31) w grupie VLPD+KA i wykazywała istotność statystyczną, natomiast w grupie LPD wynosiła -10 (95% CI: -46,33; 26,33) i nie była istotna statystycznie.

Poniżej przedstawiono wynik metaanalizy różnicy średnich zmian stężenia mocznika w surowicy w okresie od ok. 12 miesięcy do średnio 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril®) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6-0,65 g/kg/d) z dwóch analizowanych prób.

Wykres 1. Metaanaliza różnicy średnich zmian  $S_{ur}$  w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 (Mircescu 2007), Malvy 1999)



Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań różnica średnich zmian (WMD) stężenia mocznika w surowicy ( $S_{ur}$ ) w okresie około 12-18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi -52,15 (95% CI: -70,63; -33,67). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ( $p < 0,0001$ ) na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran  $Q = 1,5165$  ( $df = 1$ )  $p = 0,2181$ . Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Ponadto można stwierdzić, iż uzyskany wynik jest istotny klinicznie.



Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Obliczona na podstawie wyników badania *Feiten 2005* różnica średnich zmian stężenia mocznika w surowicy dla 4 miesięcznego okresu obserwacji została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 18. Obliczona różnica średnich zmian stężenia mocznika w surowicy pomiędzy grupami dla 4 miesięcy. obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana $S_{ur}$ dla Tk-T0 (SD)*	Różnica średnich zmian (WMD) $S_{ur}$ (95% CI)*
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	VLPD+KA	12	-38,00 (37,29)*	-28,00 (-66,62; 10,62)
	LPD	12	-10,00 (57,18)*	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Otrzymany wynik różnicy średnich zmian stężenia mocznika w surowicy pomiędzy analizowanymi grupami stosującymi VLPD+KA vs LPD wynosi -28 (95% CI: -66,62; 10,62) i nie wykazuje istotności statystycznej dla okresu obserwacji i leczenia wynoszącego 4 miesiące. Nieistotny statystycznie wynik może sugerować, iż okres obserwacji był za krótki by uwidocznione zostały efekty zastosowanych interwencji w ocenie tego parametru, co potwierdza opinię eksperta medycznego.

### 2.6.2. Zgony

Ważnym klinicznie punktem końcowym z zakresu bezpieczeństwa stosowania interwencji jest zgon pacjenta w analizowanym okresie obserwacji. Poza badaniem *Feiten 2005*, w którym nie przedstawiono informacji odnośnie wystąpienia zgonów, w pozostałych próbach (*NCT02031224*, *Malvy 1999*) oceniono ten punkt końcowy. W próbie klinicznej *NCT02031224* nie zaobserwowano zgonów zarówno podczas 48-tygodniowego (ok. 12 miesięcznego) (*Mircescu 2007*), [REDACTED] okresu obserwacji.

Szczegółowe dane wystąpienia zgonów w eksperymencie *Malvy 1999* i *NCT02031224* zostały zebrane w tabeli poniżej.

Tabela 19. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon w okresie obserwacji od co najmniej 3 miesięcy do około 37 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (*NCT02031224*, *Malvy 1999*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Malvy 1999 (IIA)</b>	VLPD+KA	Do ok.37 miesięcy.(średni okres obserwacji około 18 miesięcy)	25	2 (8*)
	LPD		25	2 (8*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

[REDACTED] poniżej przedstawiono obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu jedynie z badania *Malvy 1999*.

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Tabela 20. Iloraz szans wystąpienia zgonu w okresie obserwacji do około 37 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (Malvy 1999)

Badanie	Interwencja vs komparator	Okres leczenia	OR (95% CI)*
Malvy 1999 (IIA)	VLPD+KA vs LPD	Do około 37 miesięcy	1,00 (0,07; 14,89)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie dostępnych danych iloraz szans wystąpienia zgonu dla porównania grupy suplementowanej analizowanym ketoanalogiem i przestrzegającej diety ze znacznie ograniczoną podażą białek (0,3 g/kg/d) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową (0,65 g/kg/d) wynosi 1 (95% CI: 0,07; 14,89). Wynik ten nie wykazuje istotności statystycznej.

### 2.6.3. Zaburzenia metaboliczne

Wszystkie punkty końcowe dotyczące zaburzeń metabolicznych analizowano poprzez obliczenie średniej zmiany danego parametru względem wartości wyjściowej (dla T0) w analizowanym okresie obserwacji (Tk). Następnie obliczano średnią różnicę zmian danego parametru pomiędzy grupami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD, oddzielnie dla badania Feiten 2005 (z uwagi na rozbieżny, zbyt krótki okres obserwacji) oraz na podstawie metaanalizy badań NCT02031224 (Mircescu 2007) i Malvy 1999 dla okresu obserwacji równego 12 - 18 miesięcy.

#### 2.6.3.1. Stężenie wodorowęglanów w surowicy

Analizowanym na podstawie badań NCT02031224 oraz Feiten 2005 punktem końcowym było stężenie wodorowęglanów w surowicy. Pierwsze badanie podaje wyniki dla 12-miesięcznego [REDACTED] okresu obserwacji, natomiast w badaniu Feiten 2005 oceniany punkt końcowy analizowano w okresie 4 miesięcy trwania leczenia.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia wodorowęglanów w surowicy dla okresów obserwacji: 4 miesiące oraz 12 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224, Feiten 2005)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie wodorowęglanów (SD)		Średnia zmiana stężenia wodorowęglanów dla Tk-T0 (95% CI) [SD]
				dla T0	dla Tk	
NCT02031224 (IIA) <sup>^</sup>	VLPD+KA	48 tyg. (ok. 12 miesięcy)	26	18,1 (1,5)	23,4 (2,1)	5,30 (4,31;6,29) [2,45]*
	LPD		19	18,3 (1,3)	17,6 (1,9)	-0,70 (-1,74; 0,34) [2,16]*
Feiten 2005 (IIA)	VLPD+KA	4 miesiące	10	25,9 (2,7)	24,8 (4,0)	-1,10 (-4,09; 1,89) [4,18]*
	LPD		11	23,3 (4,0)	25,0 (4,3)	1,70 (-1,77; 5,17) [5,17]*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z publikacji Mircescu 2007 [9]

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż poza próbą *Feiten 2005* w pozostałych analizowanych próbach klinicznych odnotowano wzrost średniego stężenia wodorowęglanów w surowicy względem *baseline* u pacjentów leczonych ketoanalogiem (Ketosteril®) w połączeniu z dietą o znacznie zawężonej podaży białka do 0,3 g/kg/d. Z uwagi na krótki okres obserwacji badania *Feiten 2005*, wyniki odbiegają od pozostałych ocenianych dla 12 miesięcznego okresu obserwacji.

Znamienną statystycznie średnią zmianę stężenia wodorowęglanów dla 48 tygodni (*Mircescu 2007*) względem *baseline* otrzymano jedynie dla grupy pacjentów stosujących VLPD+KA i wynosiła ona 5,3 (95% CI: 4,31; 6,29). Poniżej w tabeli przedstawiono obliczone różnice średnich zmian stężenia wodorowęglanów pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi (VLPD+KA vs LPD) dla dwóch okresów obserwacji: 4 miesiące oraz 48 tygodni.

**Tabela 22.** Obliczona różnica średnich zmian stężenia wodorowęglanów w surowicy pomiędzy grupami dla 4 miesięcy i 12 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie *Mircescu 2007*, *Feiten 2005*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana stężenia wodorowęglanów dla Tk-T0 (SD)*	Różnica średnich zmian stężenia wodorowęglanów (95% CI)*
<b>NCT02031224 (IIA)<sup>^</sup></b>	VLPD+KA	48 tyg. (ok. 12 miesięcy)	26	5,30 (2,45)*	6,00 (4,62; 7,38)
	LPD		19	-0,70 (2,16)*	
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	VLPD+KA	4 miesiące	10	-1,10 (4,18)*	-2,80 (-6,85; 1,25)
	LPD		11	1,70 (5,17)*	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup>dane zaczerpnięte z publikacji *Mircescu 2007* [9]

Otrzymany wynik różnicy średnich zmian stężenia wodorowęglanów w surowicy pomiędzy analizowanymi grupami stosującymi VLPD+KA vs LPD dla 48-tygodniowego okresu obserwacji i leczenia wynosi 6 (95% CI: 4,62; 7,38). Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (VLPD+KA). Natomiast obliczona różnica średnich zmian parametru dla 4 miesięcy leczenia i obserwacji nie wykazała istotnych statystycznie zmian pomiędzy grupami terapeutycznymi i wyniosła -2,8 (95% CI: -6,85; 1,25).



Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)



### 2.6.3.2. Stężenie wapnia w surowicy

We wszystkich analizowanych badaniach (NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999) oceniano stężenie wapnia w surowicy. Pierwsze badanie podaje wyniki dla 12 i [redacted] miesięcy okresu obserwacji, próba Malvy 1999 była przeprowadzona dla średniego czasu obserwacji równego 18 miesięcy (od 3 do 37 miesięcy), natomiast w badaniu Feiten 2005 punkt końcowy analizowano w okresie 4 miesięcy trwania leczenia. [redacted]

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia wapnia w surowicy dla okresów obserwacji: 4 miesiące, 12 i 15 miesięcy oraz średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie wapnia (SD) [mg/dl]		Średnia zmiana stężenia wapnia dla Tk-T0 (95% CI) [SD]		
				dla T0	dla Tk			
NCT02031224 (IIA)^	VLPD+KA	48 tyg. (ok. 12 miesięcy)	26	4,0 (0,6)	4,4 (0,7)	0,40	(0,05;	0,75)
	LPD		19	4,1 (0,9)	3,9 (0,5)	-0,20	(-0,66;	0,26)
Feiten 2005 (IIA)	VLPD+KA	4 miesiące	11	4,85 (0,60)*	4,89 (0,68)*	0,04	(-0,50;	0,58)
	LPD		12	5,25 (0,20)*	5,05 (0,28)*	-0,20	(-0,39;	-0,01)

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

<b>Malvy 1999 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	3-37 m-cy (średnio około)	25	9,14 (0,72)*	9,70 (0,68)*	0,56 (0,17; 0,95) [0,95]**
	<b>LPD</b>	18 m-cy	25	9,34 (0,72)*	9,02 (0,68)*	-0,32 (-0,71; 0,07) [0,94]**

^ dane pochodzące z publikacji *Mircescu 2007* [9];

\*przeliczono jednostki z mmol/l na mg/dl;

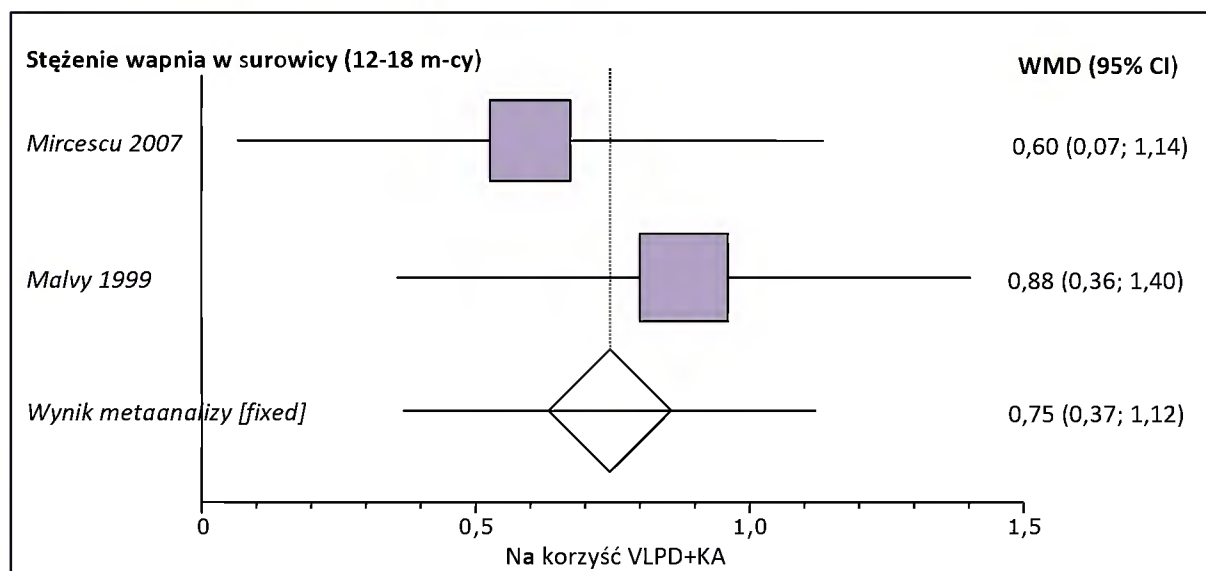
\*\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż we wszystkich próbach klinicznych odnotowano wzrost stężenia wapnia w surowicy względem *baseline* u pacjentów leczonych ketoanalogiem (Ketosteril®) w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,3 g/kg/d. Natomiast w grupie komparatora (LPD) odnotowywano brak zmian lub obniżenie stężenia wapnia względem wartości wejściowych.

Znamienną statystycznie średnią zmianę stężenia wapnia względem *baseline* w grupie pacjentów stosujących VLPD+KA (*NCT02031224* na podstawie *Mircescu 2007*) otrzymano dla 12 miesięcy leczenia (0,4 (95% CI: 0,05; 0,75) oraz dla średnio 18 miesięcy leczenia (0,56 (95% CI: 0,17; 0,95)). Również istotną statystycznie średnią zmianę tego parametru względem wartości wejściowych odnotowuje się w grupie LPD dla 4 miesięcy badania (-0,2 (95% CI: -0,39; -0,01)).

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian stężenia wapnia w surowicy w okresie od ok. 12 miesięcy do średnio 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril®) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6-0,65 g/kg/d z dwóch analizowanych prób (*Mircescu 2007* oraz *Malvy 1999*).

Wykres 2. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia wapnia w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (*NCT02031224* na podstawie *Mircescu 2007*, *Malvy 1999*)



Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań różnica średnich zmian (WMD) stężenia wapnia w surowicy w okresie około 12-18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi 0,75 (95% CI: 0,37; 1,12). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ( $p=0,0001$ ) na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran  $Q = 0,529531$  ( $df = 1$ )  $p = 0,4668$ . Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.



Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Zołącznik (aktualizacja)

[Redacted content]

Poniżej w tabeli przedstawiono obliczone różnice średnich zmian stężenia wapnia pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi (VLPD+KA vs LPD) dla krótkiego okresu obserwacji: 4 miesiące (Feiten 2005).

Tabela 26. Obliczona różnica średnich zmian stężenia wapnia w surowicy pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana stężenia wapnia dla Tk-T0 (SD)*	Różnica stężenia (95% CI)*	średnich zmian wapnia
Feiten 2005 (IIA)	VLPD+KA	4 miesiące	11	0,04 (0,80)	0,24 (-0,25; 0,73)	
	LPD		12	-0,20 (0,30)		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Otrzymany wynik różnicy średnich zmian stężenia wapnia w surowicy pomiędzy analizowanymi grupami stosującymi VLPD+KA vs LPD dla 4-miesięcznego okresu obserwacji i leczenia wynosi 0,24 (95% CI: -0,25; 0,73). Wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

### 2.6.3.3. Stężenie fosforu w surowicy

We wszystkich włączonych badaniach (NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999) oceniano stężenie fosforu (fosforanu) w surowicy. Pierwsze badanie udostępnia wyniki dla 12 i [redacted] miesięcy okresu leczenia i obserwacji, próba Malvy 1999 była przeprowadzona dla średniego czasu obserwacji równego 18 miesięcy (od 3 do 37 miesięcy), natomiast w badaniu Feiten 2005 punkt końcowy analizowano w okresie 4 miesięcy trwania leczenia.

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Zołącznik (aktualizacja)*

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia fosforu w surowicy dla okresów obserwacji: 4 miesiące, ok. 12 miesięcy oraz średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie fosforu (SD) [mg/dl]		Średnia zmiana stężenia fosforu dla Tk-T0 (95% CI) [SD]
				dla T0	dla Tk	
<b>NCT02031224 (IIA)</b> <sup>^</sup>	VLPD+KA	48 tyg. (ok. 12 miesiące)	26	5,9 (2,1)	4,5 (1,7)	-1,40 (-2,44; -0,36) [2,57]**
	LPD		19	5,7 (2,3)	6,0 (1,9)	0,30 (-1,04; 1,64) [2,78]**
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	VLPD+KA	4 miesiące	11	4,6 (0,5)	4,0 (1,1)	-0,60 (-1,31; 0,11) [1,06]**
	LPD		12	4,6 (0,9)	4,6 (1,4)	0,00 (-0,94; 0,94) [1,48]**
<b>Malvy 1999 (IIA)</b>	VLPD+KA	średnio około 18 m-cy	25	4,65 (0,62)*	4,30 (0,93)*	-0,35 (-0,79; 0,09) [1,07]**
	LPD		25	5,02 (1,08)*	5,57 (2,01)*	0,55 (-0,34; 1,44) [2,16]**

\*przeliczono jednostki z mmol/l na mg/dl;

\*\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

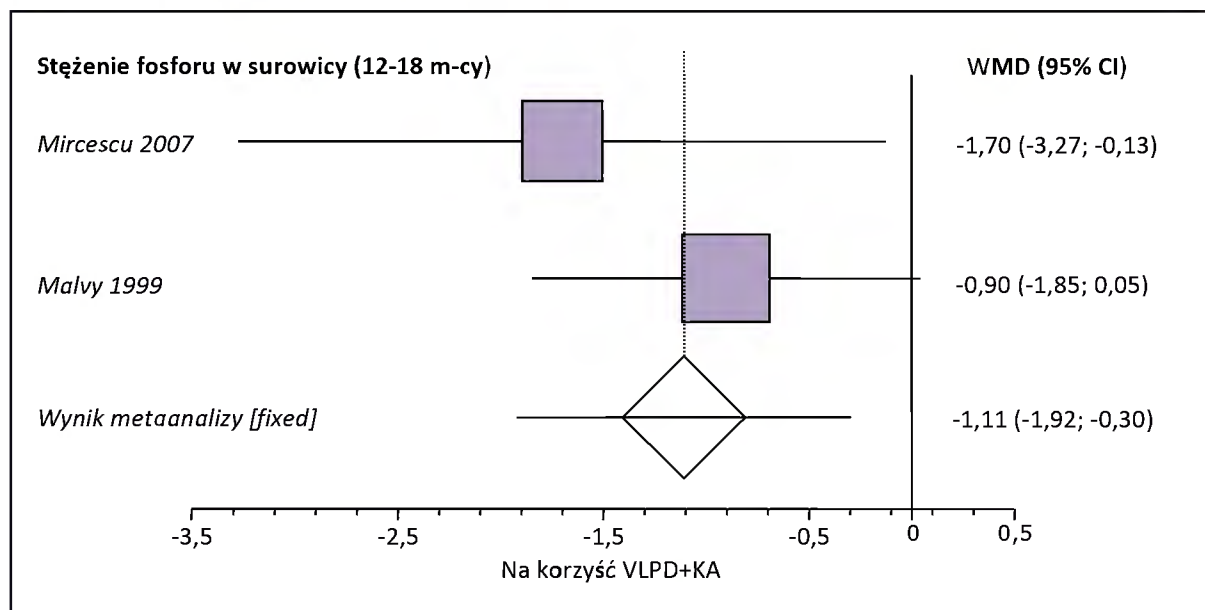
<sup>^</sup> dane pochodzące z publikacji Mircescu 2007 [9]

Znamienną statystycznie średnią zmianę stężenia fosforu względem *baseline* dla ok. 12 miesięcy otrzymano dla grupy pacjentów stosujących VLPD+KA i wynosiła ona -1,4 (95% CI: -2,44; -0,36).

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian stężenia fosforu w surowicy w okresie od ok. 12 miesięcy do średnio 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril®) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6-0,65 g/kg/d) z dwóch analizowanych prób (Mircescu 2007 oraz Malvy 1999).

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Wykres 3. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia fosforu w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy.; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, Malvy 1999)



Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań różnica średnich zmian (WMD) stężenia fosforu w surowicy w okresie około 12-18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi -1,11 (95% CI: -1,92; -0,30). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ( $p=0,0075$ ) na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran  $Q = 0,716515$  ( $df = 1$ )  $p = 0,3973$ . Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

[Redacted table content]

Poniżej w tabeli przedstawiono obliczone różnice średnich zmian stężenia fosforu pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi (VLPD+KA vs LPD) dla krótkiego okresu obserwacji: 4 miesiące (Feiten 2005).

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Tabela 29. Obliczona różnica średnich zmian stężenia fosforu w surowicy pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana stężenia fosforu dla Tk-T0 (SD)*	Różnica średnich zmian stężenia fosforu (95% CI)*
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	VLPD+KA	4 miesiące	11	-0,60 (1,06)	-0,60 (-1,66; 0,46)
	LPD		12	0,00 (1,48)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona różnica średnich zmian parametru dla 4 miesięcy leczenia i obserwacji nie wykazała istotnych statystycznie zmian pomiędzy grupami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD i wyniosła -0,6 (95% CI: -1,66; 0,46).

#### 2.6.3.4. Iloczyn stężeń Ca x P

Jedynie w próbie klinicznej NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007 jednym z ocenianych punktów końcowych podczas 48-tygodniowego (ok. 12 miesięcy) okresu obserwacji i leczenia był iloczyn stężeń wapnia i fosforu (Ca x P).

Szczegółowe dane dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicą średnich zmian iloczynu stężeń CaxP podczas 48 tygodni leczenia (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 (Mircescu 2007))

Badanie	I	Okres leczenia	N	Średni iloczyn stężeń Ca x P (SD) [mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> ]		Średnia zmiana iloczynu stężeń CaxP dla Tk-T0 (95% CI) [SD]	Różnica średnich zmian iloczynu stężeń CaxP (95% CI)
				dla T0	dla Tk		
<b>NCT02031224 (IIA)<sup>^</sup></b>	VLPD+KA	48 tyg. (ok. 12 m-cy)	26	47,2 (4,3)	39,6 (3,1)	-7,60 (-9,64; -5,56) [5,05]*	-7,70 (-10,96; -4,44)
	LPD			46,7 (4,4)	46,8 (4,8)	0,10 (-2,83; 3,03) [6,08]*	

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z publikacji Mircescu 2007 [9];

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Znamienną statystycznie średnią zmianę iloczynu stężeń Ca x P dla 48 tygodni (ok. 12 miesięcy) względem baseline otrzymano jedynie dla grupy pacjentów stosujących VLPD+KA i wynosiła ona -7,6 (95% CI: -9,64; -5,56).

Otrzymana różnica średnich zmian iloczynu stężeń Ca x P pomiędzy analizowanymi grupami stosującymi VLPD+KA vs LPD dla 12 miesięcznego okresu obserwacji i leczenia wynosi -7,7 (95% CI: -10,96; -4,44). Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (VLPD+KA)

#### 2.6.3.5. Fosfataza zasadowa

W eksperymentach NCT02031224 (Mircescu 2007) oraz Malvy 1999 autorzy oceniali aktywność fosfatazy zasadowej w okresie obserwacji ok. 12 miesięcy oraz od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy). Wartości parametru w badaniu Malvy 1999 podano jedynie na zakończeniu badania, w związku z czym na podstawie dostępnych danych obliczono różnice średnich końcowych dla tego punktu końcowego. Natomiast na podstawie danych

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

z publikacji *Mircescu 2007* obliczono średnie zmiany parametru względem *baseline* i różnicę średnich zmian pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w okresie obserwacji równym 48 tygodni (12 miesięcy).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Średnie wartości wraz z obliczoną średnią zmianą względem T0 oraz różnicą średnich zmian/końcowych aktywności fosfatazy zasadowej podczas 12 i średnio 18 miesięcy okresu obserwacji (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie *Mircescu 2007*, *Malvy 1999*)

Badanie	I	Okres leczenia	N	Średnia fosfataza zasadowa (SD) [j/l]		Średnia zmiana dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
<b>NCT02031224 (IIA)^</b>	VLPD+KA	48 tyg. (ok. 12 m-cy)	26	146,6 (17,8)	151,1 (22,1)	4,50 (-6,41; 15,41) [27,01]	0,00 (-19,39; 19,39)
	LPD		19	155,2 (28,6)	159,7 (31,1)	4,50 (-14,50; 23,50) [39,42]	
<b>Malvy 1999 (IIA)</b>	VLPD+KA	średnio 18 m-cy	25	bd	61,42 (22,93)	-	-17,08 (-30,97; 3,19)^^^
	LPD		25	bd	78,50 (27,00)	-	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

bd- niemożliwe obliczenie parametru z powodu braku danych (SD);

^na podstawie publikacji *Mircescu 2007* [9];

^^różnica średnich końcowych parametru

Na podstawie powyższych danych, można stwierdzić, iż wyższe wartości średniej fosfatazy zasadowej po zakończeniu badania obserwuje się w grupie pacjentów stosujących dietę niskobiałkową (LPD) w porównaniu z grupą VLPD+KA. Warto dodać, iż wartości parametru w badaniu *Malvy 1999* są w granicach normy (20-70 j/l), natomiast w eksperymencie NCT02031224 (*Mircescu 2007*) są one wyraźnie wyższe. W związku z tymi różnicami postanowiono wykonać osobną analizę wyników.

Nie wykazano różnicy średnich zmian fosfatazy zasadowej w okresie 48 tygodni pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD, wyniosła ona 0 (95% CI: -19,39; 19,39). Obliczona różnica średnich końcowych fosfatazy zasadowej w okresie średnio 18 miesięcy wyniosła -17,08 (95% CI: -30,97; -3,19) i wykazała istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA).

#### 2.6.4. Wskaźniki antropometryczne

Oceniając wskaźniki antropometryczne analizowano takie punkty końcowe, jak: wskaźnik masy ciała (BMI, ang. *body mass index*), masa ciała, grubość fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniem trójgłowym ramienia (TSF, ang. *triceps skinfold thickness*), obwód środkowej części ramienia (MAMC, ang. *midarm-muscle circumference*), masa tkanki tłuszczowej oraz beztłuszczowa masa ciała. Powyższe parametry w badaniach zwykle podawano dla badania na wejściu (*baseline*, T0) oraz na końcu badania (Tk): po 4 miesiącach (*Feiten 2005*), po 12 i 18 miesiącach (NCT02031224) oraz po średnio 18 miesiącach (od 3 do 37 miesięcy w badaniu *Malvy 1999*). Na podstawie dostępnych danych autorzy niniejszego przeglądu obliczali średnią zmianę danego parametru względem *baseline*, a następnie różnicę średnich zmian dla punktu końcowego w danym okresie obserwacji pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA (ketodieta) vs LPD (konwencjonalna dieta niskobiałkowa). Dla okresów obserwacji ok. 12 miesięcy i średnio 18 miesięcy wykonano metaanalizy wyników badań, natomiast dla krótkiego okresu obserwacji (4 miesiące) ocenę powyższych punktów końcowych przeprowadzono

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

oddzielnie, [REDACTED]

#### 2.6.4.1. Wskaźnik masy ciała (BMI)

W dwóch włączonych do analizy głównej badaniach (NCT02031224 oraz Feiten 2005) oceniano wskaźnik masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) dla trzech okresów obserwacji: 48 tygodni (12 miesięcy) i [REDACTED] w przypadku pierwszego badania, oraz 4 miesiące w próbie Feiten 2005.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane odnośnie tego punktu końcowego dla 12 miesięcznego i 4 miesięcznego okresu obserwacji.

Tabela 32. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) BMI dla okresów obserwacji: 4 miesiące oraz ok. 12 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, Feiten 2005)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie BMI (SD)		Średnia zmiana BMI dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*
				dla T0	dla Tk	
<b>NCT02031224 (IIA)^</b>	VLPD+KA	48 tyg. (ok. 12 miesięcy)	26	23,9 (3,1)	23,8 (2,4)	-0,10 (-1,61; 1,41) [3,74]
	LPD		19	23,2 (4,4)	23,4 (4,4)	0,20 (-2,60; 3,00) [5,81]
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	VLPD+KA	4 miesiące	12	24,7 (2,9)	24,6 (2,7)	-0,10 (-2,34; 2,14) [3,53]
	LPD		12	25,5 (4,8)	25,8 (4,8)	0,30 (-3,54; 4,14) [6,04]

^dane zaczerpnięte z publikacji Mircescu 2007 [9];

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż średnie zmiany BMI nie wykazały istotności statystycznej względem *baseline*.

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie obliczonych różnic średnich zmian BMI ocenianego w dwóch okresach obserwacji równych 4 i ok. 12 miesięcy w badaniach NCT02031224 i Feiten 2005.

Tabela 33. Obliczona różnica średnich zmian BMI pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224, Feiten 2005)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia zmiana BMI dla Tk-T0 (SD)*	Różnica średnich zmian BMI (95% CI)*
<b>NCT02031224 (IIA)^</b>	VLPD+KA	48 tyg. (ok. 12 m-cy)	26	-0,10 (3,74)	-0,30 (-3,09; 2,49)
	LPD		19	0,20 (5,81)	
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	VLPD+KA	4 m-ce	12	-0,10 (3,53)	-0,40 (-4,36; 3,56)
	LPD		12	0,30 (6,04)	

^Dane na podstawie publikacji Mircescu 2007 [9];

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona różnica średnich zmian BMI dla 12-miesięcznego okresu obserwacji wynosi -0,3 (95% CI: -3,09; 2,49) i nie wykazuje znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami. Obliczona na podstawie wyników analizowanego badania *Feiten 2005* różnica średnich zmian BMI pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD dla 4-miesięcznego okresu obserwacji wynosi -0,4 (95% CI: -4,36; 3,56). Wynik ten nie jest istotny statystycznie.

[Redacted content]

#### 2.6.4.2. Masa ciała

Jedynie w eksperymencie *Malvy 1999* autorzy oceniają średnią masę ciała w okresie obserwacji od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 35. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicą średnich zmian masy ciała dla okresu obserwacji: średnio 18 miesięcy leczenia (Tk); VLPD+KA vs LPD (*Malvy 1999*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia masa ciała (SD) [kg]		Średnia zmiana masy ciała dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*		Różnica średnich zmian masy ciała (95% CI)*
				dla T0	dla Tk			
<i>Malvy 1999 (IIA)</i>	VLPD+KA	Od 3 do 37 m-cy	25	60,3 (10,7)	57,7 (10,6)	-2,60 (-8,50; 3,30)	[14,29]	-2,70 (-10,33; 4,93)
	LPD	(średnio 18 m-cy)	25	61,7 (10,1)	61,8 (9,6)	0,10 (-5,36; 5,56)	[13,23]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona na podstawie wyników analizowanego badania różnica średnich zmian masy ciała pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD dla okresu obserwacji od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy) wynosi -2,7 (95% CI: -10,33; 4,93). Wynik ten nie jest istotny statystycznie.

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

### 2.6.4.3. Grubość fałdu skórno nad mięśniem trójgłowym ramienia (TSF)

Grubość fałdu skórno nad mięśniem trójgłowym ramienia (TSF, ang. *triceps skinfold thickness*) oceniano w dwóch z włączonych do analizy badań (*NCT02031224* oraz *Feiten 2005*) w trzech okresach obserwacji: 12 i 4-miesięcznym (*NCT02031224*) oraz 4-miesięcznym (*Feiten 2005*). Należy zauważyć, iż przedstawione dane dla dłuższego okresu obserwacji są średnimi wartościami TSF podanymi w centymetrach, natomiast w krótkim okresie obserwacji (4 m-ce) przedstawiono procentowe wartości i zmiany parametru.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane odnośnie tego punktu końcowego.

Tabela 36. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) TSF dla okresu obserwacji: 12 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (*NCT02031224* na podstawie *Mircescu 2007*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie TSF (SD) [cm]		Średnia zmiana TSF dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian TSF dla Tk-T0 (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
<i>NCT02031224</i> (IIA) <sup>^</sup>	VLPD+KA	48 tyg. (ok. 12 m-cy)	26	19,9 (3,3)	20,1 (3,0)	0,20 (-1,51; 1,91) [4,23]	0,10 (-2,85; 3,05)
	LPD		19	19,2 (4,3)	19,3 (4,6)	0,10 (-2,73; 2,93) [5,87]	

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z publikacji *Mircescu 2007* [9];

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych widoczny jest wzrost wartości średnich parametru w obu grupach terapeutycznych. Obliczona na podstawie dostępnych danych różnica średnich zmian TSF względem wartości wejściowych pomiędzy dwoma grupami nie wykazała istotności statystycznej i wyniosła 0,1 (95% CI: -2,85; 3,05).

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie procentowego TSF ocenianego w okresie obserwacji równym 4 miesiące w badaniu *Feiten 2005*.



Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Tabela 38. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicami średnich zmian procentowego TSF dla okresu obserwacji równego 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie TSF (SD) [%]		Średnia zmiana % TSF dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian % TSF (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
Feiten 2005 (IIA)	VLPD+KA	4 miesiące	12	97,3 (44,8)	103,4 (41,1)	6,1 (-28,3; 40,5) [54,1]	-1,9 (-48,2; 44,4)
	LPD		12	97,7 (47,9)	105,7 (49,6)	8,0 (-31,0; 47,0) [61,4]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona na podstawie wyników analizowanego badania różnica średnich zmian procentowego TSF pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD dla 4-miesięcznego okresu obserwacji wynosi -1,9 (95% CI: -48,2; 44,4). Wynik ten nie jest istotny statystycznie.

#### 2.6.4.4. Obwód środkowej części ramienia (MAMC)

W badaniach NCT02031224 oraz Feiten 2005 analizowano obwód środkowej części ramienia (MAMC, ang. midarm-muscle circumference), w trzech okresach obserwacji: 12 i 4-miesięcznym (NCT02031224) oraz 4-miesięcznym (Feiten 2005). Należy zauważyć, iż przedstawione dane dla dłuższego okresu obserwacji są średnimi wartościami MAMC podanymi w centymetrach, natomiast w krótkim okresie obserwacji (4 m-ce) przedstawiono procentowe wartości i zmiany parametru.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane odnośnie tego punktu końcowego dla 12-miesięcznego okresu obserwacji.

Tabela 39. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) MAMC dla okresu obserwacji: ok. 12 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007)

Badanie	I	Okres leczenia	N	Średnie MAMC (SD) [cm]		Średnia zmiana MAMC dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian MAMC dla Tk-T0 (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
NCT02031224 (IIA) <sup>^</sup>	VLPD+KA	48 tyg. (ok. 12 m-cy)	26	23,2 (2,7)	23,1 (2,5)	-0,10 (-1,51; 1,31) [3,49]	-0,2 (-2,72; 2,32)
	LPD		19	22,9 (3,8)	23,0 (4,0)	0,10 (-2,38; 2,58) [5,15]	

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z publikacji Mircescu 2007 [9];

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona różnica średnich zmian MAMC względem baseline pomiędzy analizowanymi grupami nie jest istotna statystycznie i wynosi -0,2 (95% CI: -2,72; 2,32).

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Zołącznik (aktualizacja)

[Redacted content]

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie procentowego MAMC ocenianego w okresie obserwacji równym 4 miesiące w badaniu *Feiten 2005*.

Tabela 41. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicami średnich zmian procentowego MAMC dla okresu obserwacji równego 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD (*Feiten 2005*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie MAMC (SD) [%]		Średnia zmiana % MAMC dla (95% CI) [SD]*		Różnica średnich zmian % (95% CI)*
				dla T0	dla Tk	Tk-T0	MAMC	
<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	VLPD+KA	4 miesiące	12	94,6 (11,6)	93,0 (11,0)	-1,6 (-10,6; 7,4)	-3,4 (-13,7; 6,9)	
	LPD			94,4 (10,6)	96,2 (7,4)	1,8 (-5,5; 9,1) [11,5]		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona na podstawie wyników analizowanego badania różnica średnich zmian procentowego MAMC pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD dla 4-miesięcznego okresu obserwacji wynosi -3,4 (95% CI: -13,7; 6,9) i nie jest istotna statystycznie.

#### 2.6.4.5. Masa tkanki tłuszczowej

Jedynie w dwóch włączonych badaniach: *Feiten 2005* oraz *Malvy 1999* oceniano masę tkanki tłuszczowej. Wyniki dla 4-miesięcznego okresu obserwacji przedstawiono jako procentową masę tkanki tłuszczowej, natomiast dla okresu obserwacji od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy) wartości parametru podano jako średnie w kilogramach.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące procentowej masy tkanki tłuszczowej ocenianej w 4-miesięcznym okresie obserwacji.

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Tabela 42. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicą średnich zmian procentowej masy tkanki tłuszczowej dla okresu obserwacji: 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia masa tkanki tłuszczowej (SD) [%]		Średnia zmiana masy tkanki tłuszczowej dla Tk-T0 [SD]*	Różnica średnich zmian masy tkanki tłuszczowej (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
Feiten 2005 (IIA)	VLPD+KA	4 m-ce	11	23,5 (10,1)	22,0 (9,3)	-1,5 (-9,6; 6,6) [12,1]	-1,50 (-12,71; 9,71)
	LPD		12	25,7 (11,8)	25,7 (11,9)	0,0 (-9,5; 9,5) [15,0]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Zarówno obliczone średnie zmiany procentowe masy tkanki tłuszczowej względem *baseline*, jak i różnica średnich zmian tego parametru pomiędzy grupami terapeutycznymi w badaniu Feiten 2005 nie wykazały istotności statystycznych.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące średniej masy tkanki tłuszczowej podanej w kilogramach i ocenianej w okresie obserwacji od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy).

Tabela 43. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicą średnich zmian masy tkanki tłuszczowej dla okresu obserwacji: średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Malvy 1999)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia masa tkanki tłuszczowej (SD) [kg]		Średnia zmiana masy tkanki tłuszczowej dla Tk-T0 [SD]*	Różnica średnich zmian masy tkanki tłuszczowej (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
Malvy 1999 (IIA)	VLPD+KA	Od 3 do 37 m-cy (średnio 18 m-cy)	25	22,9 (6,7)	21,9 (7,1)	-1,00 (-4,83; 2,83) [9,28]	-7,5 (-13,0; -2,0)
	LPD	18 m-cy	25	10,9 (8,8)	17,4 (6,7)	6,5 (2,16; 10,84) [10,51]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż obliczone średnie zmiany parametru względem *baseline* u pacjentów leczonych dietą niskobiałkową (LPD) wykazały znamienność statystyczną (6,5 (95% CI: 2,16; 10,84)). Różnica średnich zmian masy tkanki tłuszczowej pomiędzy grupami VLPD+KA vs LPD wykazała znamienność statystyczną na korzyść grupy komparatora (LPD) i wyniosła -7,5 (95% CI: -13,0; -2,0).

#### 2.6.4.6. Beztłuszczowa masa ciała

Również w badaniach Feiten 2005 oraz Malvy 1999 oceniano beztłuszczową masę ciała. Wyniki dla 4-miesięcznego i średnio 18-miesięcznego okresu obserwacji przedstawiono jako średnie wartości podane w kilogramach.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego dla dwóch okresów obserwacji: 4-miesiące oraz średnio 18 miesięcy.

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Zołącznik (aktualizacja)

Tabela 44. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicą średnich zmian beztłuszczowej masy ciała dla dwóch okresów obserwacji: 4 miesiące i średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005, Malvy 1999)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia beztłuszczowa masa ciała (SD) [kg]		Średnia zmiana beztłuszczowej masy ciała dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*		Różnica średnich zmian beztłuszczowej masy ciała (95% CI)*
				dla T0	dla Tk			
Feiten 2005 (IIA)	VLPD+KA	4 m-ce	11	50,9 (12,5)	51,2 (12,5)	0,30 (-10,15; 10,75)	[15,56]	-0,20 (-12,53; 12,13)
	LPD		12	50,0 (11,5)	50,5 (11,7)	0,50 (-8,78; 9,78)	[14,61]	
Malvy 1999 (IIA)	VLPD+KA	Od 3 do 37 m-cy	25	23,2 (6,7)	22,3 (5,1)	-0,90 (-4,20; 2,40) [8,00]		-2,00 (-7,44; 3,44)
	LPD	(średnio 18 m-cy)	25	24,2 (8,5)	25,3 (8,4)	1,10 (-3,58; 5,78) [11,34]		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie obliczonych średnich zmian beztłuszczowej masy ciała względem baseline jak i różnicy średnich zmian tego parametru pomiędzy grupami terapeutycznymi nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla obu okresów obserwacji: 4 miesiące oraz średnio 18 miesięcy.

## 2.6.5. Wskaźniki biochemiczne

### 2.6.5.1. Stężenie albumin w surowicy

We wszystkich włączonych do analizy głównych próbach klinicznych oceniano stężenie albumin w surowicy dla okresów obserwacji: 12 i [REDACTED] miesięcy (NCT02031224), średnio 18 miesięcy (od 3 do 37 miesięcy w badaniu Malvy 1999) oraz 4 miesiące (Feiten 2005). Wyniki poddano metaanalizie dla badań prowadzonych z okresem obserwacji od 12 do średnio 18 miesięcy, [REDACTED]

[REDACTED] Natomiast oddzielnie przedstawiono obliczone różnice średnich zmian dla 4-miesięcznego krótkiego okresu obserwacji (Feiten 2005).

Szczegółowe dane odnośnie analizowanego parametru przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 45. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia albumin dla okresów obserwacji: ok. 12 miesięcy, średnio 18 miesięcy oraz 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie albumin (SD) [g/dl]		Średnia zmiana stężenia albumin dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	
				dla T0	dla Tk		
NCT02031224 (IIA) <sup>^</sup>	VLPD+KA	48 tyg. (ok. 12 m-cy)	26	3,9 (0,3)	4,2 (0,6)	0,30 (0,04; 0,56) [0,64]	
	LPD		19	4,1 (0,4)	4,0 (0,5)	-0,10 (-0,39; 0,19) [0,60]	

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

<b>Malvy 1999 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	Od 3 do 37 m-cy	25	4,20 (0,54)	4,37 (0,38)	0,17 (-0,09; 0,43) [0,63]
	<b>LPD</b>	(średnio 18 m-cy)	25	4,26 (0,36)	4,15 (0,34)	-0,11 (-0,30; 0,08) [0,46]
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	4 m-ce	11	4,1 (0,4)	4,1 (0,45)	0,00 (-0,36; 0,36) [0,54]
	<b>LPD</b>		10	4,3 (0,3)	4,3 (0,4)	0,00 (-0,31; 0,31) [0,43]

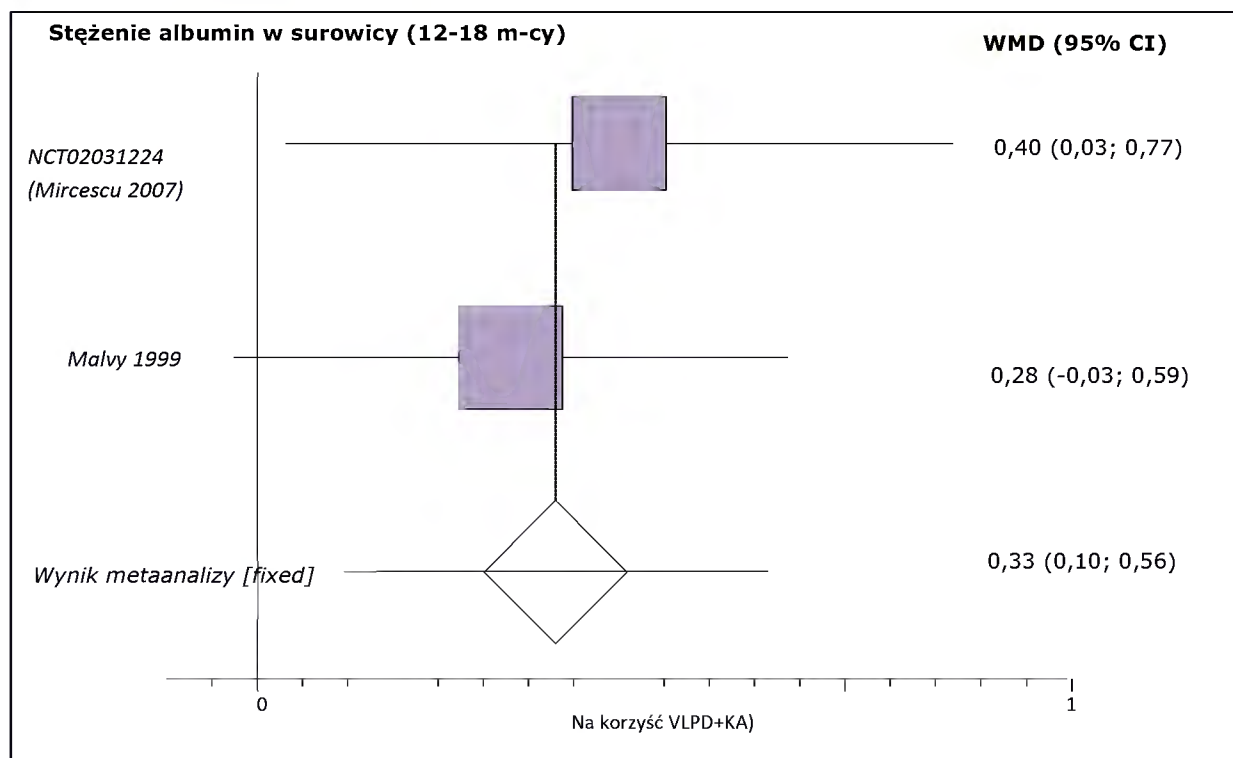
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Dane na podstawie publikacji *Mircescu 2007* [9]

Obliczone średnie zmiany stężenia albumin względem *baseline* wskazują na korzyść grupy stosującej ketodietę jedynie dla 12 i 18-miesięcznego okresu leczenia (wzrost średniego stężenia albumin). W badaniu *Feiten 2005* nie zaobserwowano zmian w 4-miesięcznym okresie obserwacji.

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian stężenia albumin w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących ketodietę (0,3 g/kg/d białka+ preparat Ketosteril®) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową (0,6-0,65 g/kg/d) z dwóch analizowanych prób.

Wykres 4. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia albumin w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie *Mircescu 2007*, *Malvy 1999*)



Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań różnica średnich zmian (WMD) stężenia albumin w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi 0,33 (95% CI: 0,10; 0,56). Wynik wykazuje istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji ( $p=0,0059$ ). Jednak należy zauważyć, iż obserwowane zmiany tego parametru nie mają znaczenia klinicznego i mieszczą się w granicach normy. Na podstawie testu na heterogeniczność: Cochran  $Q = 0,243897$  ( $df = 1$ )  $p = 0,6214$ , nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

[Redacted content]

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie stężenia albumin w surowicy ocenianego w okresie obserwacji równym 4 miesiące w badaniu *Feiten 2005*.

Tabela 47. Obliczona różnica średnich zmian stężenia albumin pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (*Feiten 2005*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia zmiana stężenia albumin dla Tk-T0 (SD)*	Różnica średnich zmian stężenia albumin (95% CI)*
<i>Feiten (IIA)</i>	VLPD+KA	4 m-ce	11	0,00 (0,54)	0,00 (-0,42; 0,42)
	LPD		10	0,00 (0,43)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie wyników analizowanych w badaniu *Feiten 2005* nie wykazano różnicy średnich zmian stężenia albumin w surowicy pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD dla 4-miesięcznego okresu obserwacji i leczenia.

#### 2.6.5.2. Stężenie cholesterolu w surowicy

We wszystkich włączonych do analizy głównej eksperymentach oceniano stężenie cholesterolu w surowicy dla okresów obserwacji: 12 i [redacted] miesięcy (*NCT02031224*), średnio 18 miesięcy (od 3 do 37 miesięcy w badaniu *Malvy 1999*) oraz 4 miesięcy (*Feiten 2005*). Wyniki poddano metaanalizie dla badań prowadzonych z okresem obserwacji od 12 do średnio 18 miesięcy, [redacted]. Natomiast oddzielnie przedstawiono obliczone różnice średnich zmian dla 4-miesięcznego krótkiego okresu obserwacji (*Feiten 2005*).

Szczegółowe dane odnośnie analizowanego parametru przedstawiono poniżej w tabeli.

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Zołącznik (aktualizacja)*

Tabela 48. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia cholesterolu dla okresów obserwacji: ok. 12 miesięcy, średnio 18 miesięcy oraz 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999)

Badanie	I	Okres leczenia	N	Średnie stężenie cholesterolu (SD) [mg/dl]		Średnia zmiana stężenia cholesterolu dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*
				dla T0	dla Tk	
<b>NCT02031224 (IIA)**</b>	VLPD+KA	48 tyg. (ok. 12 m-cy)	26	205,3 (41,6)	197,1 (33,6)	-8,20 (-28,75; 12,35) [50,88]
	LPD		19	212,4 (23,1)	206,5 (31,4)	-5,90 (-23,43; 11,63) [36,37]
<b>Malvy 1999 (IIA)</b>	VLPD+KA	Od 3 do 37 m-cy	25	240,50 (23,59)^	228,90 (59,16)^	-11,60 (-36,57; 13,37) [60,49]
	LPD	(średnio 18 m-cy)	25	230,06 (57,22)^	219,23 (39,82)^	-10,83 (-38,16; 16,50) [66,21]
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	VLPD+KA	4 m-ce	12	198,0 (42,7)	205,0 (64,9)	7,00 (-36,95; 50,95) [69,17]
	LPD		12	192,0 (54,4)	205,0 (45,4)	13,00 (-27,09; 53,09) [63,10]

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane na podstawie publikacji *Mircescu 2007* [9]

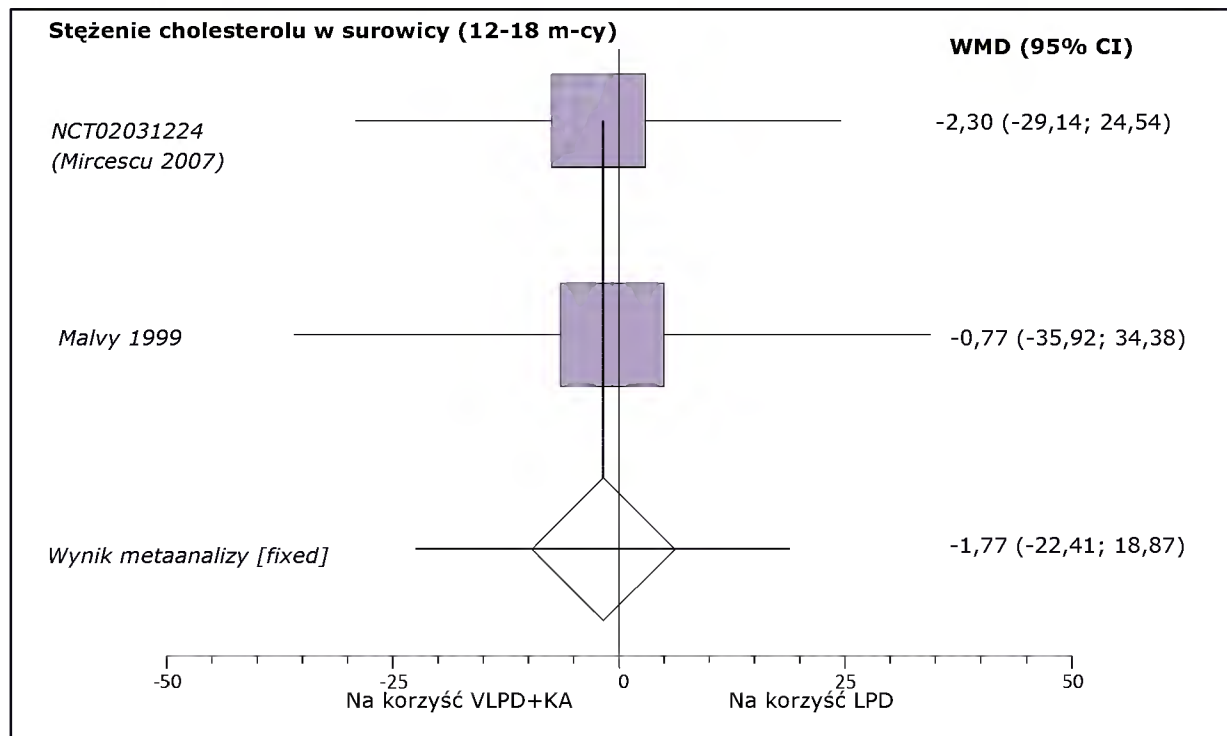
^ przeliczono jednostki z mmol/l na mg/dl

Jedynie w badaniu *Feiten 2005* odnotowano wzrost parametru w obu grupach terapeutycznych podczas 4 miesięcy leczenia VLPD+KA i LPD, w przeciwieństwie do badań *NCT02031224* i *Malvy 1999*, gdzie zaobserwowano spadek stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy względem wartości wejściowych, nieco większy w grupie stosującej ketodietę po 12 i średnio 18 miesiącach leczenia.

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian stężenia cholesterolu w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących ketodietę (0,3 g/kg/d białka+ preparat Ketosteril®) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową (0,6-0,65 g/kg/d) z dwóch prób.

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Wykres 5. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia cholesterolu w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, Malvy 1999)



Obliczona w wyniku metaanalizy trzech badań różnica średnich zmian (WMD) stężenia cholesterolu w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy obserwacji i leczenia pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi -1,77 (95% CI: -22,41; 18,87). Wynik nie wykazuje istotności statystycznej ( $p=0,8663$ ). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran  $Q = 0,004769$  ( $df = 1$ )  $p = 0,9449$ . Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

[Redacted table content]

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie stężenia cholesterolu w surowicy ocenianego w okresie obserwacji i leczenia równym 4 miesiące w badaniu Feiten 2005.



Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Tabela 50. Obliczona różnica średnich zmian stężenia cholesterolu w surowicy pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia zmiana stężenia cholesterolu dla Tk-T0 (SD)*	Różnica średnich zmian stężenia cholesterolu (95% CI)*
<i>Feiten (IIA)</i>	VLPD+KA	4 m-ce	12	7,00 (69,17)	-6,00 (-58,97; 46,97)
	LPD		12	13,00 (63,10)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie wyników analizowanych w badaniu *Feiten 2005* nie wykazano różnicy średnich zmian stężenia cholesterolu w surowicy pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD dla 4-miesięcznego okresu obserwacji i leczenia.

### 2.6.5.3. Stężenie triglicerydów

Jedynie w badaniach *Feiten 2005* oraz *Malvy 1999* analizowano taki punkt końcowy, jak stężenie triglicerydów w surowicy. W pierwszej próbie klinicznej okres obserwacji i leczenia wynosił 4 miesiące, natomiast w drugiej od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy).

Poniżej w tabeli zestawiono szczegółowe dane analizowanego punktu końcowego dla dwóch okresów obserwacji.

Tabela 51. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicami średnich zmian stężenia triglicerydów dla okresów obserwacji: 4 miesiące oraz średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005, Malvy 1999)

Badanie	I	Okres leczenia	N	Średnie stężenie triglicerydów [mg/dl] dla T0	Średnie stężenie triglicerydów (SD) dla Tk	Średnia zmiana stężenia triglicerydów dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian stężenia triglicerydów (95% CI)*
<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	VLPD+KA	4 m-ce	12	137,0 (59,2)	163,0 (68,8)	26,00 (-25,35; 77,35) [80,82]	22,00 (-61,05; 105,05)
	LPD		12	173,0 (88,6)	177,0 (105,3)	4,00 (-73,86; 81,86) [122,54]	
<i>Malvy 1999 (IIA)</i>	VLPD+KA	Od 3 do 37 m-cy (średnio 18 m-cy)	25	196,0 (77,0)^	247,0 (78,0)^	51,00 (8,04; 93,96) [104,07]	26,00 (-39,19; 91,19)
	LPD		25	165,0 (92,0)^	190,0 (101,0)^	25,00 (-28,55; 78,55) [129,73]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ przeliczono jednostki z g/l na mg/dl

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż w obu analizowanych próbach klinicznych odnotowano wzrost średniego stężenia triglicerydów w surowicy względem *baseline* u wszystkich pacjentów, natomiast jedynie u pacjentów leczonych ketoanalogiem (Ketosteril®) w połączeniu z dietą VLPD w okresie obserwacji i leczenia średnio 18 miesięcy obliczona średnia zmiana parametru wykazała znamienność statystyczną względem wartości wyjściowej i wyniosła 51 (95% CI: 8,04; 93,96). Jednak obliczone różnice średnich zmian parametru pomiędzy

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

grupami nie wykazały znamienności statystycznych zarówno dla krótkiego jak i dłuższego okresu leczenia i obserwacji.

#### 2.6.5.4. Stężenie RBP

Jedynie autorzy badania *Malvy 1999* przedstawili dane odnośnie stężenia białka wiążącego retinol (RBP, ang. *retinol binding protein*) dla okresu obserwacji od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy).

Szczegółowe wyniki badania *Malvy 1999* odnośnie stężenia RBP zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela S2. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicami średnich zmian stężenia RBP dla okresu obserwacji: średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Malvy 1999)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie RBP (SD) [mg/dl]^		Średnia zmiana stężenia RBP dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian stężenia RBP (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
<i>Malvy 1999 (IIA)</i>	VLPD+KA	Od 3 do 37 m-cy (średnio 18 m-cy)	25	2,8 (0,4)	2,0 (0,5)	-0,80 (-1,05; -0,55) [0,61]	-1,00 (-1,34; -0,66)
	LPD		25	1,5 (0,4)	1,7 (0,5)	0,20 (-0,05; 0,45) [0,61]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ przeliczono jednostki z g/l na mg/dl

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż średni spadek stężenia RBP względem *baseline* był istotny statystycznie w grupie analizowanej interwencji (VLPD+KA) i wyniósł -0,8 (95% CI: -1,05; -0,55). Obliczona różnica średnich zmian tego parametru pomiędzy grupami VLPD+KA vs LPD dla okresu leczenia wynoszącego średnio 18 miesięcy wyniosła -1,00 (95% CI: -1,34; -0,66) i wykazała istotność statystyczną na korzyść komparatora (LPD). Jednak należy zauważyć iż w obu grupach nie osiągnięto normy analizowanego parametru, która wynosi od 3 do 6 mg/dl.

#### 2.6.6. Prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA)

W badaniu *NCT02031224* podano wyniki dotyczące oceny stanu odżywienia pacjentów według subiektywnej globalnej skali oceny (SGA, ang. *subjective global assessment*). Opis użytej skali wraz ze sposobem oceny stanu odżywienia został przedstawiony w załączniku 14.6. Punkt końcowy będący parametrem z zakresu bezpieczeństwa ocenianej interwencji analizowano jako liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA) w okresie obserwacji 12 i ■ miesięcy.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane odnośnie tego punktu końcowego.

Tabela S3. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA) dla 12 i ■ miesięcy obserwacji; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)
<b>NCT02031224 (IIA)*</b>	VLPD+KA	48 tyg. (ok. 12 m-cy)	26	23** (87)	0,90 (0,07; 8,83)
	LPD		19	17** (90)	

\* dane pochodzące z publikacji *Mircescu 2007* [9];

\*\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetki pacjentów, u których odnotowano prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA) są podobne w obu ramionach terapeutycznych oraz obu badaniach i wynoszą [redacted] do 90%. Obliczone ilorazy szans wystąpienia prawidłowego stanu odżywienia (A wg SGA) wynoszą dla 12 i [redacted] miesięcznego okresu obserwacji odpowiednio 0,9 (95% CI: 0,07; 8,83) i [redacted] i nie wykazują znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD.

### 2.6.7. Compliance

W celu uzyskania skuteczności analizowanej interwencji bezwzględnie obowiązkowe jest stosowanie się do zaleceń dietetycznych, co również było uwzględnione w kryteriach włączenia do badań. Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej (*compliance*) została przedstawiona we wszystkich badaniach na podstawie dobowego spożycia białka (z wydalania azotu mocznikowego lub UNA, ang. *urea nitrogen appearance* przy użyciu wzoru Maroni'ego) oraz energii w próbach *NCT02031224* oraz *Feiten 2005*. W badaniu *NCT02031224* i *Malvy 1999* dodatkowo oceniono *compliance*, na podstawie liczby pacjentów nie stosujących się do zalecanej diety. Okres obserwacji i leczenia w badaniu *NCT02031224* wynosił 12 i [redacted] miesięcy, natomiast w badaniu *Feiten 2005* - 4 miesiące. Pacjenci uczestniczący w próbie klinicznej *Malvy 1999* byli monitorowani przez okres od 3 do 37 miesięcy (średni okres obserwacji wynosił około 18 miesięcy).

#### 2.6.7.1. Pacjenci stosujący się do zalecanej diety

W próbach klinicznych *NCT02031224* [redacted] i *Malvy 1999* przedstawiono liczby pacjentów, którzy nie stosowali się do zalecanej diety. [redacted]  
[redacted] W eksperymencie *Malvy 1999* 6 pacjentów odmówiło stosowania się do VLPD+KA, a 2 pacjentów odmówiło diety LPD. Na podstawie tych danych przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, którzy przestrzegali dyscypliny terapeutycznej w okresie trwania badań.

Szczegółowe dane wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia omawianego punktu końcowego w okresie obserwacji do 37 miesięcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54 Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy stosowali się do zalecanej diety w okresie do 37 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie [redacted], Malvy 1999)

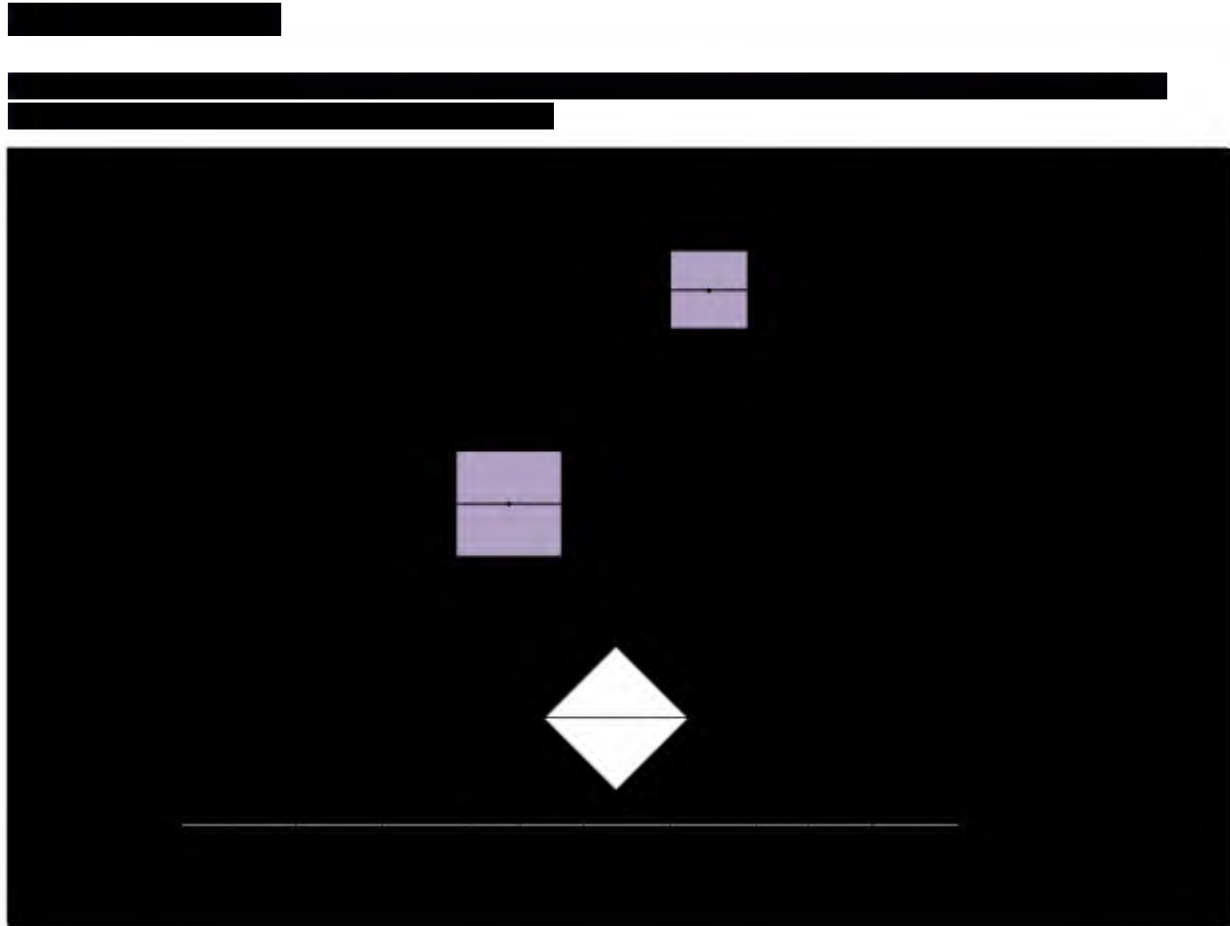
Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)**
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Malvy 1999 (IIA)</b>	VLPD+KA		25	19 (76)**	

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

LPD	Od 3 do 37 m-cy (śr. 18 m-cy)	25	23 (92) **
-----	----------------------------------	----	------------

\*\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Poniżej przedstawiono metaanalizę dwóch badań dla oceny *compliance* w grupach VLPD+KA i LPD w okresie



#### 2.6.7.2. Spożycie białka

Spożycie białka (*protein intake*) podane w g/kg/dobę oceniano dla okresu obserwacji i leczenia równego 12 i [redacted] miesięcy w badaniu *NCT02031224*, natomiast dla 4 miesięcy leczenia w badaniu *Feiten 2005*. W publikacji *Malvy 1999* autorzy przedstawili ocenę spożycia białka poprzez obecność azotu mocznikowego w g/dobę. Wyniki wszystkich badań przedstawiono osobno [redacted] oraz różnice w definicji analizowanego punktu końcowego.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Tabela 55. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) spożycia białka dla okresów obserwacji: 48 tygodni, średnio 18 miesięcy oraz 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999)

Badanie	I	Okres leczenia	N	Średnie spożycie białka (SD) [g/kg/d]		Średnia zmiana spożycia białka dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*
				dla T0	dla Tk	
<b>NCT02031224 (IIA)**</b>	VLPD+KA	48 tyg. (12 m-cy)	26	0,31 (0,09)	0,32 (0,07)	0,01 (-0,03; 0,05) [0,10]
	LPD		19	0,62 (0,1)	0,59 (0,08)	-0,03 (-0,09; 0,03) [0,12]
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	VLPD+KA	4 m-ce	10	0,68 (0,17)	0,43 (0,12)	-0,25 (-0,38; -0,12) [0,18]
	LPD		12	0,68 (0,19)	0,69 (0,18)	0,01 (-0,14; 0,16) [0,24]
<b>Malvy 1999 (IIA)</b>	VLPD+KA	Od 3 do 37 m-cy (średnio)	25	59,1 (14,4)^	37,6 (14,6)^	-21,50 (-29,54; -13,46) [19,48]
	LPD	18 m-cy)	25	59,6 (19,3)^	52,67 (12,8)^	-6,93 (-16,01; 2,15) [22,00]

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane pochodzące z publikacji *Mircescu 2007* [9];

^dane podane w g/d

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż jedynie w badaniu *Feiten 2005* oraz *Malvy 1999* odnotowano istotny statystycznie spadek spożycia białka względem baseline w grupie leczonej ketoanalogiem (Ketosteril®) w połączeniu z dietą o znacznie ograniczonej podaży białka do 0,3 g/kg/d. Średnia zmiana spożycia białka względem *baseline* wynosi -0,25 (95% CI: -0,38; -0,12) w 4-miesięcznym okresie obserwacji oraz -21,5 (95% CI: -29,54; -13,46) w średnio 18-miesięcznym okresie leczenia i obserwacji.

Poniżej w tabeli zaprezentowano obliczone różnice średnich zmian spożycia białka ocenianych w okresie obserwacji i leczenia równym ok. 12 miesięcy (*NCT02031224*), 4 miesiące (*Feiten 2005*) oraz średnio 18 miesięcy (*Malvy 1999*).

Tabela 56. Obliczona różnica średnich zmian spożycia białka pomiędzy grupami dla 4 miesięcy i średnio 18 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia zmiana spożycia białka dla Tk-T0 (SD)*	Różnica średnich zmian spożycia białka (95% CI)*
<b>NCT02031224 (IIA)**</b>	VLPD+KA	48 tyg. (12 m-cy)	26	0,01 (0,10)	0,04 (-0,02; 0,10)
	LPD		19	-0,03 (0,12)	
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	VLPD+KA	4 m-ce	10	-0,25 (0,18)^	-0,26 (-0,44; -0,08)
	LPD		12	0,01 (0,24)^	
<b>Malvy 1999 (IIA)</b>	VLPD+KA		25	-21,50 (19,48)^	-14,57 (-26,09; -3,05)

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

	Od 3 do 37		
LPD	m-cy (średnio 18 m-cy)	25	-6,93 (22,00) <sup>^^</sup>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\*dane na podstawie publikacji *Mircescu 2007* [9];

<sup>^</sup>dane w g/kg/d;

<sup>^^</sup>dane w g/d

Na podstawie wyników analizowanych w badaniu *NCT02031224* wykazano w obu grupach terapeutycznych, iż spożycie białka było zgodne z zalecanym i utrzymywało się na podobnym poziomie przez 12 miesięcy leczenia. Różnica średnich zmian dla tego parametru wyniosła 0,04 (95% CI: -0,02; 0,10) i nie wykazała znamienności statystycznej. W badaniu *Feiten 2005* widoczne jest również iż na końcu badania spożycie białka jest zbliżone do zalecanego, choć nieco wyższe w obu grupach: średnie spożycie białek na końcu badania wynosiło 0,43 w grupie VLPD+KA, a w grupie LPD 0,69 g/kg/d. Różnica średnich zmian spożycia białka wykazała znamienność statystyczną i wyniosła -0,26 (95% CI: -0,44; -0,08). W próbie *Malvy 1999* różnica średnich zmian wyniosła -14,57 (95% CI: -26,09; -3,05), co wskazywało na stosowanie się do zalecanej diety.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 2.6.7.3. Podaż energii

Podaż energii (*energy intake*) podane w kcal/kg/dobę oceniano dla okresu obserwacji i leczenia równego 12 i [redacted] miesięcy w badaniu *NCT02031224* oraz w badaniu *Feiten 2005* dla 4 miesięcy leczenia. W publikacji badania *Malvy 1999* autorzy nie przedstawili oceny podaży energii. Wyniki badań analizowano osobno, z uwagi na różnice w okresach obserwacji.

Szczegółowe informacje oraz wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Tabela S8. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) podaży energii dla okresów obserwacji: 12 i 15 miesięcy oraz 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224, Feiten 2005)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia podaż energii (SD) [kcal/kg/d]		Średnia zmiana energii dla (95% CI) [SD]*	podaży dla Tk-T0
				dla T0	dla Tk		
<b>NCT02031224 (IIA)**</b>	VLPD+KA	48 tyg. (ok. 12 m-cy)	26	31,2 (2,3)	31,8 (2,1)	0,60 (-0,60; 1,80) [2,97]	
	LPD		19	32,3 (2,1)	31,0 (1,9)	-1,30 (-2,57; -0,03) [2,63]	
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	VLPD+KA	4 m-ce	12	23,6 (6,4)	22,9 (7,0)	-0,70 (-6,07; 4,67) [8,45]	
	LPD		12	22,9 (7,8)	24,0 (6,7)	1,10 (-4,72; 6,92) [9,16]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane pochodzące z publikacji *Mircescu 2007* [9]

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż jedynie w badaniu *NCT02031224 (Mircescu 2007)* w grupie LPD otrzymano istotną statystycznie średnią zmianę podaży energii względem wartości wejściowej, która wyniosła -1,3 (95% CI: -2,57; -0,03). Obliczone pozostałe średnie zmiany parametru nie wykazały istotności statystycznych.

Poniżej w tabeli zaprezentowano obliczoną różnicę średnich zmian podaży energii ocenianych w okresie obserwacji i leczenia równym ok. 12 miesięcy (*NCT02031224*) i 4 miesiące (*Feiten 2005*).

Tabela S9. Obliczona różnica średnich zmian podaży energii pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie *Mircescu 2007*, *Feiten 2005*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia spożycia dla Tk-T0 w kcal/kg/d	zmiana białka (SD)*	Różnica średnich zmian spożycia białka (95% CI)*
<b>NCT02031224 (II A)**</b>	VLPD+KA	48 tyg. (ok. 12 m-cy)	26	0,60 (2,97)		1,9 (0,22; 3,58)
	LPD		19	-1,30 (2,63)		
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	VLPD+KA	4 m-ce	12	-0,70 (8,45)		-1,80 (-8,85; 5,25)
	LPD		12	1,10 (9,16)		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane pochodzące z publikacji *Mircescu 2007* [9]

Obliczona różnica średnich zmian w badaniu *NCT02031224* pomiędzy grupami wynosi 1,9 (95% CI: 0,22; 3,58) i choć wykazuje znamienność statystyczną, różnica ta nie jest istotna klinicznie. Obliczona różnica średnich zmian podaży energii pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD wynosi -1,8 (95% CI: -8,85; 5,25) i nie wykazuje istotności statystycznej w analizowanym krótkim okresie obserwacji równym 4 miesiące.

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Zołącznik (aktualizacja)*

[Redacted Table]

### 2.6.8. Utrata pacjentów z badania

W próbach klinicznych *NCT02031224* oraz *Malvy 1999* oceniano punkt końcowy dotyczący utraty pacjentów z badania w analizowanym okresie obserwacji od 48 tygodni (12 miesięcy) do średnio 18 miesięcy (3-37 miesięcy). W ocenianym badaniu *Feiten 2005* autorzy nie zawarli informacji odnośnie utraty pacjentów z badania, choć przy przedstawieniu wyników dla niektórych parametrów podają zredukowaną liczbę osób, u których dokonano oceny (n=11 lub n=10 w każdej z grup).

Poniżej w tabeli zebrano szczegółowe dane odnośnie utraty pacjentów z badania w analizowanym okresie obserwacji.

Tabela 61. Liczby oraz odsetki pacjentów, których utracono z badania w okresie obserwacji od 12 do średnio 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (*NCT02031224*, *Malvy 1999*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>NCT02031224 (IIA)**</i>	VLPD+KA	48 tyg. (ok. 12 m-cy)	27	1 (4*)
	LPD		26	7 (27*)
<i>Malvy 1999 (IIA)</i>	VLPD+KA	Od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy)	25	8 (32*)
	LPD		25	4 (16*)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\*Dane na podstawie *Mircescu 2007* [9]

[Redacted Table]

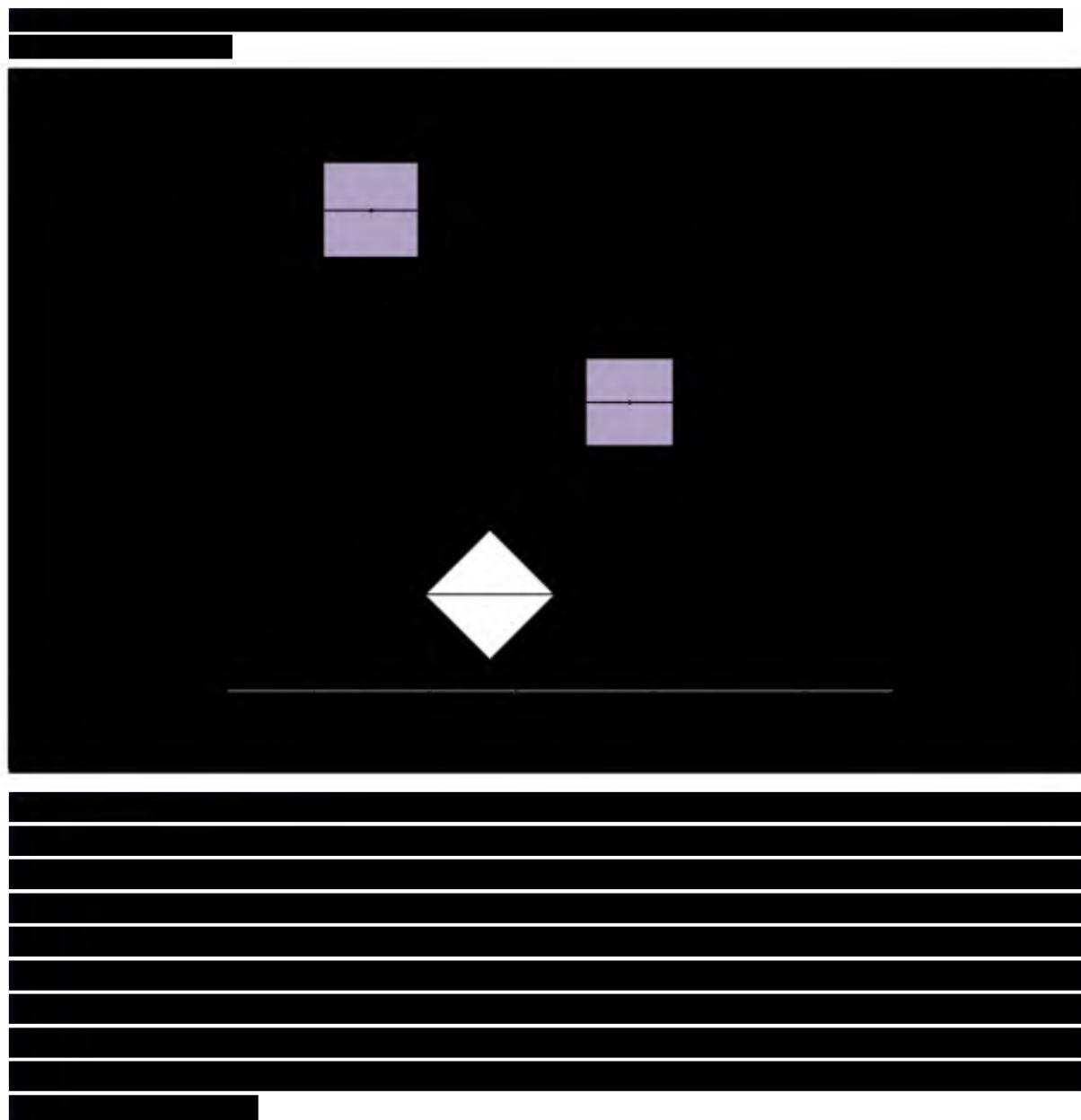


*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

W próbie NCT02031224 w 12-miesięcznym okresie obserwacji (*Mircescu 2007*) wszyscy pacjenci, którzy zostali utraceni z badania przegrali leczenie z powodu rozpoczęcia RRT. Obliczony iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego wynosi więc 0,10 (95% CI: 0,002; 0,96) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA).

W eksperymencie *Malvy 1999* w grupie VLPD+KA 6 pacjentów odmówiło przyjmowania diety, a 2 pacjentów zmarło, natomiast w grupie LPD 2 pacjentów odmówiło stosowania się do diety, a 2 kolejnych pacjentów zmarło w analizowanym okresie obserwacji.

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy ilorazu szans utraty pacjentów z badania w okresie [redacted] do średnio 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril®) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6-0,65 g/kg/d z dwóch analizowanych prób.



*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*



#### **2.6.9. Działania niepożądane**

W badaniu NCT02031224 monitorowano bezpieczeństwo zastosowanej interwencji poprzez wystąpienie działań niepożądanych. W analizowanym okresie obserwacji [REDACTED] nie wystąpiły żadne działania niepożądane. A więc zastosowanie diety ze znacznie ograniczoną zawartością białka uzupełnianą ketoanalogami (preparat Ketosteril®) jest bezpieczną i dobrze tolerowaną terapią.

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

### 3. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

#### 3.1. Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji tj. produktu leczniczego Ketosteril® stosowanego u osób powyżej 18 r. życia w IV lub V stadium przewlekłej choroby nerek z przeciwwskazaniem (w tym brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa opiera się na identyfikacji działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi HTA [1] oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2, 3], przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka związanego ze stosowaniem preparatu Ketosteril® w analizowanym wskazaniu.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ketosteril® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 23.07.2015, pochodzące w szczególności ze stron internetowych *European Medicines Agency (EMA)*, *Food and Drug Administration (FDA)* i Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URLP).

W niniejszym rozdziale dokonano również aktualizacji danych z zakresu bezpieczeństwa analizowanej interwencji na podstawie aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Ketosteril® [7].

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem preparatu Ketosteril® stosowanego u osób powyżej 18 roku życia z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w IV lub V stadium z przeciwwskazaniem (w tym brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego.

#### 3.2. Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie działań niepożądanych

W aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Ketosteril® zamieszczono informację, iż jedynym działaniem niepożądanym, jakie może się rozwinąć w trakcie stosowania tego preparatu jest hiperkalcemia (zaburzenia metabolizmu i odżywiania), której częstość występowania oceniono na bardzo rzadką (<1/10000) [7]. Zaleca się, by w przypadku wystąpienia ww. działania niepożądanego zmniejszyć dawkę witaminy D. W przypadku utrzymywania się hiperkalcemii, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Ketosteril® oraz wszystkich innych źródeł wapnia. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Produkt leczniczy Ketosteril® nie wykazuje działania teratogennego [7].

Preparat Ketosteril® stosowany jest wraz z dietą o bardzo niskiej zawartości białka. Zastosowanie diet niskobiałkowych lub bardzo niskobiałkowych (o zawartości białka 0,3 g/kg/d.) może wiązać się z ryzykiem pojawienia się niedożywienia białkowo-kalorycznego, które notuje się u 25-40% pacjentów z PChN leczonych zachowawczo [15]. Na podstawie wytycznych *European Best Practice Guidelines (EBPG)* oraz *The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI Guidelines 2000)* sformułowano zalecenia dotyczące oceny stanu odżywienia oraz postępowania w przypadku niedożywienia [16]. Ocena stanu odżywienia obejmuje:

- wywiad żywieniowy (zalecaną metodą jest 3-dniowy kalendarz dietetyczny, możliwe jest również zbieranie 24-godzinne wywiadu);

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

- 7-punktową Subiektywną Ocenę Stanu Odżywienia (SGA, *Subjective Global Assessment*);
- badania antropometryczne (masa ciała, wskaźnik masy ciała - BMI, obwód ramienia, grubość fałdu skórniego lub skład ciała mierzony metodą bioimpedancji);
- znormalizowany wskaźnik katabolizmu białek (nPNA, *normalized Protein Nitrogen Appearance*);
- stężenie albuminy i prealbuminy w surowicy;
- stężenie cholesterolu w surowicy;
- stężenie białka C reaktywnego (CRP, *C reactive protein*) w surowicy [16].

Zaprezentowany powyższej profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie. Jedynym opisywanym działaniem niepożądanym, które odnotowano w kontrolowanych badaniach klinicznych była przejściowa hiperkalcemia o łagodnym przebiegu u 1 pacjenta, która ustąpiła po przerwaniu suplementacji witaminy D.

### **3.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL**

Nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa preparatu Ketasteril® na stronach internetowych: *European Medicines Agency* [12], *Food and Drug Administration* [13] oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [14].

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

## 4. POPRAWKI DO ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Niniejsze poprawki do analizy wrażliwości dotyczą jedynie populacji pacjentów w stadium IV i V PChN, dla której uwzględniono badania *NCT02031224 (Mircescu 2007) [9]*, *Malvy 1999 [11]*, *MDRDS Study B [18, 19, 20, 21]* i *Di Iorio 2003 [17]* (podrozdział 9.1.1. analizy pierwotnej). Szczegółowe dane odnośnie wyników wyszukiwania i charakterystyki uwzględnionych badań przedstawiono w pierwotnej analizie w rozdziale 9.1.

### 4.1. Opis heterogeniczności metodologicznej

W celu osiągnięcia równowagi czynników zakłócających, metodologia włączonych do analizy badań (*NCT02031224*, *Malvy 1999*, *MDRDS Study B*, *Di Iorio 2003*) uwzględniała przydział pacjentów do poszczególnych grup na drodze randomizacji, kwalifikując pacjentów do grupy stosującej ketodietę – VLPD+KA (dieta ze znacznie ograniczoną podażą białka uzupełniana ketoanalogami lub do grupy stosującej konwencjonalną dietę niskobiałkową - LPD).

Jedynie w badaniu *MDRDS Study B* podano opis zastosowanej metody randomizacji. Pacjentów losowo przydzielono do grup terapeutycznych w oparciu o randomizację ze stratyfikacją pod względem ośrodka oraz średniego ciśnienia krwi przed włączeniem do badania. Ponadto w badaniu *NCT02031224* podano, iż pacjentów losowo przydzielono do grup terapeutycznych w stosunku 1:1, choć na podstawie liczb pacjentów przydzielonych do grup w pozostałych badaniach widoczna jest ta sama zależność.

Autorzy badań nie podali informacji dotyczących utajnienia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć zatem na uwadze, iż badania z brakiem utajnienia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanych interwencji.

Jedynie w próbach klinicznych *NCT02031224* oraz *Di Iorio 2003* autorzy przedstawili sposób kalkulacji próby. W badaniu *NCT02031224* aby uzyskać istotną statystycznie różnicę 10% pomiędzy grupami (z 95% prawdopodobieństwem i 80% mocą statystyczną) w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego, zakładając 25% prawdopodobieństwo osiągnięcia schyłkowej niewydolności nerek (SNN) lub 50% redukcji eGFR, oszacowano, iż w każdym ramieniu musiałyby się znaleźć 96 pacjentów. Wielkość próby uzyskana w eksperymencie opublikowanym *Mircescu 2007* nie była wystarczająca by wykazać wpływ zastosowanej interwencji na zmianę szybkości progresji choroby. W badaniu *Di Iorio 2003* do oszacowania wielkości próby wykorzystano główny parametr skuteczności: procentowa zmiana dawki EPO. Minimalna liczba 8 pacjentów w każdej z grup była wymagana, by z 90% mocą statystyczną wykryć redukcję dawki EPO o 30% ( $p < 0,05$ ).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa badań *Malvy 1999*, *MDRDS Study B* oraz *Di Iorio 2003* została przeprowadzona w oparciu o populację ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Natomiast w badaniu *NCT02031224* analiza ITT była spełniona w ocenie: pierwszorzędnego punktu końcowego (wystąpienie SNN lub 50% redukcja eGFR), zgonów, pacjentów stosujących się do zalecanej diety, utraty pacjentów z badania i zdarzeń niepożądanych.

W analizowanych badaniach odnotowano różnice w okresach obserwacji. W badaniu *NCT02031224 (Mircescu 2007)* wszystkie oceniane punkty końcowe były oceniane w ok. 12 miesięcznym okresie leczenia i obserwacji równym. W próbie klinicznej *Malvy 1999* okres obserwacji wynosił co najmniej 3 miesiące do około 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy). 18 miesięczny okres obserwacji został uwzględniony w badaniu *Di Iorio 2003*, natomiast w badaniu *MDRDS Study B* średni okres follow-up wynosił 2,2 roku. Wyniki ww. badań zdecydowano się poddać metaanalizie.

W procesie oceny wiarygodności badań włączonym próbom klinicznym przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności zgodnie z zasadami EBM przy użyciu skali Jadad. Badania *NCT02031224*, *Malvy 1999*

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

oraz *Di Iorio 2003* włączone do analizy otrzymały po 2 punkty w skali Jadad na 5 możliwych, z powodu nie przedstawienia opisu randomizacji oraz braku zaślepienia próby. Badanie *MDRDS Study B* oceniono na 3 punkty w skali Jadad z powodu braku opisu zaślepienia próby.

Autorzy analizy pragną jednak zwrócić uwagę na fakt, że z uwagi na nietypowe interwencje, stanowiące dietę niskobiałkową uzupełnianą bądź nie preparatem dietetycznym, zaślepienie pacjenta byłoby trudne do zrealizowania. Rozpatrując w kontekście nietypowej interwencji wiarygodność włączonych do analizy badań, maksymalna możliwa liczba punktów w skali Jadad powinna wynosić 3 punkty.

## 4.2. Opis heterogeniczności klinicznej

Porównując analizowane badania pod względem populacji pacjentów włączonych do tych czterech prób klinicznych należy zwrócić uwagę przede wszystkim na stopień zaawansowania przewlekłej choroby nerek (PChN). Choć wszyscy pacjenci włączeni do analizowanych eksperymentów byli w stadium IV lub V PChN, należy zwrócić uwagę na współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) oszacowany u tych pacjentów na wejściu, które stanowią parametry oceny zaawansowania choroby. Do próby klinicznej *Malvy 1999* włączano pacjentów z najniższym GFR <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, co odpowiada za większy stopień zaawansowania PChN u tych pacjentów. W badaniu *Di Iorio 2003* jednym z kryteriów włączenia pacjentów do badania był klirens kreatyniny <25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Do badania *MDRDS Study B* zakwalifikowano pacjentów z GFR na poziomie 13-24 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Natomiast w badaniu *NCT02031224* włączani pacjenci mieli GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Stadium zaawansowania choroby rzutuje przede wszystkim na czas trwania choroby, czas od rozpoczęcia leczenia do wprowadzenia terapii nerkozastępczej, zgony oraz utratę pacjentów z badania.

Analizowane publikacje różnią się między sobą pod względem liczby pacjentów uczestniczących w badaniach. Próbę *NCT02031224* oraz *MDRDS Study B* przeprowadzono na stosunkowo dużej populacji (po ponad 100 pacjentów w jednym ramieniu) w przeciwieństwie do pozostałych badań (*Malvy 1999* oraz *Di Iorio 2003*), gdzie w jednej grupie znajduje się mniej niż 30 pacjentów. Jednak w uwzględnionej publikacji do badania *NCT02031224* (*Mircescu 2007*) analizowana próba była mała (mniej niż 30 pts w grupie).

Ze względu na brak danych dotyczących szczegółowej charakterystyki pacjentów w badaniu *Di Iorio 2003*, nie można ocenić heterogeniczności pod względem cech demograficznych w porównaniu z pozostałymi publikacjami uwzględnionymi w analizie wrażliwości niniejszego przeglądu. Odsetek mężczyzn w pozostałych badaniach był większy niż kobiet i wynosił od 56% do prawie 67%, średni wiek wynosił około 54,5 lat w badaniach *NCT02031224* i *Malvy 1999* natomiast około 52 lat w badaniu *MDRDS Study B*.

We wszystkich badaniach zastosowano podobny schemat dawkowania ketoanalogu. W próbie klinicznej *NCT02031224* dawkowanie preparatu Ketosteril® było następujące 1 tabletką/5 kg masy ciała/dobę, co w przeliczeniu na zawartość tabletki wynosi ok. 0,13 g/kg/d. W eksperymencie *Malvy 1999* oceniany ketoanalog podawano w dawce od 0,14 do 0,2 g/kg/d (co w przeliczeniu na tabletki wynosi 1 tabletką/3,2 - 4,5 kg/d). Oba zastosowane dawkowania są zgodne z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [7]. W badaniu *Di Iorio 2003* podawano preparat Alfa Kappa® w dawce 1 tabletką/5 kg masy ciała/dobę. W badaniu *MDRDS Study B* pacjentom podawano preparat ketoanalogów z Ross Laboratoires.

Nieznaczące różnice wystąpiły w przepisanej diecie niskobiałkowej w badaniu *Malvy 1999* (0,65 g/kg/d) oraz *MDRDS Study B* (0,58 g/kg/d) w porównaniu z 0,6 g/kg/d w pozostałych badaniach.

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

### **4.3. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa**

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa opartą o wyniki metaanalizy oszacowane na podstawie danych zaczerpniętych z badań *NCT02031224* (na podstawie *Mircescu 2007*), *Malvy 1999* oraz *MDRDS Study B* i *Di Iorio 2003*. Uwzględniono następujące punkty końcowe się: eGFR, stężenie mocznika w surowicy, stężenie fosforu w surowicy, masa ciała, stężenie albumin w surowicy, stężenie cholesterolu w surowicy, stężenie triglicerydów. Metaanalizę wyników badań *NCT02031224*, *Malvy 1999* oraz *MDRDS Study B* i *Di Iorio 2003* przeprowadzono dla danych wspólnych punktów końcowych. Wartości powyższych punktów końcowych zostały przedstawione dla podobnych okresów obserwacji: T0 (wejściowe wartości – rozpoczęcie badania) oraz Tk (zakończenie badania), który wynosił od 48 tygodni (*Mircescu 2007*), przez 18 miesięcy (badanie *Malvy 1999*, *Di Iorio 2003*) do 2,2 roku (badanie *MDRDS Study B*).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla analizowanych punktów końcowych, w postaci wartości średnich wraz z obliczonymi średnimi zmianami stężenia kreatyniny, wapnia oraz fosforu w surowicy względem *baseline* (T0).

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznym ograniczeniem podaży białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Tabela 62. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami eGFR, stężenia mocznika, fosforu albumin, cholesterolu i troglicydów w surowicy oraz zmianami masy ciała i spożycia białka względem baseline (T0) podczas 48 tyg-2,2 roku obserwacji (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, Malvy 1999, MDRDS Study B, Di Iorio 2003)

Badanie	Mircescu 2007	Malvy 1999	MDRDS Study B			Di Iorio 2003		
Interwencja	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD
eGFR								
N	26	19	-	-	126**	129**	-	-
Średnie eGFR (SD)	18,3 (4,6)	17,9 (4,3)	-	-	18,35 (3,60)	18,75 (3,20)	-	-
[ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	15,4 (5,0)	13,4 (5,1)	-	-	-	-	-	-
Średnia zmiana eGFR dla Tk-T0 (95% CI) [SD]	-2,9 (-5,51; -0,29) [6,46]*	-4,5 (-7,50; -1,50) [6,22]*	-	-	-3,6 (-4,2; -2,9) [3,69]	-4,4 (-5,1; -3,7) [4,02]	-	-
Stężenie mocznika w surowicy								
N	26	19	25	25	25	-	10	9
Średnie S <sub>ur</sub> (SD)[mg/d]	157 (33)	135 (24)	136 (31) <sup>^^</sup>	161 (54) <sup>^^</sup>	-	-	175,89 (27,89)#	190,90 (15,02)#
I]	Tk	121 (28)	144 (26)	111 (40) <sup>^^</sup>	207 (59) <sup>^^</sup>	-	90,9 (17,16)#	180,18 (19,30)#



Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Badanie	Mircescu 2007		Malvy 1999		MDRDS Study B		Di Iorio 2003	
Interwencja	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD
Średnia zmiana S <sub>ur</sub> dla Tk-T0 (95% CI) [SD]	-36,00 (-52,64; -19,36) [41,20]*	9,00 (-6,91; 24,91) [33,01]*	-25,00 (-44,84; -5,16) [48,06]*	46,00 (14,65; 77,35) [75,95]*	-	-	-84,99 (-105,29; -64,69;) [28,37]*	-10,72 (-26,70; 5,26) [20,79]*
<b>Stężenie fosforu w surowicy</b>								
N	26	19	25	25	126	129	10	9
Średnie T0	5,9 (2,1)	5,7 (2,3)	4,65 (0,62)^^^	5,02 (1,08)^^^	13,84 (4,69)	14,40 (4,30)	3,7 (0,8)	3,8 (0,4)
Stężenie fosforu (SD)	4,5 (1,7)	6,0 (1,9)	4,30 (0,93)^^^	5,57 (2,01)^^^	bd	bd	3,2 (0,3)	4,1 (0,5)
Średnia zmiana stężenia fosforu dla Tk-T0 (95% CI) [SD]	-1,40 (-2,44; -0,36) [2,57]*	0,30 (-1,04; 1,64) [2,78]*	-0,35 (-0,79; [1,07]*	0,55 1,44) [2,16]*	-	-	-0,5 0,03) [0,74]*	0,3 0,72) [0,55]*
<b>Masa ciała</b>								
N	-	-	25	25	-	-	10	9
Średnie T0	-	-	60,3 (10,7)	61,7 (10,1)	-	-	66,7 (8,9)	65,8 (7,3)
Masa ciała [kg] (SD)	-	-	57,7 (10,6)	61,8 (9,6)	-	-	66,7 (8,7)	65,6 (7,5)

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznym ograniczeniem podaży białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Zotłącznik (aktualizacja)

Badanie	Mircescu 2007		Malvy 1999		MDRDS Study B		Di Iorio 2003	
	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD
Średnia zmiana masy ciała dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	-	-	-2,60 (-8,50; [14,29]*	3,30	0,10 (-5,36; 5,56) [13,23]*	-	0,00 (-7,71; 7,71) [10,78]*	-0,20 (-7,04; 6,64) [8,90]*
<b>Stężenie albumin w surowicy</b>								
N	26	19	25	25	25	-	10	9
Średnie stężenie albumin (SD) [g/dl]	3,9 (0,3)	4,1 (0,4)	4,20 (0,54)	4,26 (0,36)	-	-	3,9 (0,1)	4,0 (0,3)
Tk	4,2 (0,6)	4,0 (0,5)	4,37 (0,38)	4,15 (0,34)	-	-	4,0 (0,2)	4,0 (0,2)
Średnia zmiana albumin dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	0,30 (0,04; [0,64]*	-0,10 (-0,39; [0,60]*	0,17 (-0,09; [0,63]*	-0,11 (-0,30; [0,46]*	0,43	0,08	0,1 (-0,04; 0,24) [0,20]*	0,00 (-0,24; 0,24) [0,31]*
<b>Stężenie cholesterolu w surowicy</b>								
N	26	19	25	25	25	-	10	9
Średnie stężenie T0	205,3 (41,6)	212,4 (23,1)	240,50 (23,59)^^^	230,06 (57,22)^^^	-	-	201 (47)	198 (29)

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Badanie	Mircescu 2007			Malvy 1999			MDRDS Study B			Di Iorio 2003		
	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	
cholesterolu w surowicy [mg/dl] <sup>a</sup>	197,1 (33,6)	206,5 (31,4)	228,90 (59,16) <sup>^^</sup>	219,23 (39,82) <sup>^^</sup>	-	-	-	157 (16)	206 (26)			
Średnia zmiana stężenia cholesterolu w surowicy dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	-8,20 (-28,75; [50,88]*	-5,90 (-23,43; 11,63) [36,37]*	-11,60 (-36,57; [60,49]*	-10,83 (-38,16; 16,50) [66,21]*	-	-	-	-44 (-74,77; -13,23) [43,02]*	8 (-17,45; 33,45) [33,10]*			
<b>Stężenie triglicerydów</b>												
N	-	-	25	25	-	-	-	10	9			
Średnie stężenie triglicerydów (5D) Tk [mg/dl]	-	-	196,0 (77,0) <sup>##</sup>	190,0 (101,0) <sup>##</sup>	-	-	-	180 (20)	175 (21)			
Średnia zmiana stężenia triglicerydów dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	-	-	247,0 (78,0) <sup>##</sup>	25,00 (-28,55; 78,55) [129,73]*	-	-	-	-35 (-49,46; -20,54) [20,21]*	5 (-14,40; 24,40) [25,24]*			

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>#</sup>obliczone na podstawie wartości BUN, zaczerpniętych z badania

<sup>^^</sup>przeliczono jednostki z mmol/l na mg/dl

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznym ograniczeniem podaży białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

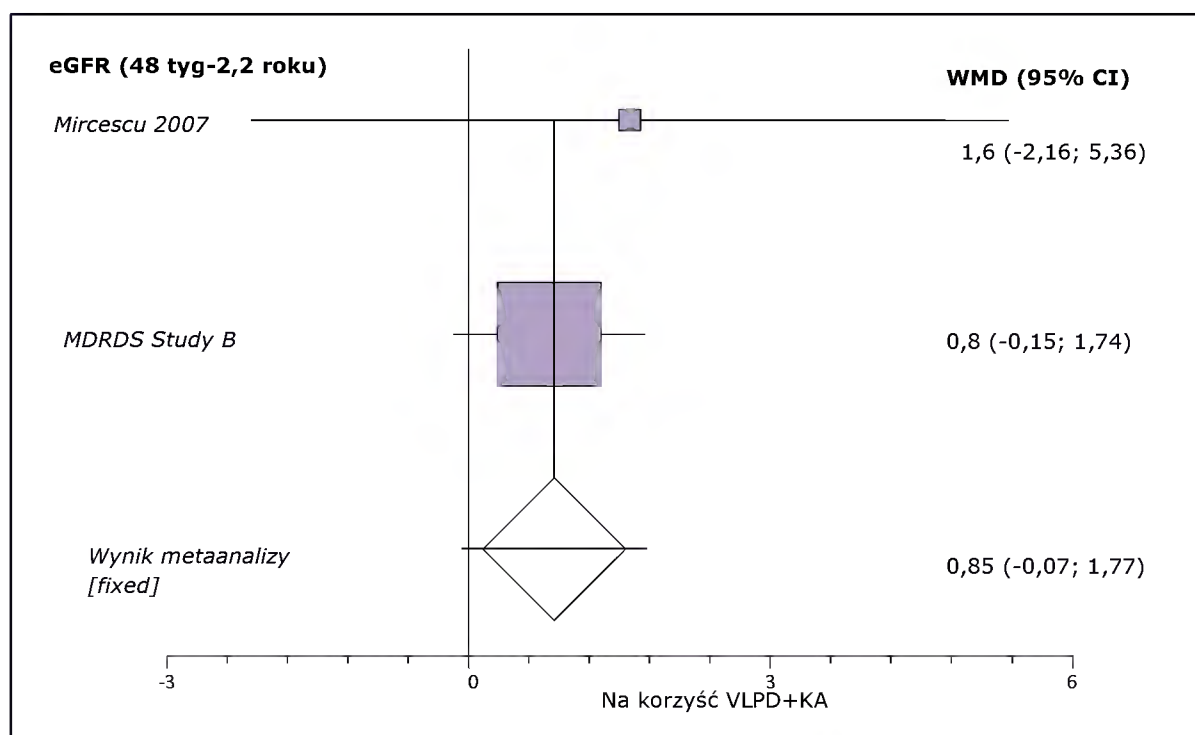
##przeliczono jednostki z g/l na mg/dl

\*\*Odnaleziono dane na temat utraty pacjentów w czasie follow-up (4 dla grup VLPD+KA i LDP łączenie). Ze względu na brak informacji o liczbie pacjentów wycofanych z badania z uwzględnieniem podziału na grupy obliczenia przeprowadzono dla wejściowej liczby pacjentów.

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian eGFR w okresie od 48 tyg. do 2,2 roku dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,28-0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril® -w badaniu NCT02031224 (Mircescu 2007) oraz preparat Ross Laboratories - w badaniu MDRDS Study B) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,58-0,6 g/kg/d) z dwóch analizowanych prób (NCT02031224, MDRDS Study B).

Wykres 8. Metaanaliza różnicy średnich zmian eGFR w okresie od 48 tyg. do 2,2 roku; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, MDRDS Study B)

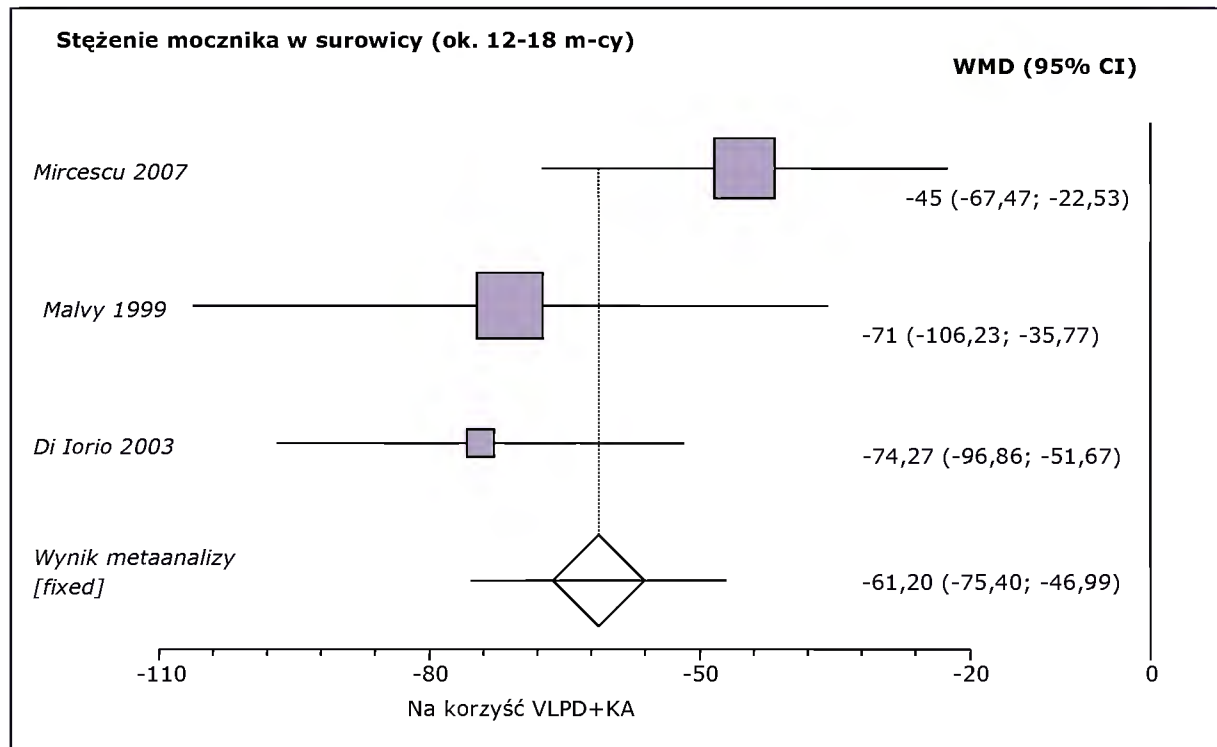


Obliczona w wyniku metaanalizy trzech badań różnica średnich zmian (WMD) eGFR w okresie 48 tyg-2,2 roku pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi 0,85 (95% CI: -0,07; 1,77). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie ( $p=0,07$ ) ale wykazuje tendencję na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran  $Q = 0,165177$  ( $df = 1$ )  $p = 0,6844$ . Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian stężenia mocznika w surowicy w okresie od 48 tyg. do 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril® - w badaniu NCT02031224 (Mircescu 2007) i Malvy 1999 oraz Alfa Kappa® - w badaniu Di Iorio 2003) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6-0,65 g/kg/d) z trzech analizowanych prób (Mircescu 2007, Malvy 1999, Di Iorio 2003).

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Wykres 9. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia mocznika w surowicy w okresie od ok. 12 do 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Malvy 1999, Di Iorio 2003)

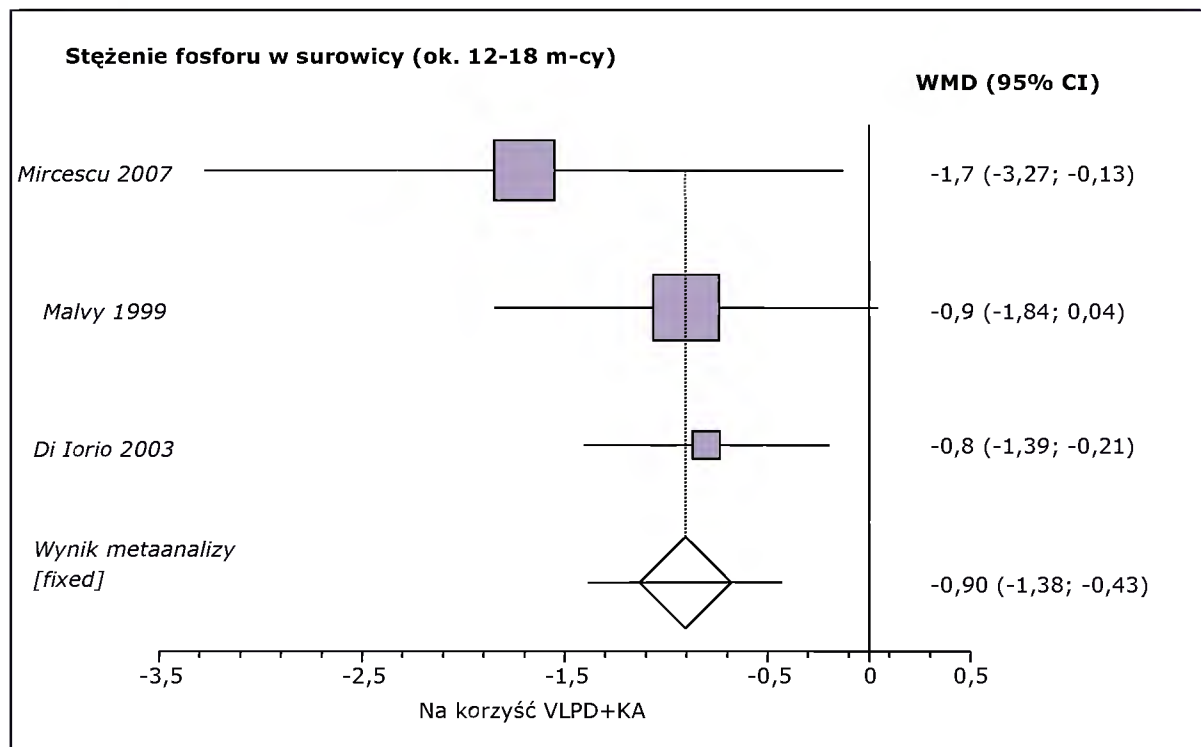


Obliczona w wyniku metaanalizy trzech badań różnica średnich zmian (WMD) stężenia mocznika w surowicy w okresie 12-18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi -61,20 (95% CI: -75,40; -46,99). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ( $p < 0,0001$ ) na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran  $Q = 3,766467$  ( $df = 1$ )  $p = 0,1521$ . Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian stężenia fosforu w surowicy w okresie od 12 do 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril® - w badaniu NCT02031224 (Mircescu 2007) i Malvy 1999 oraz Alfa Kappa® - w badaniu Di Iorio 2003) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6-0,65 g/kg/d) z trzech analizowanych prób (NCT02031224 (Mircescu 2007), Malvy 1999, Di Iorio 2003).

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Zołącznik (aktualizacja)

Wykres 10. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia fosforu w surowicy w okresie od ok. 12 do 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Malvy 1999, Di Iorio 2003)

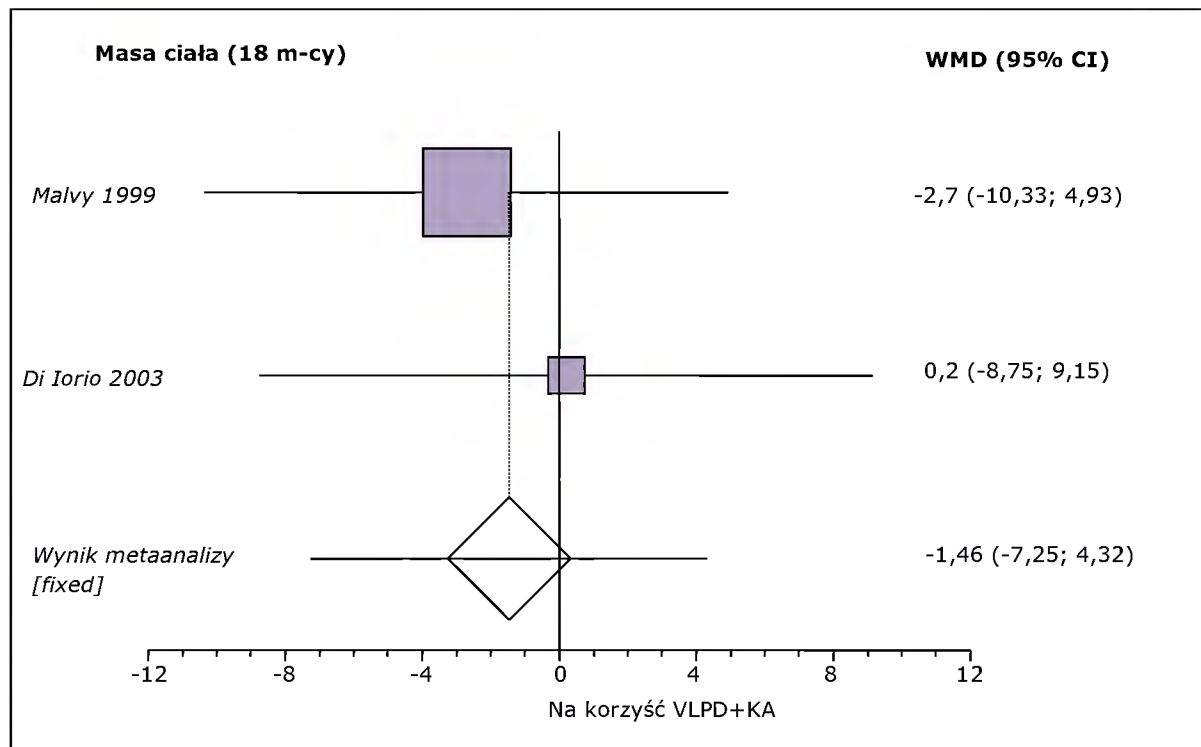


Obliczona w wyniku metaanalizy trzech badań różnica średnich zmian (WMD) stężenia fosforu w surowicy w okresie ok. 12-18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi -0,90 (95% CI: -1,38; -0,43). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ( $p=0,0002$ ) na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran  $Q = 1,081328$  ( $df = 2$ )  $p = 0,5824$ . Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian masy ciała w okresie 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril® - w badaniu Malvy 1999 oraz Alfa Kappa® - w badaniu Di Iorio 2003) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6-0,65 g/kg/d) z dwóch analizowanych prób (Malvy 1999, Di Iorio 2003).

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Zółtaczka (aktualizacja)

Wykres 11. Metaanaliza różnicy średnich zmian masy ciała w okresie 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD ( Malvy 1999, Di Iorio 2003)



Obliczona w wyniku metaanalizy trzech badań różnica średnich zmian (WMD) masy ciała w okresie 18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi -1,46 (95% CI: -7,25; 4,32). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie ( $p=0,6197$ ). Przeprowadzony test: Cochran  $Q = 0,236293$  ( $df = 1$ )  $p = 0,6269$  wykazał heterogeniczność wyników. Nie stwierdzono przyczyn wystąpienia niejednorodności statystycznej otrzymanych wyników.

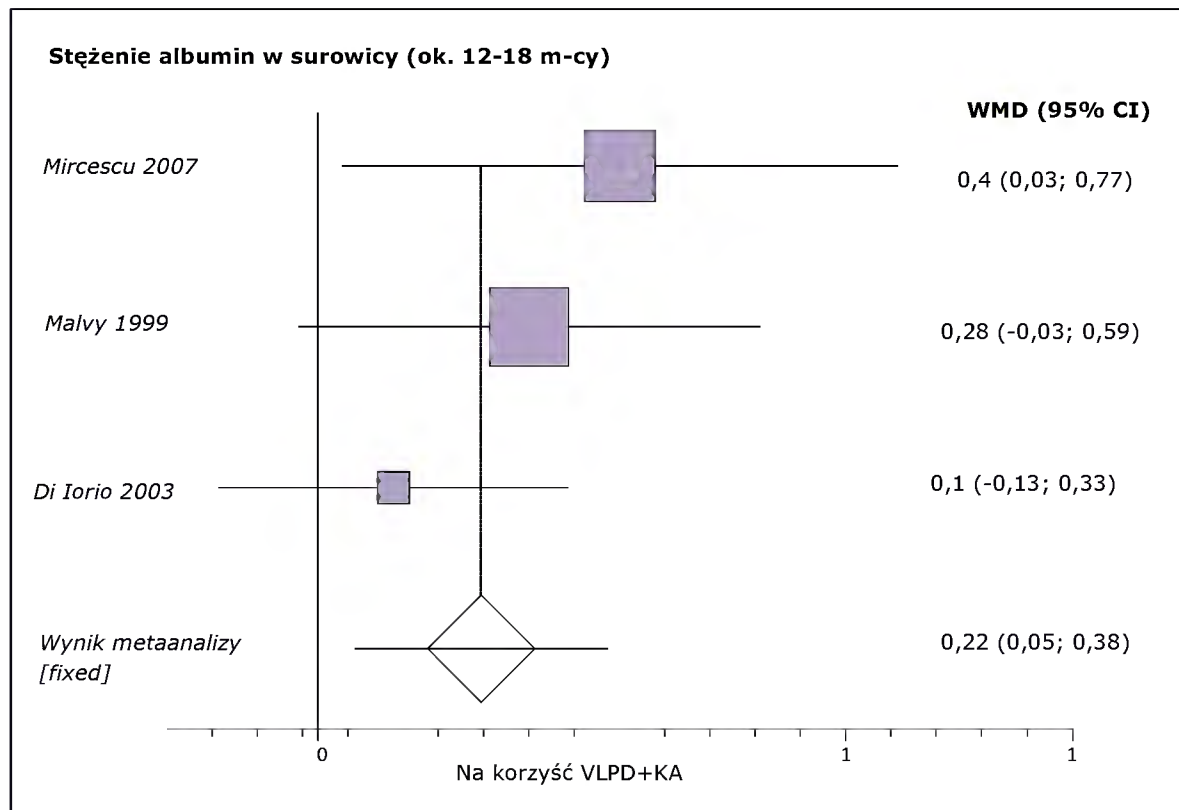
Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian stężenia albumin w surowicy w okresie od 12 do 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril® - w badaniu NCT02031224 (Mircescu 2007) i Malvy 1999 oraz Alfa Kappa® - w badaniu Di Iorio 2003) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6-0,65 g/kg/d) z trzech analizowanych prób (NCT02031224 (Mircescu 2007), Malvy 1999, Di Iorio 2003).



Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Zołącznik (aktualizacja)

Wykres 12. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia albumin w surowicy w okresie od ok. 12 do 18 miesięcy.; VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Malvy 1999, Di Iorio 2003)

Obliczona w wyniku metaanalizy trzech badań różnica średnich zmian (WMD) stężenia albumin w surowicy



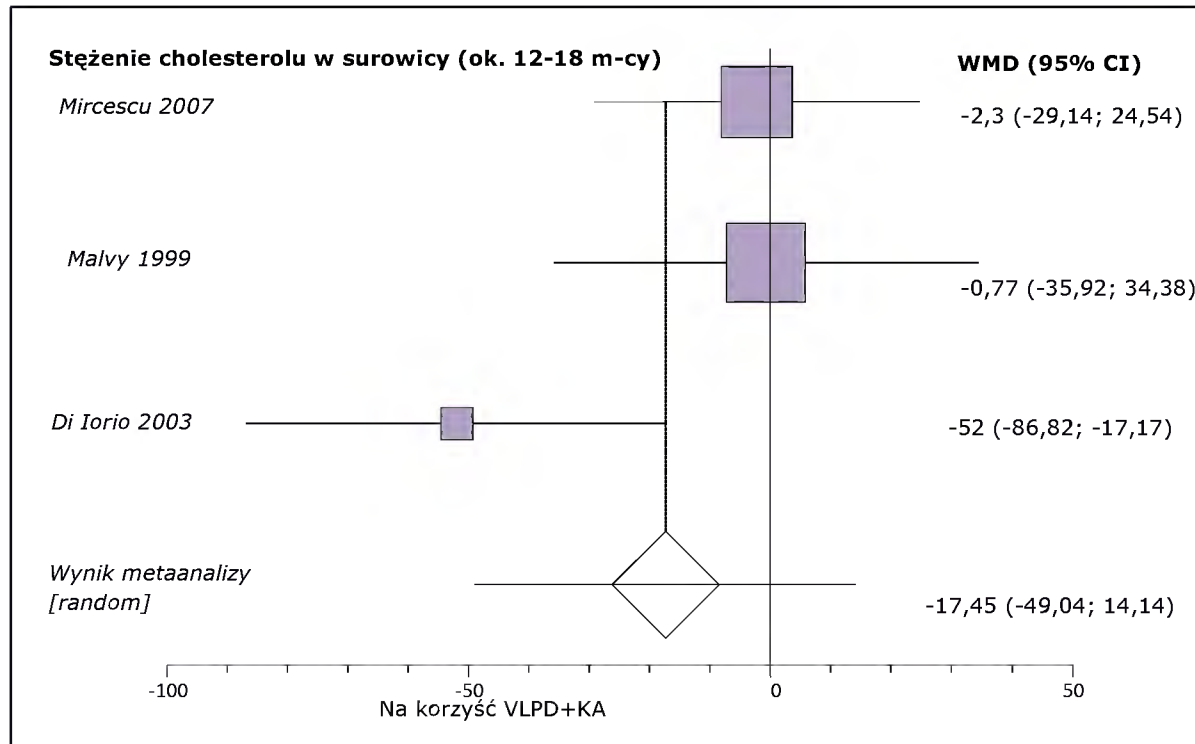
w okresie 12-18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi 0,22 (95% CI: 0,05; 0,38). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ( $p=0,0111$ ) na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran  $Q = 2,06068$  ( $df = 2$ )  $p = 0,3569$ . Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian stężenia cholesterolu w surowicy w okresie od 12 do 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril® - w badaniu NCT02031224 ( Mircescu 2007) i Malvy 1999 oraz Alfa Kappa® - w badaniu Di Iorio 2003) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6-0,65 g/kg/d) z czterech analizowanych prób (Garneata 2012, Mircescu 2007, Malvy 1999, Di Iorio 2003).

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Wykres 13. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia cholesterolu w surowicy w okresie od ok. 12 do 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Malvy 1999, Di Iorio 2003)

Obliczona w wyniku metaanalizy trzech badań różnica średnich zmian (WMD) stężenia cholesterolu w surowicy

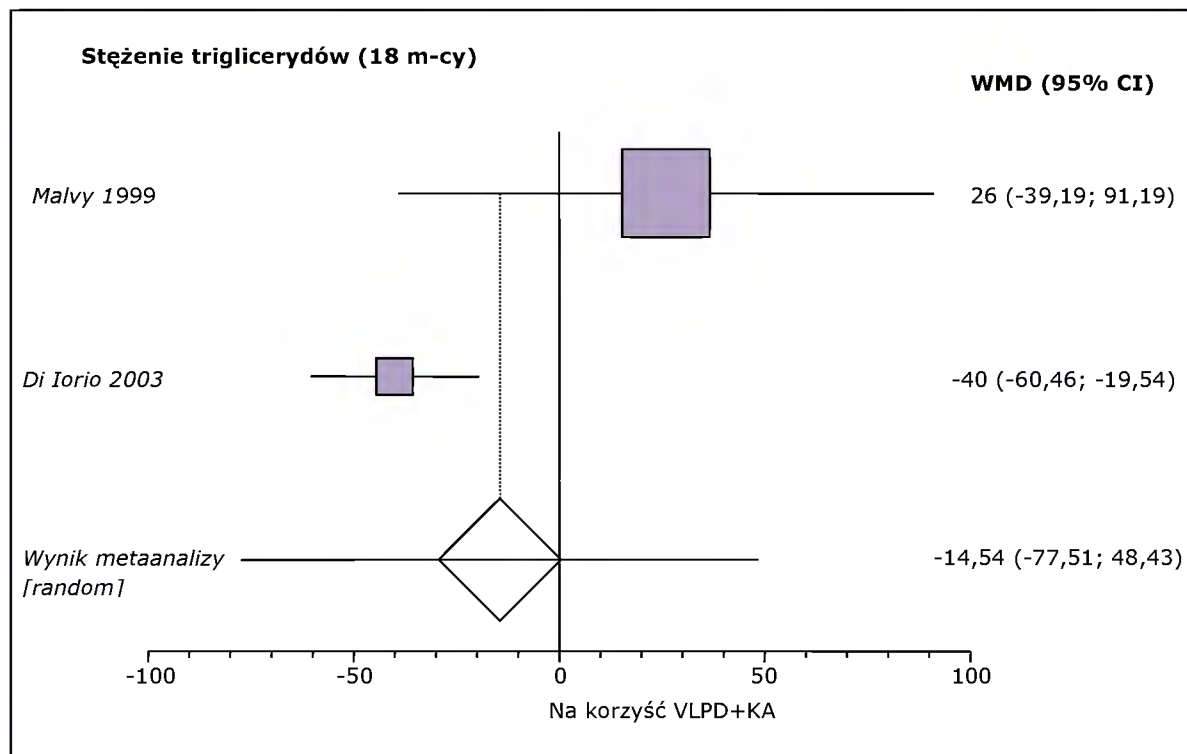


w okresie ok. 12-18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi -17,45 (95% CI: -49,04; 14,14). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie ( $p=0,2791$ ). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran  $Q = 6,044699$  ( $df = 2$ )  $p = 0,0487$ . Stwierdzono heterogeniczność wyników, najprawdopodobniej wynikająca z różnic w okresie obserwacji.

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian stężenia triglicerydów w okresie 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril® - w badaniu Malvy 1999 oraz Alfa Kappa® - w badaniu Di Iorio 2003) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6-0,65 g/kg/d) z dwóch analizowanych prób (Malvy 1999, Di Iorio 2003).

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

Wykres 14. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia triglicerydów w okresie 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (Malvy 1999, Di Iorio 2003)



Obliczona w wyniku metaanalizy trzech badań różnica średnich zmian (WMD) stężenia triglicerydów w okresie 18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi -14,54 (95% CI: -77,51; 48,43). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie ( $p=0,6509$ ). Przeprowadzony test: Cochran  $Q = 3,576219$  ( $df = 1$ )  $p = 0,0586$  wykazał heterogeniczność wyników. Nie stwierdzono przyczyn wystąpienia niejednorodności statystycznej otrzymanych wyników.

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

## 5. WNIOSKI

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest wielobjawowym zespołem chorobowym powstałym w wyniku zmniejszenia ilości czynnych nefronów niszczonych przez różnorodne procesy chorobowe toczące się w mięszu nerek, powodujące progresywne zmniejszenie filtracji kłębuszkowej i stopniowe narastanie zaburzeń funkcji wewnątrzwydzielniczej i wydalniczej nerek. PChN dzieli się na 5 stadiów. Początkowe stadia PChN mogą przebiegać bezobjawowo lub z objawami niecharakterystycznymi. Stadium V. nazywane jest schyłkową niewydolnością nerek (SNN) lub mocznicą. Na podstawie badania NHANES III oszacowano, że w Polsce prawdopodobnie żyje obecnie 4,24 mln chorych z przewlekłą chorobą nerek (11% populacji), z czego 77 tys. w stadium IV (0,2%) oraz 58 tys. w stadium V (0,15%) PChN (wymagających dializoterapii lub przeszczepu nerki). PChN sprawia wiele trudności i znacznie obniża jakość życia pacjentów, z uwagi na konieczność wprowadzenia leczenia nerkozastępczego w zaawansowanej postaci schorzenia.

Preparat Ketosteril® zawiera 5 substytutów aminokwasów egzogennych (ketokwasy, ketoanalogi aminokwasów) oraz 5 aminokwasów egzogennych i jest stosowany wraz z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (do co najmniej 0,4 g/kg/d) - VLPD+KA, ang. very low protein diet + ketoanalogues). Zastosowanie ketodiety wiąże się ze zmniejszeniem podaży azotu przy jednoczesnym uniknięciu niedożywienia, obniżeniem stężenia fosforu, zmniejszeniem kwasicy metabolicznej, hiperkalemii oraz spowolnieniem progresji przewlekłej choroby nerek, co istotnie wpływa na polepszenie jakości życia pacjentów z PChN w stadium IV lub V.

W 2004 r. leczenie zaburzeń metabolizmu białek w przewlekłej chorobie nerek z zastosowaniem ketoanalogów w postaci preparatu Ketosteril® finansowane było w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach programu zdrowotnego. Z katalogu przewidzianego na rok 2005 procedurę tę wycofano całkowicie ze świadczeń gwarantowanych w ramach programu zdrowotnego, tłumacząc to posunięcie niewielką liczbą danych klinicznych, świadczących o bezpośrednim wpływie diety niskobiałkowej z dodatkiem ketoanalogów na długość życia chorych lub na przedłużenie okresu nie wymagającego dializy u osób z zaawansowaną niewydolnością nerek. Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 roku [5] w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych, obecnie nie ma w Polsce preparatu ketoanalogów aminokwasów, który byłby objęty refundacją ze środków budżetowych płatnika publicznego. Jedynym zarejestrowanym w Polsce preparatem ketoanalogów aminokwasów jest Ketosteril®. Technologia opcjonalna w postaci postępowania terapeutycznego opartego o dietę niskobiałkową nie jest finansowana ze środków publicznych.

Populację korzystającą z terapii preparatem Ketosteril® stosowanym łącznie z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w ramach programu zdrowotnego dotyczącego leczenia nerek ketoanalogami aminokwasów, stanowiliby dorośli pacjenci w IV lub V stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) z przeciwwskazaniem (w tym brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego (RRT), stosujący jednocześnie dietę z ograniczeniem podaży białka do 40 g/d (GFR metodą MDRD lub klirens kreatyniny <30 ml/min., nPCR ≤ 0,6g/kg/24 h). Spodziewana jest duża korzyść zdrowotna zarówno u kobiet jak i mężczyzn, szczególnie w postaci spowolnienia progresji PChN, a tym samym wydłużenia czasu do wprowadzenia terapii nerkozastępczej (dializy bądź przeszczepu nerek, które wymagają dużych nakładów finansowych). W związku z wzrostem liczby chorych wymagających dializ i ograniczoną liczbą stanowisk dializacyjnych, co wpływa na wzrost liczby przedwczesnych zgonów, jedynym etycznym i zasadnym ekonomicznie rozwiązaniem może być finansowanie ze środków publicznych ketodiety z zastosowaniem preparatu Ketosteril® w ramach omawianego programu zdrowotnego. Dzięki, ocenianej terapii możliwe jest utrzymanie chorych w dobrym stanie odżywienia, co również wpływa na zwiększenie odsetka pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia nerki, które jest najlepszą i zarazem najtańszą formą RRT.

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

## 5.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem raportu jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 - 0,4 g/kg/d) u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV i V i przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego jest terapią o lepszej skuteczności i profilu bezpieczeństwa w porównaniu do konwencjonalnej diety niskobiałkowej (0,6 - 0,65 g/kg/d).

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych odnaleziono łącznie 4 badania randomizowane spełniające kryteria włączenia do analizy głównej. Eksperymenty *NCT02031224*, *Feiten 2005*, *Malvy 1999* były przeprowadzone w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV lub V, natomiast próba kliniczna *Jungers 1987* dotyczyła pacjentów jedynie z zaawansowaną PChN (w stadium V). Z uwagi na możliwość wyodrębnienia wyników w populacji z zaawansowaną postacią choroby, autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dwie analizy efektywności klinicznej w osobnych rozdziałach dla dwóch ww. populacji pacjentów.

W świetle przeprowadzonej analizy statystycznej można wnioskować, iż ketodieta z zastosowaniem doustnego preparatu Ketosteril® jest terapią skuteczniejszą od konwencjonalnej diety niskobiałkowej w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek w okresie obserwacji i leczenia od ok. 12 do średnio 18 miesięcy u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV lub V i przeciwwskazaniem do terapii nerkozastępczej (RRT). Ocena istotnych klinicznie punktów końcowych dotyczących progresji PChN tj. [REDAKTOWANE] potrzeba rozpoczęcia RRT, [REDAKTOWANE] wykazała nie tylko statystycznie, ale również klinicznie istotne różnice na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA) dla tego okresu obserwacji i leczenia. [REDAKTOWANE]

Również w ocenie drugorzędowych punktów końcowych takich, jak stężenie wodorowęglanów w surowicy, stężenie wapnia w surowicy, stężenie fosforu w surowicy, iloczyn stężeń Ca x P, stężenie albumin w surowicy, uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA) potwierdzające wyższą skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa analizowanej terapii w porównaniu z dietą niskobiałkową (LPD).

Porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo ketodiety i LPD wykazano na podstawie oceny: BMI, masy ciała, TSF, MAMC, beztłuszczowej masy ciała, fosfatazy zasadowej, stężenia transferyny w surowicy, stężenia cholesterolu w surowicy, stężenia triglicerydów oraz w ocenie prawidłowego stanu odżywienia (A wg SGA), *compliance* i utraty pacjentów z badania. Jedynymi punktami końcowymi, w przypadku których wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść konwencjonalnej diety niskobiałkowej (LPD) była masa tkanki tłuszczowej oraz stężenie RBP oceniane w okresie obserwacji wynoszącym średnio 18 miesięcy.

Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych w okresie [REDAKTOWANE] co świadczy o bezpieczeństwie i wysokiej tolerancji ocenianej ketodiety przez pacjentów z PChN w stadium IV i V.

Zarówno analiza wyników dla krótkiego okresu obserwacji (4 miesiące), jak i w populacji pacjentów z zaawansowaną PChN (stadium V) dla dłuższego okresu wykazały porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji (VLPD+KA vs LPD). [REDAKTOWANE]

Na uwagę zasługuje także fakt, iż terapia ketodieta z zastosowaniem preparatu Ketosteril® u pacjentów z PChN w stadium V ma klinicznie istotny wpływ na wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializy w porównaniu z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową (LPD). Różnica średnich zmian czasu „przeżycia” nerki wyniosła 4,7 miesiąca (95% CI: 0,3; 9,1). Wynik ten przekłada się na polepszenie jakości życia pacjentów z zaawansowaną postacią przewlekłej choroby nerek, co ma szczególnie ważne znaczenie z punktu widzenia pacjenta.

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

Podsumowując, przeprowadzona analiza w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV lub V wykazała wyższą skuteczność diety ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą preparatem Ketosteril® w porównaniu z konwencjonalną dietą niskobiałkową (0,6-0,65 g/kg/d) dla okresu obserwacji i leczenia od ok.12 do średnio 18 miesięcy (kliniczna istotność wyników na korzyść ocenianej interwencji dla [REDACTED], potrzeby rozpoczęcia terapii nerkozastępczej, [REDACTED]).

Wykazano porównywalny profil bezpieczeństwa obu zastosowanych diet: uzupełnianej i nieuzupełnianej ketoanalogami (Ketosteril®) na podstawie braku różnic statystycznie znamiennej w ocenie wystąpienia zgonów oraz większości parametrów drugorzędowych w dłuższym okresie obserwacji.

Porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo uzyskano również w analizie efektywności klinicznej VLPD+KA vs LPD w populacji pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (stadium V) w okresie obserwacji i leczenia wynoszącym od 4 do 18 miesięcy. Dodatkowo wykazano, iż oceniana terapia z zastosowaniem preparatu Ketosteril® u pacjentów z zaawansowaną PChN ma klinicznie istotny wpływ na wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializy (wydłużenie „przeżycia” nerki) w porównaniu z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową (LPD), co przekłada się bezpośrednio na poprawę jakości życia tych pacjentów.

## 5.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że Ketosteril® podawany doustnie w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka jest terapią bezpieczną i bardzo dobrze tolerowaną w populacji pacjentów z PChN w stadium IV i V (GFR <30 ml/min), a częstość pojawiających się działań niepożądanych, które zwykle mają łagodny przebieg i są przemijające, jest znikoma.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla preparatu Ketosteril® jedynym działaniem, jakie może się rozwinąć w trakcie stosowania tego preparatu jest hiperkalcemia, co wskazuje na dobry profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

[REDACTED]

Wyniki odnalezionych 5 badań (*Aparicio 2000, Meisinger 1987, Baillet 2001, Kampf 1980, Prakash 2004*) nie spełniających kryteriów włączenia do przeglądu (brak randomizacji, brak grupy kontrolnej, nieadekwatny komparator lub nieadekwatna populacja), w których analizowano bezpieczeństwo stosowania preparatu Ketosteril® podawanego wraz z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV i V (GFR<30 ml/min) potwierdziły, iż oceniana interwencja jest dobrze tolerowana. Nie odnotowano przypadków hiperkalcemii czy niedożywienia związanego z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w krótkim i długim okresie obserwacji, co potwierdza, iż analizowana terapia jest bezpieczna.

## 5.3. Wnioski z analizy wrażliwości

Celem analizy wrażliwości przeprowadzonej w niniejszym przeglądzie było dodatkowe uwzględnienie wyników prób klinicznych, w których ocenianą interwencją były inne niż Ketosteril® preparaty ketoanalogów (Alfa Kappa®, preparat Ross Laboratories, Ultramin®). W analizie wrażliwości uwzględniono łącznie 6 badań: 4 publikacje dla

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

populacji pacjentów w stadium IV lub V PChN (NCT02031224 (Mircescu 2007), Malvy 1999 – włączonych do analizy głównej oraz MDRDS Study B, Di Iorio 2003) oraz 2 publikacji dla populacji pacjentów w stadium V PChN (Jungers 1987 – włączonej do analizy głównej oraz Lindenau 1990). Wyniki dla odnalezionych badań poddano metaanalizie.

Przeprowadzone analizy efektywności klinicznej preparatów ketoanalogów (Ketosteril®, Alfa Kappa®, preparat Ross Laboratories, Ultramin®) w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (VLPD+KA) w porównaniu z dietą niskobiałkową (LPD) potwierdziły znamiennej statystycznie korzyść kliniczną związaną z zastosowaniem ocenianej interwencji dla następujących punktów końcowych: stężenie mocznika w surowicy, stężenie fosforu w surowicy, stężenie albumin w surowicy u pacjentów w stadium IV lub V PChN, oraz wynik bliski istotności statystycznej ( $p=0,0547$ ) dla punktu końcowego stężenie fosforu w surowicy u pacjentów w stadium V PChN.

Zastosowanie różnych preparatów ketoanalogów w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka u pacjentów w zaawansowanych stadiach PChN (IV lub V) korzystnie wpływa na poziom klinicznie istotnego punktu końcowego, tj. szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) poprzez znamiennej statystycznie spowolnienie spadku wartości tego parametru świadczącego o spowolnieniu postępu choroby.

Znamienne klinicznie jest także obniżanie stężenia mocznika w surowicy oraz wzrost poziomu albumin w surowicy w grupie pacjentów stosujących VLPD+KA, co może świadczyć o poprawie metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w stadiach IV-V, którzy nie kwalifikują się do leczenia nerkozastępczego.

Podsumowując, ketodieta z zastosowaniem różnych preparatów zawierających ketoanalogi aminokwasów w połączeniu ze znacznie ograniczoną podażą białka jest bardziej skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w porównaniu do konwencjonalnej diety niskobiałkowej w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u pacjentów w IV lub V stadium PChN, i przeciwwskazaniem do terapii nerkozastępczej.

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

## 6. OGRANICZENIA

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi przeglądów systematycznych w ocenie ograniczeń należy uwzględnić cechy samej analizy, jakość dostępnych danych wejściowych oraz zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego analizowaną populacją mają stanowić dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium IV lub V (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), z przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego (RRT). Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku [7].

Wyżej wymieniona populacja pacjentów jest zgodna z populacją określoną w projekcie terapeutycznego programu zdrowotnego [redacted] - dorośli pacjenci w IV lub V stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) z przeciwwskazaniem (w tym brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego, stosujący jednocześnie dietę z ograniczeniem podaży białka do 40 g/d (GFR metodą MDRD lub klirens kreatyniny <30 ml/min., nPCR ≤0,6g/kg/24 h) [22].

Z niniejszego przeglądu systematycznego wykluczono zatem te badania, w których oceniano pacjentów: poniżej 18 r.ż. (pacjenci pediatryczni), z PChN w stadium I, II i III (GFR>30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) oraz poddanych lub ze wskazaniem do terapii nerkozastępczej (dializa).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Ketosteril® [7], jeżeli lekarz nie zaleci inaczej dawkowanie terapii w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek głównie w stadium IV i V wynosi: 4 do 8 tabletek połykanych w całości trzy razy dziennie w czasie posiłków (dla pacjentów dorosłych o masie ciała 70 kg). Choć zgodnie ze wskazaniem, *Ketosteril®* stosuje się dopóki współczynnik filtracji kłębuszkowej utrzymuje się poniżej wartości 25 ml/min, a pacjent przestrzega ograniczeń białkowych ≤40 g/dobę, zarówno w programie terapeutycznym, jak i niniejszym przeglądzie sprecyzowano GFR zgodnie z klasyfikacją zaawansowania choroby (stadium IV i V obejmujące pacjentów z GFR<30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Wszystkie próby kliniczne, które oceniały ketodietę w dawce innej niż określonej w ChPL zostały wykluczone z niniejszej analizy. Warto jednak wspomnieć, iż nieznaczne różnice w dawkowaniu analizowanego preparatu występowały pomiędzy badaniami, i choć wszystkie dawki były zgodne z określonym w ChPL dawkowaniem, mogły mieć wpływ na heterogeniczność wyników.

Innymi kryteriami wyłączenia badań z analizy były: nieadekwatna interwencja (inny preparat zawierający keto analogi, np. Alfa-Kappa, *Ross Laboratories*), nieadekwatna grupa kontrolna (np. LPD+EEA), nieadekwatny okres obserwacji (<3 miesiące), inne niż RCT badania lub przeprowadzane w schemacie *crossover*, nieadekwatne punkty końcowe oceniane w badaniu, opracowania wtórne oraz publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów.

Według opinii eksperta medycznego, z uwagi na brak dostępności innych preparatów leczniczych w Polsce istniejącą praktyką i odpowiednim komparatorem dla preparatu *Ketosteril®* stosowanym jako suplement diety ze znacznie ograniczoną podażą białek – VLPD+KA (0,3-0,4 g/kg/d) jest dieta niskobiałkowa - LPD (0,6-0,65 g/kg/d). Minimalny okres obserwacji powinien wynosić 12 miesięcy w celu odniesienia wyników na populację generalną, jednak z uwagi na trudność przeprowadzenia takiego badania na populacji pacjentów z zaawansowaną PChN i utrzymania *compliance* przez tak długi okres czasu oraz ze względu na małą liczbę badań stanowiących małe próby, autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić także analizę danych dla 4-miesięcznego okresu obserwacji.

Autorzy analizy na etapie wyszukiwania badań zastosowali ograniczenie dotyczące jedynie jednostki chorobowej z uwagi na dużą liczbę rekordów. Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim (zgodnie z wytycznymi AOTMIT). Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.



*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

Należy podkreślić również fakt, iż autorzy raportu nie włączyli publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów, ze względu na niemożliwą do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień. W przeglądzie uwzględniono natomiast wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy oraz jeszcze nieopublikowane najaktualniejsze badanie, nadesłane przez Firmę Zlecającą w postaci [REDAKTOWANE]

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego między 13-07-2012 r. a 18-07-2012 r. oraz aktualizacji tego wyszukiwania do dnia 21-07-2015 r., wyodrębniono 4 badania randomizowane (4 publikacje i 1 źródło nieopublikowane) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej. Trzy eksperymenty były przeprowadzone w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV lub V, natomiast jedna próba kliniczna dotyczyła pacjentów jedynie z zaawansowaną PChN (w stadium V). Z uwagi na możliwość wyodrębnienia wyników w populacji z zaawansowaną postacią choroby, autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dwie analizy efektywności klinicznej w osobnych rozdziałach dla dwóch wyżej sprecyzowanych populacji pacjentów.

Między badaniami odnotowano nieznaczne różnice dotyczące okresu obserwacji. Autorzy niniejszego przeglądu systematycznego w analizie skuteczności i bezpieczeństwa zdecydowali się na przeprowadzenie osobnej agregacji danych dla krótkiego okresu obserwacji równego 4 miesiące oraz osobnej analizy statystycznej dla dłuższego okresu obserwacji: od ok. 12 miesięcy (48 tygodni) do średnio 18 miesięcy (4 - 37 miesięcy). Taki podział na dwa oceniane okresy obserwacji miał swoje uzasadnienie, gdyż w opinii eksperta medycznego analizowany krótki okres obserwacji może nie być wystarczający by ujawnić efekty analizowanej terapii.

Niektóre działania niepożądane mogą ujawnić się po dłuższym okresie obserwacji. Istnieje zatem konieczność uzupełnienia danych dotyczących profilu bezpieczeństwa o próby kliniczne z dłuższym horyzontem czasowym. W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono poza badaniami RCT, również badania nierandomizowane z grupą kontrolną oraz obserwacyjne IV fazy (efektywność praktyczna) uwzględniające najczęściej tylko pacjentów leczonych aktywnie, bez grup kontrolnych. Wiarygodność wewnętrzna tego rodzaju doniesień jest znacząco niższa niż w przypadku randomizowanych prób klinicznych. Z drugiej jednak strony obserwacje te dają pełniejszy obraz populacji w rzeczywistej praktyce klinicznej, a zatem ich wiarygodność zewnętrzna jest wyższa niż w randomizowanych próbach klinicznych.

W przypadku niniejszego opracowania, celem zmniejszenia heterogeniczności między poszczególnymi eksperymentami, metaanalizy przeprowadzane zostały z uwzględnieniem okresów obserwacji. Wyniki obarczone najmniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia błędów, a przez to najbardziej miarodajne pochodzą z badań o zbliżonym okresie obserwacji oraz podobnych kryteriach włączenia pacjentów.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® stosowanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3-0,4 g/kg/d) w leczeniu dorosłych pacjentów z PChN w stadium IV i V ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna z populacją docelową określoną w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatu Ketosteril®. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania ketodietety był zgodny z założeniami analizy. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

## 6.1. Ograniczenia wyników

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] w analizie klinicznej powinny być ocenianie efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe tj.: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowy mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądaną przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć bez: powikłań choroby lub jej leczenia. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Na stronach agencji EMA (*European Medicines Agency*) [23] odnaleziono informacje z 2014 roku odnośnie rekomendowanych w ocenie efektywności interwencji punktów końcowych w zapobieganiu i spowolnieniu progresji przewlekłej niewydolności nerek, jednak są one zgodne z przyjętymi w analizie problemu decyzyjnego kryteriami odnośnie doboru punktów końcowych.

W badaniach klinicznych w celu oceny funkcji nerek, najczęściej dokonuje się pomiaru stężenia kreatyniny w surowicy i/lub współczynnika filtracji kłębuszkowej GFR [24, 25].

Po [REDACTED] przeszukaniu literatury pogłądowej autorzy niniejszego opracowania oparli analizę o następujące punkty końcowe: pierwszorzędowe: (A) progresja PChN ([REDACTED]), [REDACTED], potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT), czas „przeżycia” nerki, eGFR/klirens kreatyniny, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy); (B) zgony; oraz drugorzędowe: (a) zaburzenia metaboliczne (stężenie wodorowęglanów w surowicy, stężenie wapnia w surowicy, stężenie fosforu w surowicy, iloczyn stężeń Ca x P, fosfataza zasadowa, stężenie potasu w surowicy); (b) wskaźniki antropometryczne (wskaźnik masy ciała (BMI), masa ciała, grubość fałdu skórno nad mięśniem trójgłowym ramienia (TSF), obwód środkowej części/mięśni ramienia (MAMC/AMC), masa tkanki tłuszczowej, beztłuszczowa masa ciała); (c) wskaźniki biochemiczne (stężenie albumin w surowicy, stężenie transferyny w surowicy, stężenie cholesterolu w surowicy, stężenie triglicerydów, stężenie BPP); (d) prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA); (e) *compliance* (pacjenci stosujący się do zalecanej diety, spożycie białka, podaż energii); (f) utrata pacjentów z badania; (g) działania niepożądane. Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe, opinie ekspertów medycznych z dziedziny nefrologii oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

Ze względu na fakt, iż część pierwszorzędowych analizowanych w niniejszym raporcie punktów końcowych (eGFR/klirens kreatyniny, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy) jest surogatami, przeszukano bazy informacji medycznej w celu odnalezienia badań potwierdzających ich związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi.

Współzależność między przesączaniem kłębuszkowym, śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych i wiekiem przeanalizowano i wykazano w kilku badaniach, w tym w badaniu NHANES [26]. Powikłania związane ze zmniejszeniem wartości GFR, które pociąga za sobą zwiększone ryzyko innych następstw i zgonu wymuszają wprowadzenie leczenia nerkozastępczego [27]. Obecnie stosowane zalecenia dotyczące kwalifikacji do leczenia

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

dializami są oparte na wartości eGFR (obecnie przyjmuje się wartość <15 ml/min dla chorych z PChN bez cukrzycy i <20 ml/min dla pacjentów z cukrzycową chorobą nerek) [28]. Zgodnie z danymi zawartymi w publikacji *Brunori 2007*, progim do rozpoczęcia dializy jest spadek GFR poniżej 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (czyli 9-14 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> klirensu kreatyniny). Próg ten może być obniżony do minimalnej wartości 6 ml/min jeśli u pacjenta stan odżywienia oceniono na dobry, nadciśnienie jest kontrolowane i brak klinicznych objawów mocznicy. Wykazano zatem związek GFR i klirensu kreatyniny z twardym punktem końcowym istotnym z punktu widzenia pacjenta [29].

Oznaczanie stężenia mocznika w surowicy jako parametru określającego czynność nerek (przesączanie kłębuszkowe) jest bardziej zawodne niż oznaczanie kreatyninemii, ponieważ zależy ono bardziej od diety, a ponadto mocznik nie tylko przesącza się w kłębuszku, ale również jest wydzielany przez cewki nerkowe. Znajomość wyników badania stężenia mocznika w surowicy jest natomiast niezmiernie przydatna u chorych ze znacznie upośledzoną czynnością nerek (stadium IV-V PChN) [30]. Zgodnie z opinią eksperta medycznego, popartą odnalezionymi danymi literaturowymi, stężenie mocznika jest wskaźnikiem toksemii mocznicowej i śmiertelności. Zatem związek tego parametru z twardymi punktami końcowymi jest niezaprzeczalny [31, 32].

Oznaczanie poziomu kreatyniny w surowicy przydatne jest w ocenie stopnia pogorszenia się czynności wydalniczej nerek. Kreatyninemia występuje w momencie, kiedy nieczynna jest około połowa miąższu nerkowego. Ważne jest jednoczesne monitorowanie poziomu klirensu kreatyniny lub szacowanie eGFR, szczególnie u osób starszych, z małą masą mięśniową lub wyniszczonych, u których stężenie kreatyniny w surowicy jest niewysokie, natomiast czynność wydalnicza może być znacznie upośledzona [30]. Stężenie kreatyniny w surowicy >1,5 mg/dl (u kobiet >1,2 mg/dl) zawsze świadczy o uszkodzeniu nerek [27].

Dodatkowo wśród pacjentów przed dializą, w IV-V stadium PChN istotne jest przeprowadzanie oceny stanu odżywienia. Najkrótszym okresem, w którym oceniamy efekt interwencji żywieniowej jest czas 3 miesięcy [33, 34].

Zdaniem autorów przeglądu w analizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania VLPD+KA vs LPD (*Feiten 2005* oraz *Malvy 1999*) w ocenie efektywności klinicznej analizowanych interwencji analiza ITT (ang. *intent-to-treat*) została zachowana, za wyjątkiem oceny: stężenia albuminy, stężenia wodorowęglanów, stężenia wapnia i fosforu, masy tkanki tłuszczowej, beztłuszczowej masy ciała oraz spożycia białka w badaniu *Feiten 2005*. W eksperymencie

Zachowanie analizy ITT sprawia, iż przeprowadzona analiza charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną (zachowanie istoty randomizacji = równomierny rozkład czynników zakłócających tj. wiek, stopień zaawansowania choroby, wykształcenie etc.). W przypadku badania *Jungers 1987* i publikacji do badania NCT02031224 (*Mircescu 2007*) wyniki efektywności klinicznej przedstawiono bez zachowania analizy ITT (za wyjątkiem oceny potrzeby rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego (RRT) w badaniu *Mircescu 2007* oraz utraty pacjentów z badania w obu próbach). Analizy te mogą charakteryzować się mniejszą wiarygodnością ze względu na zachwianie istoty randomizacji (niższa wiarygodność wewnętrzna z uwagi zachwianie istoty randomizacji, natomiast wyższa wiarygodność zewnętrzna, czyli większe uogólnienie otrzymanych wyników na populację docelową).

W niniejszym przeglądzie zastosowano następujące okresy obserwacji: 1) u pacjentów z PChN w stadium IV lub V: wyniki zostały przedstawione zarówno dla krótkiego (4-miesięcznego) okresu obserwacji i leczenia, jak i dłuższego (od 12 do średnio 18 miesięcy) okresu leczenia; 2) u pacjentów z PChN w stadium V wyniki przedstawiono dla 4-18 miesięcznego okresu obserwacji. Zbyt krótkie okresy obserwacji oraz leczenia zastosowanych interwencji (4 miesiące) mogą wpłynąć na jakość otrzymanych wyników.

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

Z uwagi na fakt, iż dodatkowe leczenie (tj. przeciwnadciśnieniowe, inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACEI) i/lub ARBs, suplementacja witamin, wapnia lub żelaza w razie konieczności) jest przyjmowane w obu porównywanych grupach terapeutycznych, ww. ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników oraz nie powoduje prze- lub niedoszacowania uzyskanych efektów terapeutycznych w obrębie porównywanych interwencji.

Rygorystyczne kryteria włączenia pacjentów do analizowanych prób klinicznych zmniejszają możliwość odniesienia uzyskanych wyników do codziennej praktyki klinicznej. Należy wspomnieć, iż wykluczenie z badań pacjentów z chorobami współistniejącymi tj. cukrzyca czy nadciśnienie, oraz ograniczenie populacji do pacjentów z PChN w stadium IV lub V znacznie zawęża liczbę pacjentów uczestniczących w badaniu, wskutek czego włączone próby kliniczne są małymi próbami (z liczbą pacjentów nawet <25 pts). W badaniu NCT02031224 dla 48 tygodniowego okresu obserwacji (publikacja *Mircescu 2007*) autorzy podkreślają, iż zastosowana próba pacjentów nie była wystarczająca by wykazać wpływ zastosowanej interwencji na zmianę szybkości progresji choroby nerek, [REDACTED]

Brak informacji odnośnie utajnienia procesu randomizacji (*allocation concealment*) we wszystkich analizowanych badaniach może nieść ryzyko przeszacowania efektów zastosowanych interwencji. Ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu błędu selekcji ponieważ osoby dokonujące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia, do jakiego leczenia zostanie przypisany pacjent, jeżeli zgodzi się na udział w badaniu.

Dodatkowym ograniczeniem mogącym mieć wpływ na jakość otrzymanych wyników są różne definicje punktów końcowych (tj. czas „przeżycia” nerki, eGFR/klirens kreatyniny) oraz różny sposób przedstawienia danych (średnie [REDACTED]), które uniemożliwiały przeprowadzenie metaanalizy. [REDACTED]

[REDACTED] Należy również wspomnieć, iż niezbędne było przeprowadzenie konwersji jednostek wielu parametrów w celu możliwości wzajemnego odniesienia wyników różnych badań oraz przeprowadzenia metaanalizy.

Powyższe ograniczenia mogą mieć wpływ na wystąpienie pomiędzy poszczególnymi badaniami takich heterogeniczności jak:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych, okresu obserwacji;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

## 7. DYSKUSJA

### 7.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla preparatu Ketosteril® nie zastosowano limitów dotyczących języka publikacji, rodzaju badań, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Z uwagi na dużą liczbę rekordów jedynie zastosowano ograniczenie odnośnie jednostki chorobowej. Nie zastosowanie ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano również ograniczeń dotyczących jednostki okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych, jednak przy selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji (zgodnie z wytycznymi AOTMiT do przeglądu włączono doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim) [1].

W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (artykułów poglądowych, przeglądów systematycznych, opracowań i metaanaliz dostępnych w medycznych serwisach internetowych), które po selekcji analizowano w postaci pełnych tekstów. Poszukiwano również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”. W tym celu przeszukano rejestry badań klinicznych tj. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Celem identyfikacji dodatkowych badań kontaktowano się również z Producentami omawianego leku.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji i aktualizacji tego wyszukiwania (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono cztery pierwotne jednośrodkowe, randomizowane badania kliniczne typu open-label (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy (NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999 oraz Jungers 1987), z czego do pierwszego badania wyniki zostały opublikowane (Mircescu 2007) dla 48 tygodniowego okresu obserwacji oraz jeszcze nieopublikowane nadesłaną przez Firmę Zlecającą [REDACTED] (większa próba). W wymienionych eksperymentach klinicznych efektywność kliniczną ketodiety z zastosowaniem doustnego preparatu Ketosteril® - VLPD+KA porównywano bezpośrednio z konwencjonalną dietą niskobiałkową – LPD w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium IV lub V (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### 7.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię”. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1].

Stanowiska ekspertów, prof. Stanisława Czekalskiego (byłego krajowego konsultanta w dziedzinie nefrologii), prof. Michała Myśliwca (byłego prezesa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego) oraz prof. Bolesława Rutkowskiego (krajowy koordynator Programu Poprawy i Rozwoju Dializoterapii) jednoznacznie wskazują na to, iż stosowanie ketodiety znacząco redukuje zatrucie organizmu zalegającymi toksynami przemiany białkowej, zapobiega niedożywieniu i hamuje postęp zmian chorobowych w nerkach, kościach i sercu. Wdrożone we wczesnych stadiach choroby i prawidłowo prowadzone leczenie zachowawcze z suplementacją ketoanalogami

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

może przez około 2-3 lata uchronić pacjentów z rozpoznaną niewydolnością nerek przed leczeniem nerkozastępczym [35].



W oparciu o przeanalizowane informacje na temat polskich i zagranicznych standardów leczenia zachowawczego zaburzeń metabolizmu białek w przewlekłej chorobie nerek, po uwzględnieniu wytycznych AOTMiT oraz dostępnych badań klinicznych, dieta niskobiałkowa jest jedynym adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji.

### **7.3. Wiarygodność zewnętrzna**

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową niniejszego raportu mają stanowić dorośli pacjenci w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) z przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego, u których znacznie obniżono podaż białka w pożywieniu (współczynnik filtracji kłębuszkowej – GFR lub klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Niniejsza analiza została przeprowadzona oddzielnie dla pacjentów z PChN w stadium IV lub V oraz pacjentów z zaawansowaną PChN (stadium V).

Populacja pacjentów z PChN włączonych do prób spełniała poniższe kryteria:

- Pacjenci z PChN w wieku > 18 lat;
- Szacunkowy GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (formuła MDRD);
- Stabilna czynność nerek w okresie co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania;
- Proteinuria <1 g/g kreatyniny w moczu;
- Dobry stan odżywienia (SGA A/B – prawidłowy stan odżywienia/podejrzanie niedożywienia lub niedożywienie średniego stopnia, albumina w surowicy > 3,5 g/dl);
- Spodziewane dobre *compliance* względem przepisanej diety;
- Pisemna zgoda na udział w badaniu
- Brak współistniejących chorób/zaburzeń tj. cukrzyca, niewydolność serca, czynna choroba wątroby, choroby układu trawiennego z niedożywieniem, stan zapalny lub terapia przeciwzapalna, nowotwory, uropatia zaporowa oraz szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek.

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych badaniach (NCT02031224, Feiten 2005 oraz Malvy 1999) można wnioskować, iż populacje wyjściowe analizowane

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

w powyższym eksperymencie są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych. Jeśli chodzi o charakterystykę wyjściową pacjentów w badaniu *Jungers 1987*, odnotowuje się różnice względem innych włączonych badań. Różnice te wynikają z większego zaawansowania PChN w populacji włączonej do tego badania, co wiąże się z obniżeniem klirensu kreatyniny oraz wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy.

Populacja pacjentów analizowana w niniejszym przeglądzie została ograniczona kryteriami włączenia do rozpatrywanych badań klinicznych. Istotnym jest fakt, że choć w kryteriach włączenia pacjentów do analizowanych badań nie ma kryterium dotyczącego populacji pacjentów, którzy mają przeciwwskazanie (lub brak wskazań) do leczenia nerkozastępczego (RRT). Nie stanowi to ograniczenia niniejszej analizy, gdyż zgodnie z obowiązującymi wytycznymi wprowadzenie dializy należy rozpocząć, jeśli występują objawy mocznicy, przewodnienie, niekontrolowane nadciśnienie lub cechy niedożywienia oraz gdy GFR wynosi ok. 8-10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [37, 38]. W badaniach określono, również kryteria, dla których terapia z zastosowaniem ketodiety była przerywana (potrzeba rozpoczęcia RRT, lub GFR na poziomie 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i nietolerancja mocznicowa).

Analizowane eksperymenty stanowiły małe próby (włączające pacjentów w liczbie od 19 do ok. 50), za wyjątkiem nieopublikowanego badania, [REDACTED]

[REDACTED] natomiast jedynie 10 i 9 pacjentów odpowiednio w tych ramionach terapeutycznych w analizie dotyczącej populacji z zaawansowaną PChN (w stadium V). W pierwszej z analiz liczba pacjentów jest wystarczająca, by otrzymane wyniki mogły być uogólnione na populację docelową. Należy jednak podkreślić, iż przeprowadzenie dużej próby klinicznej w populacji pacjentów w tych stadiach przewlekłej choroby nerek, a zwłaszcza stadium V (schyłkowej niewydolności nerek) jest niezwykle trudne, a praktycznie niemożliwe do zrealizowania, biorąc pod uwagę również okres obserwacji, który w opinii eksperta powinien wynosić co najmniej 12 miesięcy.

Efektywność kliniczną preparatu Ketosteril® stosowanego z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka oceniano dla krótkiego (4 miesiące) i dłuższego (od 12 do średnio 18 miesięcy) okresu obserwacji. [REDACTED]

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. We włączonym badaniu ocenianymi punktami końcowymi były efekty zdrowotne istotne klinicznie oraz ważne z punktu ocenianej jednostki chorobowej. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

#### 7.4. Wiarygodność wewnętrzna

W procesie oceny wiarygodności włączonych badań przyporządkowywano im odpowiednie współczynniki wiarygodności przy użyciu skali Jadad (zgodnie z zasadami EBM).

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano cztery pierwotne jednośrodkowe, randomizowane badania kliniczne typu *open-label* spełniające kryteria włączenia do analizy (*NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999 oraz Jungers 1987*). Według klasyfikacji doniesień naukowych wszystkie publikacje włączone do analizy są badaniami eksperymentalnymi (podtyp II A), które cechuje dość niska wiarygodność oceniana w skali Jadad. Wszystkie badania poza próbą *Feiten 2005* otrzymały 2 punkty na 5 możliwych do zdobycia. Próba kliniczna *Feiten 2005* otrzymała tylko 1 punkt na 5 możliwych do zdobycia w skali Jadad. Jednak należy mieć na uwadze, iż z uwagi na nietypowe interwencje, stanowiące dietę niskobiałkową uzupełnianą bądź nie preparatem dietetycznym,

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

zaślepienie pacjenta byłoby trudne do zrealizowania. Rozpatrując w kontekście nietypowej interwencji wiarygodność włączonych do analizy badań, maksymalna możliwa liczba punktów w skali Jadad powinna wynosić 3 punkty, w związku z czym *NCT02031224*, *Malvy 1999* i *Jungers 1987* stanowiłyby próby o średniej wiarygodności.

We włączonych do analizy próbach klinicznych nie przedstawiono opisu zastosowanej randomizacji, a jedynie stosunek 1:1 losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych. Autorzy badania nie podają informacji na temat utajenia kodu randomizacji (*allocation concealment*). Ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu *selection bias*; osoby dokonujące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia, do jakiego leczenia zostanie przypisany pacjent, jeżeli zgodzi się na udział w badaniu.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, iż zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration 2011* [39], podstawą oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego. A zatem zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych (np. stan odżywienia wg SGA), nie ma zaś takiego znaczenia w ocenie twardych punktów końcowych takich jak, zgon. Ponadto, specyfika i nietypowość ocenianej interwencji, jaką jest ketodieta, którą porównywano z dietą niskobiałkową utrudnia, a nawet uniemożliwia przeprowadzenie zaślepienia tego typu badań. Dlatego też wiarygodność analizowanych badań jest zaniżona.

W analizowanych badaniach klinicznych (*Feiten 2005* oraz *Malvy 1999*) w ocenie efektywności klinicznej analizowanych interwencji analiza ITT (ang. *intent-to-treat*) została zachowana, za wyjątkiem oceny: stężenia albuminy, stężenia wodorowęglanów, stężenia wapnia i fosforu, masy tkanki tłuszczowej, beztłuszczowej masy ciała oraz spożycia białka w badaniu *Feiten 2005*.

W przypadku badania *Jungers 1987* i publikacji do badania *NCT02031224* (*Mircescu 2007*) wyniki efektywności klinicznej przedstawiono bez zachowania analizy ITT (za wyjątkiem oceny potrzeby rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego (RRT) w *Mircescu 2007* oraz utraty pacjentów z badania w obu próbach), co wpływa na mniejszą wiarygodność wewnętrzną ze względu na zachwianie istoty randomizacji, natomiast wyższą wiarygodność zewnętrzną, czyli większe uogólnienie otrzymanych wyników na populację docelową.

## 7.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Zgodnie z wytycznymi HTA należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań [1].

Przeprowadzono systematyczne wyszukiwania badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register);*
- *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);*
- *SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering);*



*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

- *NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment);*
- *INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment);*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

Wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia następujących przeglądów systematycznych (szczegółowe referencje zamieszczono w piśmiennictwie):

1. *Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD001892. DOI: 10.1002/14651858.CD001892.pub3 [40].*
2. *Pancho GAO, Paningbatan JC, Shiu LAB. A Meta-Analysis on Keto Analogues and Low Protein Diet in the Retardation of Progression of Kidney Failure in Chronic Kidney Disease;Philippine Journal of Internal Medicine 2013; 51(3):1-4 [41].*

Przegląd systematyczny *Fouque 2009* stanowi aktualizację innych odnalezionych przeglądów *Fouque 2000* [42], *Fouque 2001* [43], *Fouque 2006* [44] i jako najbardziej aktualny został opisany w analizie.

Celem tego przeglądu było oszacowanie wpływu diet niskobiałkowych na ryzyko wystąpienia „śmierci” nerki. Autorzy nie brali pod uwagę stosowania suplementów aminokwasów lub ich ketoanalogów. Ponadto, analizowano łącznie badania z zastosowaniem różnych suplementów ketoanalogów aminokwasów (Ketosteril®, Alfa-Kappa).

Celem odnalezionego nowszego przeglądu systematycznego z metaanalizą *Pancho 2013* było wyznaczenie, czy dieta niskobiałkowa z suplementacją keto analogami vs dieta niskobiałkowa może opóźnić progresję choroby nerek poprzez zapobiegnięcie spadkowi GFR.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące metodologii oraz wyników włączonych do analizy przeglądów systematycznych.

Tabela 63.

Tabularyczne zestawienie wyników z najbardziej aktualnych (2000-2012) przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną diet niskobiałkowych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Fouque 2009</b> [40]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Przeгляд stanowi aktualizację przeglądów Fouque 2000 [42], Fouque 2001 [43], Fouque 2006 [44]</p> <p><u>Cel:</u> wyznaczenie efektywności diet niskobiałkowych w zopobieganiu naturalnej progresji przewlekłej choroby nerek poprzez opóźnienie konieczności wprowadzania terapii (dializy).</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p><b>Wyszukiwanie pierwotne:</b> przeszukano bazy Medline oraz Embase. Oprócz tego ręcznie przeszukano abstrakty konferencyjne: American Society of Nephrology (od 1990 r.), European Dialysis Transplant Association (od 1985 r.), International Society of Nephrology (od 1987 r.)</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stadium zaawansowania umiarkowanym lub ciężkim, określonym na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, klirensu kreatyniny lub GFR. Z powodu trudności z kontrolą zmiennych zakłócających, wyłączano badania uwzględniające pacjentów z nefropatią cukrzycową, dzieci oraz niewydolnością nerek;</p> <p><b>Interwencje:</b> Dieta z normalną podażą białka (0,8g/kg m.c./dzień lub więcej) vs dieta ze znacznym ograniczeniem podaży białka (0,3 g/kg m.c./dzień) lub z ograniczeniem podaży białka (0,6 g/kg m.c./dzień) bez względu na współistniejącą suplementację preparatami aminokwasowymi lub zawierającymi ketoanalogi aminokwasów;</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> „śmierć nerk” definiowana jako: śmierć z jakiegokolwiek przyczyny w trakcie okresu obserwacji, potrzeba wprowadzenia dializowania w trakcie okresu obserwacji lub transplantacja nerk;</p> <p><b>Metodyka:</b> badania RCT, w których porównywano pacjentów utrzymujących</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 7 RCT (z czego w niniejszym raporcie włączono 3 badania, w których zastosowano ketodietyę z użyciem preparatu Ketosteril®)</p> <p>Zidentyfikowano 10 prób klinicznych typu RCT z łączną liczbą dorosłych pacjentów równą 2000 (1002 pacjentów z dietą o ograniczonej podaży białka i 741 pacjentów bez ograniczeń w diecie). Liczba pacjentów uwzględnionych w badaniach mieściła się w przedziale od 19 do 585.</p> <p><b>Wyniki:</b> Wszystkie badania włączone do przeglądu oprócz jednego wykazały pozytywne efekty stosowania diety z ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą bez restrykcji. W badaniach włączonych do przeglądu wystąpiło 281 „śmierci nerk”, 113 w grupie z dietą o niskiej zawartości białka oraz 168 w grupie wyższej zawartości białka w diecie, obliczony przez autorów ogólny współczynnik RR wyniósł 0,68 (95% CI: 0,55; 0,84), <math>p = 0,0002</math>.</p> <p><b>Wnioski:</b> ograniczenie podaży białka w diecie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zmniejsza ilość pacjentów wkraczających we schyłkową fazę niewydolności nerek o około 32% w porównaniu z dietą normalną pod względem zawartości białka lub o wyższej zawartości białka.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> od stycznia 1966 do czerwca 1999 roku</p> <p><b>Uzupełnienie wyszukiwania:</b> przeszukano bazę <i>The Cochrane Central Register of Controlled studies</i></p>	<p>swoją normalną dietę oraz pacjentów ograniczających podaż białka w diecie przez co najmniej 12 miesięcy. Badania typu <i>cross-over</i> były włączane jeżeli zastosowano w nich losowe przydzielanie do interwencji pierwszej w kolejności.</p> <p><b>Język:</b> nie podano</p>	<p><b>Wiązane badania:</b> 2 RCT (z czego w niniejszym raporcie włączono 1 badanie (<i>Mircescu 2007</i>), natomiast drugie uwzględniono w dodatkowej analizie bezpieczeństwa i wykluczono z analizy głównej z uwagi na nieadekwatną populację.</p> <p>Z 38 badań odnalezionych podczas wyszukiwania w bazach oraz z 32 badań odnalezionych na stronie Fresenius Kabi, łącznie po wykluczeniu duplikatów odnaleziono 58 publikacji, z czego 49 wykluczono na etapie przeglądania tytułów i abstraktów, a ostatecznie 2 publikacje spełniły predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu. Łączna liczba dorosłych pacjentów we włączonych badaniach wynosiła 79 pts (44 pacjentów z dietą o ograniczonej podaży białka z suplementacją ketoanalogami i 35 pacjentów z dietą niskobiałkową). Liczba pacjentów uwzględnionych w badaniach mieściła się w przedziale od 34 do 45.</p> <p><b>Wyniki:</b> <i>Badania włączone do przeglądu nie wykazały różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w</i></p>	
<p><b>Pancho 2013 []</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Cel:</b> wyznaczenie efektywności diety niskobiałkowej wzbogaconej keto analogami vs diety niskobiałkowej w opóźnieniu progresji przewlekłej choroby nerek poprzez zapobieganie spadkowi GFR</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p><b>Wyszukiwanie pierwotne:</b> przeszukano bazy PUBMED oraz Cochrane Controlled Trials (3 niezależnych analityków). Przeszukano dodatkowo rekordy ze strony Fresenius</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci dorośli ze zdiagnozowaną przewlekłą chorobą nerek w III – V stadium (GFR&lt;60, wyjściowa kreatynina &gt;1,2 mg/dl u mężczyzn i &gt;1,1 mg/dl u kobiet). Pacjenci przed dializą i dializowani dowolnej płci i rasy;</p> <p><b>Interwencje:</b> Dieta niskobiałkowa z suplementacją keto analogami vs dieta niskobiałkowa bez suplementacji;</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> pierwszorzędownym punktem końcowym był spadek w GFR (kreatyniny);</p> <p><b>Metodyka:</b> badania prospektywne, randomizowane, w których stosowano suplementację keto analogami i dietę</p>	<p><b>Wiązane badania:</b> 2 RCT (z czego w niniejszym raporcie włączono 1 badanie (<i>Mircescu 2007</i>), natomiast drugie uwzględniono w dodatkowej analizie bezpieczeństwa i wykluczono z analizy głównej z uwagi na nieadekwatną populację.</p> <p>Z 38 badań odnalezionych podczas wyszukiwania w bazach oraz z 32 badań odnalezionych na stronie Fresenius Kabi, łącznie po wykluczeniu duplikatów odnaleziono 58 publikacji, z czego 49 wykluczono na etapie przeglądania tytułów i abstraktów, a ostatecznie 2 publikacje spełniły predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu. Łączna liczba dorosłych pacjentów we włączonych badaniach wynosiła 79 pts (44 pacjentów z dietą o ograniczonej podaży białka z suplementacją ketoanalogami i 35 pacjentów z dietą niskobiałkową). Liczba pacjentów uwzględnionych w badaniach mieściła się w przedziale od 34 do 45.</p> <p><b>Wyniki:</b> <i>Badania włączone do przeglądu nie wykazały różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w</i></p>

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białko w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>Kabi. Słowa kluczowe MeSH: „ketosteril”, „keto analogues”, „keto acid”, „low protein”, „kidney failure”, „creatinine” i „GFR”. Ograniczenia wyszukiwania: free articles przeprowadzone na ludziach (human), RCT, bez ograniczenia na datę publikacji, publikacje w języku angielskim.</p>	<p>niskobiałkową. Wykluczono badania, w których nie oceniano GFR (kreatyniny). <b>Język:</b> angielski</p>	<p><b>Wnioski:</b> ograniczenie podaży białka w diecie z suplementacją ketoanalogami u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek nie zapobiega dalszemu spadkowi GFR, należy mieć jednak na uwadze szersze ujęcie populacji włączonej do niniejszego przeglądu...</p>

## 8. ZAŁĄCZNIKI

### 8.1.Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych - aktualizacja

Tabela 64. Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	ketosteril	0
2.	68934-50-9	0
3.	ketoacid	1
4.	ketoacids	1
5.	keto acid	0
6.	keto acids	0
7.	ketoanalogue	0
8.	ketoanalogues	0
9.	keto analogue	0
10.	keto analogues	2
11.	hydroxyanalogue	0
12.	hydroxyanalogues	0
13.	hydroxy analogue	0
14.	hydroxy analogues	0
15.	low protein diet	13
16.	restricted protein diet	2
17.	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16</b>	<b>14</b>

Data wyszukiwania: 21.07.2015 r.

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

## 8.2.Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 65. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	ketosteril	30
2.	"ketosteril" [Supplementary Concept]	26
3.	68934-50-9	26
4.	ketoacid	46226
5.	ketoacids	45792
6.	keto acid	49664
7.	keto acids	45562
8.	ketoanalogue	14
9.	ketoanalogues	55
10.	keto analogue	442
11.	keto analogues	579
12.	hydroxyanalogue	3
13.	hydroxyanalogues	2
14.	hydroxy analogue	2420
15.	hydroxy analogues	2762
16.	low protein diet	20223
17.	restricted protein diet	9047
18.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	80593
19.	chronic kidney disease	121370
20.	"Kidney Failure, Chronic"[Mesh]	79516
21.	chronic renal failure	98829
22.	#19 OR #20 OR #21	132196
23.	#18 AND #22	1741

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

Data wyszukiwania: 21.07.2015 r.

Tabela 66. Strategia wyszukiwania w bazie *Cachrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(ketosteril):ti,ab,kw	7
2.	(68934-50-9):ti,ab,kw	0
3.	(AC1L51RB):ti,ab,kw	0
4.	(ketoacid):ti,ab,kw	14
5.	(ketoacids):ti,ab,kw	21
6.	"keto acid":ti,ab,kw	126
7.	"keto acids":ti,ab,kw	126
8.	(ketoanalogue):ti,ab,kw	4
9.	(ketoanalogues):ti,ab,kw	17
10.	"keto analogue":ti,ab,kw	19
11.	"keto analogues":ti,ab,kw	19
12.	(hydroxyanalogue):ti,ab,kw	0
13.	(hydroxyanalogues):ti,ab,kw	1
14.	"hydroxy analogue":ti,ab,kw	2
15.	"hydroxy analogues":ti,ab,kw	2
16.	"low protein diet":ti,ab,kw	279
17.	"restricted protein diet":ti,ab,kw	5
18.	(#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #13 OR #14 OR #16 OR #17)	389
19.	"chronic kidney disease":ti,ab,kw	1988
20.	"chronic renal failure":ti,ab,kw	1161
21.	(#19 OR #20)	3114
22.	(#18 AND #21)	114

Data wyszukiwania: 21.07.2015 r.

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

Tabela 67. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	ketosteril	68
2.	'ketosteril'/exp OR ketosteril	68
3.	'68934 50 9'	56
4.	ketoacid	973
5.	ketoacids	546
6.	'keto acid'	1562
7.	'keto acids'	1369
8.	ketoanalogue	20
9.	ketoanalogues	89
10.	'keto analogue'	62
11.	'keto analogues'	136
12.	hydroxyanalogue	4
13.	hydroxyanalogues	3
14.	'hydroxy analogue'	156
15.	'hydroxy analogues'	101
16.	'low protein diet'	3359
17.	'restricted protein diet'	57
18.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	7679
19.	'chronic kidney disease'	50063
20.	chronic AND ('kidney'/exp OR kidney) AND ('disease'/exp OR disease)	174356
21.	'chronic renal failure'	28741
22.	#19 OR #20 OR #21	177181
23.	#18 AND #22	748

Data wyszukiwania: 21.07.2015 r.



Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Tabela 68. Strategia wyszukiwania w *clinicaltrials.gov*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	„ketosteril” OR „ketoacid” OR „ketoanalogue” OR „low protein diet” OR „restricted protein diet”	95

Data wyszukiwania: 21.07.2015 r.

### 8.2.1. Wyszukiwanie badań niepublikowanych

W celu aktualizacji wyszukiwania badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (Ketosteril®) przeszukano rejestr badań klinicznych (*www.clinicaltrials.gov*). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „ketosteril” OR „ketoacid” OR „ketoanalogue” OR „low protein diet” OR „restricted protein diet”.

W wyniku przeszukiwania ww. rejestru badań klinicznych do dnia: 21.07.2015 r. odnaleziono łącznie 95 rekordów: 32 otwartych i 63 zamkniętych badań. Wśród badań zamkniętych wyróżniono: 46 zakończonych prób klinicznych (*completed*), w tym 4 z przedstawionymi wynikami, 4 aktywne próby kliniczne z ukończoną fazą rekrutacji (*active, not recruiting*), 2 próby kliniczne przerwane przedwcześnie (*terminated*), 3 ze statusem *withdrawn*, 2 – z rekrutacją pacjentów przez zaproszenie (*enroling by invitation*) oraz 6 badań z nieznanym statusem (*unknown*).

Spośród 95 odnalezionych rekordów badań klinicznych zidentyfikowano trzy opublikowane badania kliniczne: aktywne z ukończoną fazą rekrutacji *NCT00323713* (ERIKA study: *Di Iorio 2003, Di Iorio 2004, Bellizzi 2006*), z rozpoczętą fazą rekrutacji *NCT02031224* (*Mircescu 2007*) oraz zakończone *NCT00388648* (*Maiorca 2000, Brunori 2007*). Ponadto odnaleziono pięć badań randomizowanych, w tym jedno podwójnie zaślepienie oraz 4 typu *open-label*, gdzie u pacjentów w wieku od 18 do 80 lat z PChN leczenie z użyciem ketoanalogów w połączeniu z dietą niskobiałkową porównywane jest z dietą (nisko)białkową. Jednak trzy z wymienionych badań (*NCT00734552, NCT00633646, NCT01255020*) obejmują pacjentów, którzy przed włączeniem do badania byli poddani dializie, a jedno pacjentów w stadium III i IV PChN (*NCT01418508*), co stanowi nieadekwatną populację do analizowanej w niniejszym przeglądzie. Szczegóły ww. niepublikowanych prób klinicznych zostały zawarte w tabeli poniżej.

Tabela 69. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie ketoanalogów u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) (stan na 21.07.2015 r.)

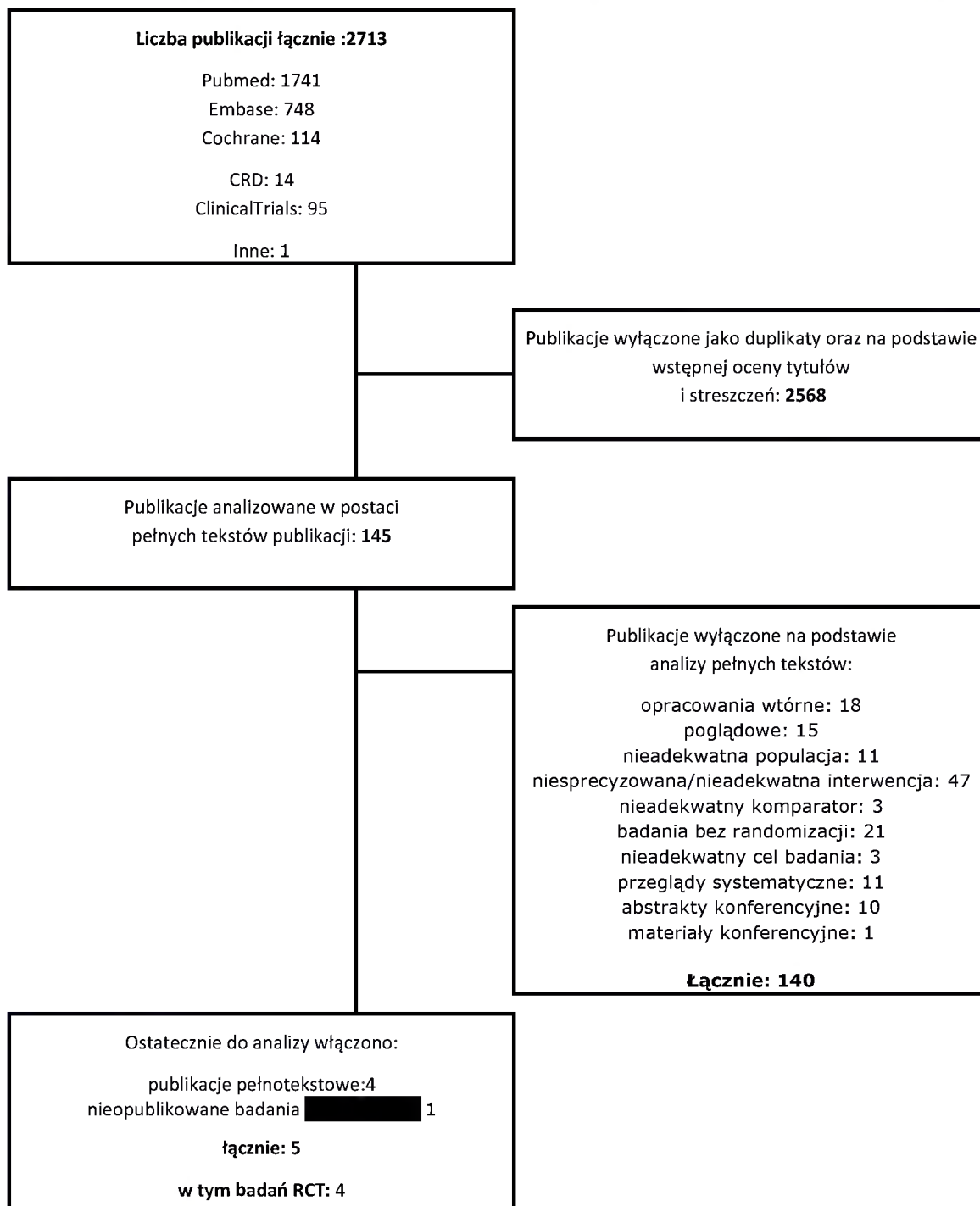
Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
<b>NCT00364884</b>	<i>Keto-/Amino Acid Supplemented Low Protein Diet in Patients With Chronic Kidney Disease</i>	Pacjenci w wieku 20-65 lat z poziomem kreatyniny w surowicy $\geq 6$ mg/dl w wizycie 12 oraz klirensiem kreatyniny $< 15$ ml/min w wizycie 13 z przewlekłą chorobą nerek	Dieta niskobiałkowa plus keto/amino-kwasy vs dieta niskobiałkowa	Randomizowane badanie typu <i>open-label</i> fazy IV	Nieznany (nie weryfikowane ostatnio)
<b>NCT00734552</b>	<i>Study to Evaluate the Protective Effect of <math>\alpha</math>-Keto Acid With Low-Protein Diet (LPD) on Renal Function</i>	Pacjenci w wieku 20-75 lat poddani dializie otrzewnowej przez ostatni miesiąc przed włączeniem	$\alpha$ -Keto kwas (0.1/kg/d) plus dieta niskobiałkowa (0.8 g/kg/d) vs normalna dieta białkowa (1.0-1.2	Randomizowane prospektywne badanie typu <i>open-</i>	Zakończone ( <i>completed</i> )

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
	(RRF) in Peritoneal Dialysis (PD) Patients	do badania z GFR ≥ 3 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	g/kg/d)	label	
<b>NCT00633646</b>	<i>Effect of Protein-Restricted Diet on Nitrogen Balance and Residual Renal Function in Peritoneal Dialysis (PD) Patients</i>	Pacjenci w wieku 18-80 lat poddani dializie otrzewnowej przez ostatni miesiąc przed włączeniem do badania	Dieta niskobiałkowa (0.6-0.8 lub 1.0-1.2 g/kg/d) vs dieta nisko-białkowa plus keto kwasy vs dieta wysoko-białkowa	Randomizowane badanie typu <i>open-label</i>	Zakończone ( <i>completed</i> )
<b>NCT01255020</b>	<i>Renal Protective Effects of Restricted Protein Dietary With <math>\alpha</math>-keto Acid in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) Patients</i>	Pacjenci w wieku 18-70 lat z niewydolnością nerek poddani dializie otrzewnowej przez ≥ 3 miesiące przed włączeniem do badania z GFR ≥ 3 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Dieta niskobiałkowa plus alfa ketokwasy vs dieta niskobiałkowa plus placebo	Randomizowane badanie typu <i>double-blind</i>	Zakończone ( <i>completed</i> )
<b>NCT01418508</b>	<i>Effects of Low Protein Diet Supplemented Keto-/Amino Acid in Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease (CKD)-ELPD Study (ELPD-CKD)</i>	Pacjenci w wieku 18-75 lat z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3b i 4 z 15ml/min/1.73m <sup>2</sup> ≤ GFR ≤ 45 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Dieta niskobiałkowa (0,6 g/kg/d) vs dieta niskobiałkowa plus alfa-ketokwas vs dieta o bardzo małej zawartości białek (0,3 g/kg/d) plus alfa-ketokwas	Randomizowane badanie typu <i>open-label</i>	Nieznyany (nie zweryfikowane ostatnio)

### 8.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 15. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUORUM): Ketosteril®+dieta ze znacznie ograniczoną podażą białka



Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)

## 8.4. Ocena wiarygodności badań wg Jadad

Tabela 70. Opis skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
<b>MAX</b>	<b>5</b>

Tabela 71.

Ocena wiarygodności badania NCT02031224

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

**Tabela 72.**  
**Ocena wiarygodności badania Feiten 2005**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	01
<b>MAX</b>	<b>1</b>

**Tabela 73.**  
**Ocena wiarygodności badania Malvy 1999**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketasteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

**Tabela 74.**

**Ocena wiarygodności badania Jungers 1987**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

## 8.1. Formularze ekstrakcji danych

### 8.1.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały): ..... Data: .....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTMIT:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

---



---



---

### **8.1.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)**

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:



Publikacje:

**8.1.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

**Badanie**

**Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)**

**8.1.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)**

**Badanie**

**Oceniana interwencja**

**Komparator**

**Istotność statystyczna różnicy (p)**

N	n	%	N	n	%
---	---	---	---	---	---

**8.1.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

**Badanie**

**Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)**

**8.1.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/Ci/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/Ci/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/Ci/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

## 9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych). Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Pismo Ministra Zdrowia [redacted]
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27)
6. [redacted]
7. Charakterystyka produktu leczniczego Ketosteril® [data ostatniej aktualizacji 22.03.2013 r.]  
[redacted]
9. Mircescu G, Garneata L, Stancu S.H, Capusa C. Effects of a Supplemented Hypoproteic Diet in Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition* (2007) 17:3 (179-188)
10. Feiten S.F, Draibe S.A, Watanabe R, Duenhas M.R, Baxmann A.C, Nerbass F.B, Cuppari L. Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients. *European Journal of Clinical Nutrition* (2005) S9:1 (129-136).
11. Malvy D, Maingourd C, Pengloan J, Bagros P, Nivet H. Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure. *Journal of the American College of Nutrition* (1999) 18:S (481-486).
12. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 23-07-2015 r.]
13. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 23-07-2015 r.]
14. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 23-07-2015 r.]
15. Czekalski S, Rutkowski B, Małgorzewicz S, Dębska-Ślizień A, Stanowisko Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii dotyczące stosowania ketoanalogów aminokwasów i roztworu aminokwasów w leczeniu niedożywienia i zapobieganiu mu u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, *Forum Nefrologiczne*, 2011, tom 4, nr 2, 183–188.
16. Rutkowski B, Małgorzewicz S, Łysiak-Szydłowska W z Grupą Ekspertów, Stanowisko dotyczące rozpoznawania oraz postępowania w przypadku niedożywienia dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, *Forum Nefrologiczne*, 2010, tom 3, nr 2, 138–142.
17. Di Iorio BR, Minutolo R, De Nicola L et al, Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure, *Kidney International*, vol. 64 (2003), pp. 1822-1828.
18. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al, The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease, *N Engl J Med*, 1994; 330: 877-884.
19. Klahr S, The MDRD Study Group, Primary and secondary results of the modification of diet in renal disease study, *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 138-142.
20. Levey AS, Adler S, Caggiula AW et al, Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the modification of diet in renal disease study, *American Journal of Kidney Diseases*, vol 27, no 5, 1996; pp 652-663.






*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

21. Menon V, Kopple JD, Wang X et al, Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease (MDRD) study, American Journal of Kidney Diseases 2009, vol S3, no 2; pp 208-217.
- Projekt Programu lekowego: [REDACTED]
23. EMA. Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency. EMA/CHMP/355988/2014.
24. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P et al., Keto acid therapy In predialysis chronic kidney disease patients: final consensus, Journal of Renal Nutrition, vol 22, no 2S, 2012; 22-24.
25. Liberati A, Meta-analysis: the case of low protein diet in chronic renal insufficiency, Journal of nephrology, vol.6, no.1 ., 48-50.
26. Małyško J, Przewlekła niewydolność nerek — problem tylko nefrologów? Choroby Serca i Naczyń 200S, tom 2, nr 2, 78–83.
27. Kozłowska-Trusewicz D, Przewlekła niewydolność nerek – rola określania filtracji kłębkowej GFR we wczesnej diagnostyce, Rocznik Medyczny, 2007, t. XIV, v. 1.
28. Hyla-Klekot L, Franciszek Kokot F, Klinger M, Rutkowski B, Durlik M, Nefrologia - postępy w 2008 roku Medycyna Praktyczna 2009/03, [http://ptwac.org.pl/index.php?aid=43181&\\_tc=7F83C91A4E31843177B99AC34A553D5A](http://ptwac.org.pl/index.php?aid=43181&_tc=7F83C91A4E31843177B99AC34A553D5A)
29. Brunori G, Battista FV, Parrinello G et al., Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study, American Journal of Kidney Diseases, vol 49, no S, 2007: S69-S80.
30. Szczeklik A. red., Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna 2011.
31. Smith G, Shlipak M, Havranek E et al, Serum Urea Nitrogen, Creatinine, and Estimators of Renal Function - Mortality in Older Patients With Cardiovascular Disease, Arch Intern Med. 2006;166:1134-1142.
32. Kirtane AJ, Leder DM, Waikar SS et al, Serum Blood Urea Nitrogen as an Independent Marker of Subsequent Mortality Among Patients With Acute Coronary Syndromes and Normal to Mildly Reduced Glomerular Filtration Rates, Journal of the American College of Cardiology, 2005;45:1781–6.
33. Pietrzyk J, red, Żywnie chorych z niewydolnością nerek, 2010 wydanie VI uzupełnione, <http://osod.info/wp-content/uploads/2012/05/%CS%BBywnie-wyd.-VI-2010.pdf>
34. Czekalski S, Rutkowski B, Małgorzewicz S, Dębska-Ślizień A, Stanowisko Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii dotyczące stosowania ketoanalogów aminokwasów i roztworu aminokwasów w leczeniu niedożywienia i zapobieganiu mu u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, Forum Nefrologiczne, 2011, tom 4, nr 2, 183–188.
35. <http://pulsmedycyny.pl/2S78970,S7794,pogorszenie-rokowan-dla-pacjentow-z-przewlekla-niewydolnoscia-nerek>
36. Opinia eksperta klinicznego: [REDACTED]
37. Warzocha A, Liberek T, Rutkowski B, Kiedy rozpocząć leczenie dializą? Forum Nefrologiczne, 2010, tom 3, nr 2, 90–94.
38. European Best Practice Guidelines Nephrol Dial Transplant (2002) 17 (Suppl 7): 7–1S.
39. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version S.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. [<http://www.cochrane-handbook.org/>].
40. Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD001892. DOI: 10.1002/14651858.CD001892.pub3.
41. Pancho GAO, Paningbatan JC, Shiu LAB. A Meta-Analysis on Keto Analogues and Low Protein Diet in the Retardation of Progression of Kidney Failure in Chronic Kidney Disease;Philippine Journal of Internal Medicine 2013; S1(3):1-4.
42. Fouque D. Wang P. Laville M. Boissel J.-P. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. Nephrology Dialysis Transplantation (2000) 15:12 (1986-1992).
43. Fouque D. Wang P. Laville M. Boissel J.P. Low protein diets for chronic renal failure in non diabetic adults. Cochrane database of systematic reviews (Online) (2001) :2 (CD001892).
44. Fouque D. Laville M. Boissel J.P. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. Cochrane database of systematic reviews (Online) (2006) 19:2 (CD001892).

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1.Charakterystyka badań włączonych do przeglądu (NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999).....	17
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia z badań NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999.....	23
Tabela 3. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań NCT02031224, Feiten 2005 i Malvy 1999 .....	24
Tabela 4.Charakterystyka interwencji (NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999).....	27
Tabela 5.Charakterystyka punktów końcowych analizowanych w niniejszym raporcie (NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999) .....	31
.....	36
.....	36
Tabela 8.Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej dla okresu obserwacji równego ..... miesięcy; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224).....	37
.....	37
Tabela 10.Czas „przeżycia” nerki dla okresu obserwacji równego 48 tyg.; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007) .....	38
.....	39
.....	39
Tabela 13.Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz z różnicami średnich zmian eGFR i CCr dla okresu obserwacji równego odpowiednio 12 i 4 miesiące. (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224, Feiten 2005) .....	40
Tabela 14.Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz z różnicami średnich zmian 5Cr dla dwóch okresów obserwacji: 16 tyg. i 48 tyg. (Tk); VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Feiten 2005) .....	41
Tabela 15.Obliczona różnica średnich zmian stężenia kreatyniny w surowicy pomiędzy grupami dla 48 tyg. obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007) .....	41
Tabela 16.Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) 5Ur dla okresów obserwacji: 4 miesiące oraz 12 i 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999) .....	42
.....	43
Tabela 18.Obliczona różnica średnich zmian stężenia mocznika w surowicy pomiędzy grupami dla 4 miesięcy. obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005) .....	44
Tabela 19.Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon w okresie obserwacji od co najmniej 3 miesięcy do około 37 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224, Malvy 1999) .....	44
Tabela 20.Iloraz szans wystąpienia zgonu w okresie obserwacji do około 37 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (Malvy 1999) .....	45
Tabela 21.Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia wodorowęglanów w surowicy dla okresów obserwacji: 4 miesiące oraz 12 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224, Feiten 2005) .....	45
Tabela 22.Obliczona różnica średnich zmian stężenia wodorowęglanów w surowicy pomiędzy grupami dla 4 miesięcy i 12 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, Feiten 2005) .....	46
.....	47

*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

Tabela 24.Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia wapnia w surowicy dla okresów obserwacji: 4 miesiące, 12 i 15 miesięcy oraz średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999).....	47
 .....	49
Tabela 26.Obliczona różnica średnich zmian stężenia wapnia w surowicy pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005) .....	49
Tabela 27.Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia fosforu w surowicy dla okresów obserwacji: 4 miesiące, ok. 12 miesięcy oraz średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999).....	50
 .....	51
Tabela 29.Obliczona różnica średnich zmian stężenia fosforu w surowicy pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005) .....	52
Tabela 30.Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicą średnich zmian iloczynu stężeń Ca <sub>x</sub> P podczas 48 tygodni leczenia (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 (Mircescu 2007)) .....	52
Tabela 31.Średnie wartości wraz z obliczoną średnią zmianą względem T0 oraz różnicą średnich zmian/końcowych aktywności fosfatazy zasadowej podczas 12 i średnio 18 miesięcy okresu obserwacji (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, Malvy 1999).....	53
Tabela 32.Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) BMI dla okresów obserwacji: 4 miesiące oraz ok. 12 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, Feiten 2005).....	54
Tabela 33.Obliczona różnica średnich zmian BMI pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224, Feiten 2005).....	54
 .....	55
Tabela 35.Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicą średnich zmian masy ciała dla okresu obserwacji: średnio 18 miesięcy leczenia (Tk); VLPD+KA vs LPD (Malvy 1999) .....	55
Tabela 36.Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) TSF dla okresu obserwacji: 12 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007) .....	56
 .....	56
Tabela 38.Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicami średnich zmian procentowego TSF dla okresu obserwacji równego 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005) .....	57
Tabela 39.Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) MAMC dla okresu obserwacji: ok. 12 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007) .....	57
 .....	58
Tabela 41.Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicami średnich zmian procentowego MAMC dla okresu obserwacji równego 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005) .....	58
Tabela 42.Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicą średnich zmian procentowej masy tkanki tłuszczowej dla okresu obserwacji: 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005) .....	59
Tabela 43.Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicą średnich zmian masy tkanki tłuszczowej dla okresu obserwacji: średnio 18 miesięcy(Tk); VLPD+KA vs LPD (Malvy 1999) .....	59
Tabela 44.Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicą średnich zmian beztłuszczowej masy ciała dla dwóch okresów obserwacji: 4 miesiące i średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005, Malvy 1999).....	60
Tabela 45.Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia albumin dla okresów obserwacji: ok. 12 miesięcy, średnio 18 miesięcy oraz 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999) .....	60

.....	62
Tabela 47. Obliczona różnica średnich zmian stężenia albumin pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005) .....	62
Tabela 48. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia cholesterolu dla okresów obserwacji: ok. 12 miesięcy, średnio 18 miesięcy oraz 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999) .....	63
.....	64
Tabela 50. Obliczona różnica średnich zmian stężenia cholesterolu w surowicy pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005) .....	65
Tabela 51. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicami średnich zmian stężenia triglicerydów dla okresów obserwacji: 4 miesiące oraz średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005, Malvy 1999).....	65
Tabela 52. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicami średnich zmian stężenia RBP dla okresu obserwacji: średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Malvy 1999) .....	66
Tabela 53. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano prawidłowy stan odżywienia (A wg 5GA) dla 12 i ..... miesięcy obserwacji; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224).....	66
Tabela 54. Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy stosowali się do zalecanej diety w okresie do 37 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie ....., Malvy 1999).....	67
Tabela 55. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) spożycia białka dla okresów obserwacji: 48 tygodni, średnio 18 miesięcy oraz 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999) .....	69
Tabela 56. Obliczona różnica średnich zmian spożycia białka pomiędzy grupami dla 4 miesięcy i średnio 18 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224, Feiten 2005, Malvy 1999).....	69
.....	70
Tabela 58. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) podaży energii dla okresów obserwacji: 12 i 15 miesięcy oraz 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224, Feiten 2005).....	71
Tabela 59. Obliczona różnica średnich zmian podaży energii pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, Feiten 2005).....	71
.....	72
Tabela 61. Liczby oraz odsetki pacjentów, których utracono z badania w okresie obserwacji od 12 do średnio 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224, Malvy 1999) .....	72
Tabela 62. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami eGFR, stężenia mocznika, fosforu albumin, cholesterolu i troglicerydów w surowicy oraz zmianami masy ciała i spożycia białka względem baseline (T0) podczas 48 tyg-2,2 roku obserwacji (Tk); VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, Malvy 1999, MDRD5 Study B, Di Iorio 2003)80	
<b>Tabela 63. Tabelaaryczne zestawienie wyników z najbardziej aktualnych (2000-2012) przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną diet niskobiałkowych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.....</b>	<b>106</b>
Tabela 64. Strategia wyszukiwania w bazie CRD .....	109
Tabela 65. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> .....	110
Tabela 66. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cachrane</i> .....	111
Tabela 67. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> .....	112
Tabela 68. Strategia wyszukiwania w <i>clinicaltrials.gov</i> .....	113
Tabela 69.....	113
Tabela 70. Opis skali <i>Jadad</i> .....	116



*Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek-Załącznik (aktualizacja)*

Tabela 71. Ocena wiarygodności badania <i>NCT02031224</i> .....	116
Tabela 72. Ocena wiarygodności badania <i>Feiten 2005</i> .....	117
Tabela 73. Ocena wiarygodności badania <i>Malvy 1999</i> .....	117
Tabela 74. Ocena wiarygodności badania <i>Jungers 1987</i> .....	118

## 11. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.Metaanaliza różnicy średnich zmian SUR w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy.; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 (Mircescu 2007), Malvy 1999).....	43
Wykres 2.Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia wapnia w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, Malvy 1999).....	48
Wykres 3.Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia fosforu w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy.; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, Malvy 1999).....	51
Wykres 4.Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia albumin w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, Malvy 1999).....	61
Wykres 5.Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia cholesterolu w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, Malvy 1999).....	64
 .....	68
 .....	73
Wykres 8.Metaanaliza różnicy średnich zmian eGFR w okresie od 48 tyg. do 2,2 roku; VLPD+KA vs LPD (NCT02031224 na podstawie Mircescu 2007, MDRD5 Study B).....	85
Wykres 9.Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia mocznika w surowicy w okresie od ok. 12 do 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Malvy 1999, Di Iorio 2003).....	86
Wykres 10.Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia fosforu w surowicy w okresie od ok. 12 do 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Malvy 1999, Di Iorio 2003).....	87
Wykres 11.Metaanaliza różnicy średnich zmian masy ciała w okresie 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD ( Malvy 1999, Di Iorio 2003).....	88
Wykres 12.Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia albumin w surowicy w okresie od ok. 12 do 18 miesięcy.; VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Malvy 1999, Di Iorio 2003).....	89
Wykres 13.Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia cholesterolu w surowicy w okresie od ok. 12 do 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Malvy 1999, Di Iorio 2003).....	90
Wykres 14.Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia triglicerydów w okresie 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (Malvy 1999, Di Iorio 2003).....	91
Wykres 15. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUORUM): Ketosteril®+dieta ze znacznie ograniczoną podażą białka.....	115