



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opracowanie dotyczące oceny zasadności
wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego
**B.113. „Leczenie pacjentów z chorobami nerek
(ICD-10 N.18)”**

opracowanie nr OT.422.0.34.2025

Data ukończenia: 7 maja 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Fresenius Kabi Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Fresenius Kabi Polska sp. z o.o.)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Wykaz wybranych skrótów

AAPA	American Academy of Physician Associates
ACEI	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors)
ACR	Wskaźnik albumina/kreatynina
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKI	Ostre uszkodzenie nerek (ang. acute kidney injury)
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blockers)
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
BUN	Azot mocznikowy we krwi
CGRD	Chang Gung Research Database
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CKD/PChN	Przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
eGFR	Współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)
eGFRcr	Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej oparty na kreatyninie
eGFRcr-cys	Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej oparty na kreatyninie i cystatinie C
ESA	Czynniki pobudzające erytropoezę (ang. Erythropoiesis Stimulating Agents)
GFR	Filtracja kłębuszkowa (ang. glomerular filtration rate)
HbA1c	Hemoglobina glikowana
Hgb	Hemoglobina
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
PCR	Wskaźnik białko/kreatynina
PNA	Wskaźnik azotu pochodzącego z białek (ang. Protein Nitrogen Appearance)
PNN	Przewlekła niewydolność nerek
PTH	Parathormon
SGA	Skala oceny stopnia odżywienia (ang. Subjective Global Assessment)
SGLT2 inhibitors	Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors)
sVLPD	Suplementowana bardzo niskobiałkowa dieta (ang. Supplemented Very-Low Protein Diet)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UACR	Wskaźnik albuminy do kreatyniny w moczu
USG	Badanie ultrasonograficzne
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
UUN	Azot mocznikowy w moczu

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Zmiany w programie lekowym B.113	6
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Problem zdrowotny.....	9
4. Opinie ekspertów klinicznych	11
5. Ocena zmian w PL B.113	16
6. Wpływ na wydatki płatnika publicznego	34
6.1. Aktualne wydatki płatnika publicznego.....	34
6.2. Założenia	35
6.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	37
7. Źródła.....	38
8. Załączniki.....	39
8.1. Aktualnie obowiązujący program lekowy B.113. LECZENIE PACJENTÓW Z CHOROBYMI NEREK (ICD-10: N18)	39
8.2. Projekt proponowanego programu lekowego B.113. LECZENIE PACJENTÓW Z CHOROBYMI NEREK (ICD-10: N18).....	42

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)

8 marca 2025 r.

i znak pisma zlecającego

PLR2.4504.898.2024.PT

Pełna nazwa ocenianego problemu (z pisma zlecającego):

Ocena zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego. B.113. „Leczenie pacjentów z chorobami nerek (ICD-10 N.18)”

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

☒ zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

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

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

☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

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

Oceniana technologia medyczna: ketoanalogi aminokwasów

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- „Leczenie pacjentów z chorobami nerek (ICD-10 N.18)”

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.), pismem znak: PLR2.4504.898.2024.PT (data wpływu do Agencji: 08.03.2025), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w programie lekowym:

- B.113. „Leczenie pacjentów z chorobami nerek (ICD-10 N.18)”.

W zleceniu MZ zawarto dodatkową prośbę o wskazanie w ramach materiałów analitycznych najlepszego sposobu oceny skuteczności terapii finansowanej w ramach programu lekowego (wskazanie potencjalnych wskaźników oceny skuteczności terapii w przypadku zasadności ich zastosowania w przedmiotowym programie).

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono komentarz analityków do proponowanych zmian w programie lekowym, a także proponowaną zmianę zestawiono z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi i treścią ChPL. Przedstawiono również informacje dotyczące liczebności analizowanej populacji i wpływu zmian na budżet.

2.2. Zmiany w programie lekowym B.113

Poniżej przedstawiono zakres zmian w załączonym wraz ze zleceniem MZ proponowanym projekcie programu lekowego B.113 „Leczenie pacjentów z chorobami nerek (ICD-10 N.18)”. Opis projektu programu lekowego oraz aktualnie obowiązującego programu lekowego przedstawiono w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

Zmiany ogólne:

1. Wprowadzono zmiany w kryteriach kwalifikacji do programu, m.in. dodano zapis „brak rozpoczętego leczenia nerkozastępczego”, usunięto zapis „z następstwami nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek”, usunięto zapis dot. redukcji GFR < 2 ml/min i BMI 18-30 kg²/m².
2. Zmodyfikowano zapis dot. diety stosowanej w PL (spożycie białka od 0,4 g/kg m.c./dobę do poziomu 0,8 g/kg m.c./dobę).
3. Wprowadzono zmiany w zakresie badań przy kwalifikacji do programu, m.in. usunięto oznaczenie dziennego spożycia białka (PNA/wydalanie mocznika/BUN), dodano oznaczenie poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c).
4. Wprowadzono zmiany w zakresie zapisów dotyczących monitorowania leczenia, m.in. usunięto badanie krwi z oceną stężenia: albuminy, wapnia, potasu, fosforanów, limfocytów, mocznika, kwasu moczowego i glukozy, dodano ocenę dobowego spożycia białka, w wywiadzie dietetycznym (wcześniejszy zapis „PNA/wydalanie mocznika/BUN”).

W poniższej tabeli wyszczególniono zmiany zaproponowane w zapisach projektu programu lekowego w odniesieniu do aktualnie obowiązującego programu lekowego.

Tabela 1. Podsumowanie zmian w PL B.113.

Obszar	Opis zmiany
ŚWIADCZENIOBIORCY	
Kryteria kwalifikacji	• Dodano zapis: „brak rozpoczętego leczenia nerkozastępczego”; • Zmieniono zapisy: ○ „brak cech niedożywienia – uzyskana ocena stopnia odżywienia według skali SGA = A lub B (ang. Subjective Global Assessment); albo stężenie albuminy co najmniej 3,5 g/dl oraz limfocytemia $> 1\,500/\text{mm}^3$” na zapis: „brak cech niedożywienia – uzyskana ocena stopnia odżywienia według skali SGA = A lub B (ang. Subjective Global Assessment)”; ○ „przestrzeganie ubogobiałkowej diety przez ≥ 3 miesiące przed rozpoczęciem terapii – spożycie białka nie wyższe niż 0,8 g/kg m.c./dobę – udokumentowane za pomocą PNA/wydalania mocznika lub BUN” na zapis „spożycie białka nie wyższe niż 0,8 g/kg m.c./dobę – udokumentowane za pomocą wywiadu dietetycznego”; • Usunięto zapisy: ○ „z następstwami nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek”; ○ „BMI 18-30 kg^2/m^2”; ○ „redukcja eGFR < 2 ml/min w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed kwalifikacją”; ○ „proteinuria w zakresie $< 2,0$ g/g kreatyniny/dobę”; ○ „deklaracja przestrzegania wymaganej diety pod indywidualnym nadzorem dietetyka”; ○ „brak udokumentowanych zaburzeń metabolizmu aminokwasów”.
Określenie czasu leczenia w programie	Brak zmian.
Kryteria wyłączenia	• Zmieniono kryterium wykluczenia: „kwalifikacja lub rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego” na „rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego”. • Zmieniono kryterium wyłączenia ze względu na brak współpracy pacjenta. Usunięto fragment dotyczący „braku współpracy pacjenta” a pozostawiono „nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, dotyczących okresowych badań kontrolnych”
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	
Dawkowanie	• W odwołaniu do ChPL doprecyzowano, że wskazane dawkowanie dotyczy leku Ketosteril. • Dokonano niewielkiej zmiany w zapisie dot. diety stosowanej w PL (spożycie białka od 0,4 g/kg m.c./dobę do poziomu 0,8 g/kg m.c./dobę). Zapisy dotyczące przedziałów spożycia białka nie uległy zmianie.
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU	
Badania przy kwalifikacji	• Usunięto następujące badania: ○ oznaczenie dziennego spożycia białka (PNA/wydalanie mocznika/BUN); ○ badanie ogólne moczu; ○ ocena stężenia białka w porannej porcji moczu; ○ ocena dobowego wydalania białka (w g/g kreatyniny lub g/24h); ○ ocena dobowego wydalania fosforu (g/24h); ○ ocena BMI. • Dodano następujące badania: ○ oznaczenie poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c). • Zmieniono zapis „oznaczenie eGFR z zastosowaniem wzoru MDRD lub CKD-EPI dla poziomu kreatyniny, cystatyny lub obu i eGFR” na „oznaczenie poziomu kreatyniny i eGFR”. • Rozdzielono i zmodyfikowano zapis „badanie krwi z oceną stężenia: białka C-reaktywnego, albuminy, wapnia, potasu, fosforanów, kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, wodorowęglanów i glukozy oraz ocena aktywności fosfatazy zasadowej oraz liczby limfocytów/mm^3” na: ○ „ocena dobowego spożycia białka w wywiadzie dietetycznym”; ○ „oznaczenie stężenia elektrolitów w surowicy”; ○ „oznaczenie poziomu mocznika i kwasu moczowego”.

Obszar	Opis zmiany
Monitorowanie leczenia	• Usunięto zapis „badania wykonywane co 30 dni”, w tym: ○ ocena stopnia odżywienia według skali SGA; ○ badanie krwi z oceną stężenia: albuminy, wapnia, potasu, fosforanów, limfocytów, mocznika, kwasu moczowego i glukozy. • Usunięto zapis „badania wykonywane co 90 dni”, w tym: ○ ocena aktywności fosfatazy zasadowej; ○ oznaczenie GFR z zastosowaniem wzoru MDRD; ○ ocena BMI; ○ badanie wydalania w moczu białka i fosforu (dopuszczalne B/Cr i P/Cr). • Usunięto zapis „konsultacje wykonywane co 30 dni”, w tym: ○ konsultacja nefrologiczna, ○ w ramach indywidualnego nadzoru nad dietą pacjenta konsultacja z dietetykiem odnośnie właściwego stosowania przez pacjenta wymaganej diety; • Dodano zapis dot. monitorowania leczenia „Co miesiąc, przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące”, w tym zmieniono: ○ „oznaczenie dziennego spożycia białka (PNA/wydalanie mocznika/BUN)” na „ocena dobowego spożycia białka w wywiadzie dietetycznym”; ○ „stężenie kreatyniny i wodorowęglanów w surowicy” na „oznaczenie poziomu kreatyniny i eGFR”. • Zmodyfikowano wskaźniki efektywności, w tym: ○ zmieniono „hamowanie progresji choroby na podstawie spadku eGFR” na „hamowanie progresji choroby na podstawie eGFR i poziomu kreatyniny”; ○ usunięto: – w badaniach krwi stabilne poziomy stężenie albuminy, potasu, fosforanów, mocznika; – brak zaburzeń: hiperkaliemia, hiperfosfatemia, kwasica metaboliczna. ○ dodano: – ocena stopnia odżywienia według skali SGA; – stężenie elektrolitów w surowicy; – poziom mocznika i kwasu moczowego w surowicy.
Monitorowanie programu	Brak zmian.

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: N18 - Przewlekła niewydolność nerek.

Przewlekła choroba nerek (PChN) to wg definicji KDIGO 2012 utrzymujące się >3 mies. nieprawidłowości budowy lub czynności nerek mające znaczenie dla zdrowia.

Zaawansowanie PChN określa się na podstawie wielkości GFR (kategoria/stadium G) oraz albuminurii (kategoria/stadium A). Wielkość GFR szacuje się (eGFR) na podstawie stężenia kreatyniny lub cystatyny C w surowicy. Wielkość albuminurii określa się na podstawie wskaźnika albumina/kreatynina w dowolnej próbce moczu lub dobowej utracie albuminy z moczem. Pełne rozpoznanie PChN zawiera nazwę choroby nerek (przyczynę PChN, jeżeli jest znana) wraz z przyporządkowaną odpowiednią kategorią G i A.

Epidemiologia

Według raportu Global Burden of Disease w 2017 roku odnotowano 698 mln przypadków PChN na świecie, co odpowiada 9,1% dorosłej populacji. Metaanaliza danych ze 100 badań (Hill 2016) wskazuje natomiast, że liczba osób z PChN może sięgać 13,4% populacji, co w przypadku Polski może oznaczać nawet do 5 mln osób dotkniętych tą chorobą. Według danych Ministerstwa Zdrowia z 2022 roku standaryzowana zapadalność na PChN wynosiła 347/100 tys. ludności, a liczba zgonów wynosiła 232/100 tys. ludności. PChN występuje częściej u kobiet, ale mężczyźni chorujący na PChN mają większe prawdopodobieństwo progresji choroby do stadium wymagającego dializy lub transplantacji.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny zależy od zaawansowania PChN i choroby podstawowej. Początkowo mogą nie występować żadne objawy kliniczne lub są one niecharakterystyczne (np. nadciśnienie tętnicze). GFR zmniejsza się na ogół o 1–2 ml/min/1,73 m²/rok, niekiedy szybciej, tj. ≥ 5 ml/min/1,73 m²/rok. Gwałtowny postęp choroby (ubytek GFR nawet o 15 ml/min/1,73 m² lub o 25%, bądź zmiana stadium G PChN o ≥ 1 kategorię w ciągu roku) szybko prowadzi do niewydolności nerek. U większości chorych postęp jest jednak stały w długich okresach czasu. W miarę zmniejszania się GFR pojawiają się objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów. Podlegające modyfikacji czynniki związane z szybszym postępem PChN: białkomocz, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, hiperlipidemia, niedokrwistość, palenie tytoniu, kwasica nieoddechowa.

Główne przyczyny nagłego zaostrzenia PChN: nakładające się ostre uszkodzenie nerek (ang. acute kidney injury, AKI), odwodnienie (np. po leczeniu moczopędnym), leki nefrotoksyczne (np. NSLPZ, ACEI i ARB u chorych z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, inhibitory kalcyneuryny), przeszkoda w odpływie moczu, hipotensja (np. skutek przedawkowania leków przeciwnadciśnieniowych), nadciśnienie tętnicze złośliwe, zaostrzenie niewydolności serca, odmiedniczkowe zapalenie nerek z powikłaniami (np. martwicą brodawek nerkowych, ropniem nerki), zator lub zakrzep tętnicy nerkowej, zakrzepica żył nerkowych, zaostrzenie choroby podstawowej.

Objawy PChN:

1. Objawy ogólne: osłabienie, męczliwość, hipotermia, utrata łaknienia, obniżona odporność na zakażenia.
2. Objawy skórne: bladość, suchość, barwa szarobrunatna, przedłużone krwawienie z ran i skłonność do powstawania podbiegnięć krwawych (objaw mocznicowej skazy krwotocznej), świąd (w zaawansowanej przewlekłej chorobie nerek, PNN).
3. Zaburzenia w układzie krążenia: nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory serca, niewydolność serca, zaburzenia rytmu, przyspieszona miażdżycza, zwapnienia naczyń, mocznicowe zapalenie osierdzia.
4. Zaburzenia w układzie oddechowym: oddech kwasicy (Kussmaula), mocznicowe zapalenie płucnej, przekrwienie i obrzęk płuc (tzw. płuco mocznicowe w zaawansowanej PNN).
5. Zaburzenia w układzie pokarmowym: zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, wrzód trawienny żołądka lub dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego; w zaawansowanej PNN mocznicowy zapach z ust, nudności i wymioty, niedrożność porażenna, ostre zapalenie trzustki.
6. Zaburzenia czynności układu nerwowego i mięśni (występują w zaawansowanej PNN): upośledzenie koncentracji i pamięci, ból głowy, nadmierna senność lub bezsenność, zaburzenia zachowania (np. apatia

lub drażliwość), depresja, drgawki i śpiączka (objawy ciężkiej encefalopatii lub obrzęku mózgu), zespół niespokojnych nóg (uczucie dyskomfortu w stopach zmuszające do stałego wykonywania ruchów kończynami dolnymi), zanik głębokich odruchów ścięgniastych, osłabienie mięśni, drżenie grubofaliste, kurcze pęczków mięśniowych i grup mięśni, przewlekła czkawka, porażenie nerwu strzałkowego, wiotkie porażenie czterokończynowe w najcięższej postaci neuropatii, sarkopenia (zmniejszenie masy i siły mięśni szkieletowych).

7. Zaburzenia czynności układu rozrodczego: zaburzenia miesiączkowania (rzadkie miesiączkowanie, wtórny brak miesiączki), niepłodność, zaburzenia czynności seksualnych (zmniejszenie popędu płciowego, impotencja).
8. Zaburzenia morfologii krwi i odporności: niedokrwistość, skaza krwotoczna spowodowana upośledzeniem czynności płytek krwi i komórek śródbłonna, objawiająca się przedłużonymi krwawieniami z ran oraz skłonnością do powstawania podbiegnięć krwawych; obniżona odporność i zwiększone ryzyko zakażeń; leukopenia i zmniejszona aktywność dopełniacza u chorych dializowanych.
9. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej: wykrywane badaniami laboratoryjnymi.
10. Zespół zaburzeń mineralnych i kostnych związanych z PChN.

Obraz kliniczny w zależności od kategorii (stadium) GFR (w ml/min/1,73 m)

G1 (GFR ≥ 90): objawy kliniczne choroby podstawowej (objawy cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, KZN, itd.); często występuje albuminuria >30 mg/d (>30 mg/1 g kreatyniny) i nieprawidłowy osad moczu; ciśnienie tętnicze może być podwyższone. W przypadku uszkodzenia cewek nerkowych mogą wystąpić zaburzenia metaboliczne i dyselektrolitemie charakterystyczne dla danej tubulopatii. Przede wszystkim trzeba ustalić przyczynę i usuwać czynniki ryzyka postępu choroby nerek.

G2 (GFR 60–89): stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy zwykle prawidłowe. Zdolność cewek nerkowych do zagęszczania moczu jest zmniejszona, co zwiększa podatność na odwodnienie. Może już występować retencja fosforanów i początek wtórnej nadczynności przytarczyc. U niektórych chorych z cukrzycową chorobą nerek i cewkowo-śródmiąższowymi chorobami nerek występuje niedokrwistość wskutek zmniejszonego wytwarzania erytropoetyny.

G3 (GFR 30–59): izostenuria, wielomocz, nykturia i zwiększone pragnienie, u $>50\%$ chorych nadciśnienie tętnicze. Zwiększone stężenia fosforanów (u części chorych) i produktów przemiany białek (mocznik, kreatynina, kwas moczowy) we krwi. U wielu chorych występuje niedokrwistość, u niektórych niesmak w ustach, utrata łaknienia i nudności. Stadium G3 dzieli się dodatkowo na G3a (GFR 45–59) i G3b (GFR 30–44).

G4 (GFR 15–29): wyraźne nasilenie wcześniej występujących objawów, w tym upośledzone łaknienie, nudności i wymioty. Nadciśnienie tętnicze występuje u $>80\%$ chorych; u wielu z nich przerost lewej komory serca, a u niektórych objawy niewydolności serca. U większości chorych znaczna niedokrwistość, powodująca osłabienie i zmniejszenie tolerancji wysiłku fizycznego, oraz kwasica nieoddechowa.

G5 (GFR <15 ; niewydolność nerek): objawy ze strony prawie wszystkich narządów i układów. Mocznica to krańcowe stadium niewydolności nerek cechujące się dużymi stężeniami mocznika i kreatyniny we krwi, niewyrównaną kwasicą nieoddechową oraz powikłaniami PChN.

Źródła:

<https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> [dostęp 21.03.2025],

<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.2>

<https://koordynowana.nfz.gov.pl/wp-content/uploads/2024/10/Wytyczne-dotyczace-diagnostyki-i-leczenia-Przewleklej-Choroby-Nerek-z-dnia-19.07.2024.pdf>

4. Opinie ekspertów klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych dotyczącej liczebności populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4 lub 5 wg klasyfikacji KDIGO, bez rozpoczętego leczenia nerkozastępczego, lub z przeciwwskazaniami/ brakiem wskazań do leczenia nerkozastępczego, spełniający wszystkie kryteria kwalifikacji z projektu programu lekowego B.113.

Tabela 2. Opinie ekspertów klinicznych – epidemiologia

Ekspert	Epidemiologia	
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Źródło
prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Nie dysponuję dokładnymi danymi wg. Raportu prof. Gellerta z 2019 roku stadium 4 ma 2,6% a stadium 5,6% chorych z PChN (około 4 mln wszystkich chorych z PChN). Według danych aktualny stan leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2023 (NEFROL DIAL POL 2024; 28: 3-18) w 2023 roku rozpoczęło dializę łącznie 5655 (5401 HD i 254 DO), co stanowi 150 pacjentów/ mln mieszkańców. Według pracy prof. Gellerta osób w stadium 4 PChN może być w Polsce 108 tys. Tylko część z nich wie, że może mieć PChN.	Aktualny stan leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2023 (NEFROL DIAL POL 2024; 28: 3-18)
prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Ślizień Kierownik Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób	Posiadam dokładne dane o liczbie chorych rozpoczynających leczenie nerkozastępcze. 153/mln mieszkańców - dane z Raportu Leczenia Nerkozastępczego za rok 2024. Dane za 2023 - Leczenie nerkozastępcze hemodializą (HD) i dializą otrzewnową (DO) rozpoczęło de novo w całym 2023 łącznie 5655 (5401 HD i 254 DO), co stanowi 150 pacjentów/mln mieszkańców. Liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4 lub 5 bez rozpoczętego leczenia nerkozastępczego, nie jest mi znana i raczej nikt nie dysponuje tymi danymi. Można je ekstrapolować z tych które podano powyżej zakładając, że w ciągu roku część osób które były w stadium 5 PChN rozpocznie leczenie nerkozastępcze, czyli mniej więcej 1/3 z wartości wyżej podanej.	Dane z Raportu Leczenia Nerkozastępczego za rok 2024 będą opublikowane w Nefrologii, Dializoterapii Polskiej w czerwcu 2025. Dane za rok 2023 są opublikowane NDP 2024. Dębska-Ślizień A, Rutkowski B et al. Current status of renal replacement therapy in Poland in 2023 (POL NEPHROL DIAL 2024; 28:3-18)
prof. dr hab. n. med. Magdalena Krajewska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Nie znam takich danych, natomiast populacja docelowa – około 10 tys.	Szacowana na podstawie informacji GUS z 2018r oraz badania Garneata 2016

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych dotyczące rozwiązań systemowych dla pacjentów z chorobą z przewlekłą chorobą nerek leczonych w ramach PL B.113.

Tabela 3. Opinie ekspertów klinicznych – rozwiązania systemowe dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek leczonych w ramach programu lekowego B.113

Ekspert	Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.
prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Brak dietetyków w poradniach nefrologicznych. Mimo uproszczenia programu nadal jest on czasochłonny, w poradniach nefrologicznych brakuje lekarzy, więc istnieje niechęć do prowadzenia kolejnego programu SMPT. Nie da się tego wypełnić podczas porady nefrologicznej, SMPT wymaga dodatkowego czasu, którego brakuje a za wypełnianie SMPT lekarz nie dostaje żadnego wynagrodzenia.

Ekspert	Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.
prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Ślizień Kierownik Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób	Dostępność regularnych konsultacji dietetycznych. Dostęp do poradni nefrologicznych i stała specjalistyczna opieka wymagana w zaawansowanych stadiach PChN.
prof. dr hab. n. med. Magdalena Krajewska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Sytuację jest w stanie poprawić dostęp do porad dietetycznych. W placówkach o profilu nefrologicznym obecność dietetyka jest konieczna - aktualnie brak.

W tabeli poniżej przedstawiono uwagi ekspertów klinicznych do projektu programu lekowego.

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych – uwagi do projektu programu lekowego

Ekspert	Uwagi do proponowanego programu lekowego
prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	<u>Kryteria kwalifikacji</u> Brak uwag <u>Badania przy kwalifikacji do leczenia/ monitorowanie leczenia</u> Uważam, że białkomoc powinien pozostać ponieważ pacjenci z dużym białkomoczem lub zespołem nerczycowym mimo progresji PChN nie mogą być leczeni restrykcyjną dietą wysokobiałkową. Dodanie stężenia HbA1c jest zasadne, do diety nie kwalifikują się pacjenci z źle kontrolowaną cukrzycą. <u>Monitorowanie leczenia</u> Uproszczenie monitorowania poprzez redukcję badań mniej istotnych ułatwi pracę lekarzowi. <u>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia</u> Można dodać badanie ogólne moczu i poziom albumin co 6 miesięcy. <u>Kryteria wyłączenia</u> Punkt 3- niemożliwe jest osiągnięcie stadium 1 lub 2 PChN A co ze stadium 3, teoretycznie chory może się poprawić ze stadium 4 do 3.
prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Ślizień Kierownik Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób	<u>Kryteria kwalifikacji</u> Brak uwag <u>Badania przy kwalifikacji do leczenia/ monitorowanie leczenia</u> Usunięcie zmniejszy obciążenie wykonywanymi badaniami. Ryzyko kwalifikowania chorych ze znacznym białkomoczem raczej jest znikome ponieważ pacjent jest pod opieką lekarza nefrologa znającego problem medyczny i dysponującego licznymi wcześniejszymi badaniami. Można dodać badanie ogólne moczu i poziom albumin co 6 miesięcy zamiast wydalania.. Dodanie HbA1c jest uzasadnione ponieważ wyeliminuje pacjentów z niewłaściwie leczoną cukrzycą w tym chorych niewspółpracujących. <u>Monitorowanie leczenia</u> Te badania nie były przydatne, wiele z nich nie wynikało, Pacjent niezależnie od wyniku nadal pozostawał w programie o ile lekarz nie widział przeciwwskazań do dalszego stosowania diety ubogobiałkowej, a pacjent stosował się do zaleceń. <u>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia</u> Można dodać badanie ogólne moczu i poziom albumin co 6 miesięcy. <u>Kryteria wyłączenia</u> 1) poprawa w zakresie stadium zaawansowania choroby do stadium 2 lub 1 wg klasyfikacji KDIGO; ten punkt jest niepotrzebny, nie ma możliwości aby przebieg choroby miał taki obrót.
prof. dr hab. n. med. Magdalena Krajewska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	<u>Kryteria kwalifikacji</u> Brak uwag <u>Badania przy kwalifikacji do leczenia/ monitorowanie leczenia / monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia / czas leczenia w programie / kryteria wyłączenia</u> Uważam, że usunięcie dobowego wydalania białka jest uzasadnione, natomiast dodanie oznaczenie poziomu HbA1c uważam za bezzasadne.

W tabeli poniżej przedstawiono pozostałe dowody naukowe wskazane przez ekspertów klinicznych.

Tabela 5. Opinie ekspertów klinicznych – pozostałe dowody naukowe

Ekspert	Dowody naukowe
prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik	1. Sylwia Małgorzewicz, et al. "Low-protein diets and ketoanalogues of amino acids in the treatment of chronic kidney disease — position of the Executive Board of the Polish Society of Nephrology.";

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	2. Sylwia Małgorzewicz, et al. "Diety niskobiałkowe i ketoanalogi aminokwasów w leczeniu przewlekłej choroby nerek."; 3. Aleksandra Rymarzi et al. „Polskie doświadczenia w stosowaniu diety niskobiałkowej suplementowanej ketoanalogami aminokwasów u chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4 i 5 w ramach programu lekowego.”; 4. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.
prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Ślizien Kierownik Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób	1. Dostępna jest publikacja opisująca krótkoterminowe efekty stosowania diety niskobiałkowej i ketoanalogów (w opisywanym programie lekowym). Mimo krótkiego okresu obserwacji pokazuje korzystne efekty takiego postępowania, Polskie doświadczenia w stosowaniu diety niskobiałkowej suplementowanej ketoanalogami aminokwasów u chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4 i 5 w ramach programu lekowego (NEFROL DIAL POL 2022; 26: 1-10) Aleksandra Rymarz et al. Zaobserwowano istotny spadek glikemii na czczo oraz dobowego wydalania fosforu z moczem w całej grupie badanej. W stadium 4 PChN zaobserwowano istotny spadek stężenia mocznika w surowicy i dobowego wydalania fosforanów z moczem. Krótkotrwała, trzymiesięczna obserwacja pozwala potwierdzić korzystny wpływ diety z ograniczeniem białka w diecie do 0,4-0,6 g/d z suplementacją ketoanalogów aminokwasów. 2. Kolejna publikacja to stanowisko PTN - Diety niskobiałkowe i ketoanalogi aminokwasów w leczeniu przewlekłej choroby nerek - stanowisko Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego Sylwia Małgorzewicz, et al. (NEFROL DIAL POL 2021; 25: 3-6). Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w oparciu o zalecenia światowe i aktualne wyniki badań naukowych rekomenduje stosowanie diet niskobiałkowych oraz ketoanalogów aminokwasów u pacjentów z PChN, jako elementu leczenia w okresie zachowawczym w grupie pacjentów w dobrym stanie klinicznym, u których nie stwierdzono przeciwwskazań do tego rodzaju postępowania. 3. Badanie randomizowane: Liliana Garneata Alexandra Stancu , Diana Dragomir, Gabriel Stefan, Gabriel Mircescu Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low—Protein Diet and CKD Progression J Am Soc Nephrol. 2016 Jan 28;27(7):2164—2176. doi: 10.1681/ASN.2015040369 - Wnioski: Przestrzeganie diety było dobre, bez zaburzeń parametrów stanu odżywienia i bez niepożądanych reakcji. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka konieczności rozpoczęcia dializy. 4. Meta analiza -Mohamed S Imam et al, Meta-Analysis Examining the Impact of Consuming Nitrogen-Free Analogs of Essential Amino Acids on the Progression of Chronic Renal Disease Medicina (Kaunas) . 2025 Feb 28;61(3):423. Doi: 10.3390/medicina61030423. - Wnioski: U osób z PCHN dieta niskobiałkowa z ketoanalogami w porównaniu do diety bez ketoanalogów wiązała się z wyższym GFR, niższymi poziomami kreatyniny w surowicy, niższym mocznikiem i parathormonem; nie zaobserwowano istotnych różnic w albuminie w surowicy, cholesterolu w surowicy, fosforze w surowicy i wapniu w surowicy. 5. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.
prof. dr hab. n. med. Magdalena Krajewska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	1. Liliana Garneata et al. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low—Protein Diet and CKD Progression. J Am Soc Nephrol 27: 2164–2176, 2016. 2. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in ckd: 2020 update 3. Małgorzewicz S., Jankowska M., Niemczyk S., et al. Practical aspects of a low-protein diet. Renal Disease and Transplantation Forum 2022;4. DOI: 10.5603/ 4. Liliana Garneata et al. Low Protein Diet Reduces Proteinuria and Decline in Glomerular Filtration Rate in Advanced, Heavy Proteinuric Diabetic Kidney Disease. Nutrients 2024, 16, 1687.

W tabeli poniżej przedstawiono technologie opcjonalne dla Ketosterilu.

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych – technologie opcjonalne

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	W poradni nefrologicznej kompleksowe postępowanie nefroprotecyjne mające na celu spowolnienie progresji choroby nerek dieta z ograniczeniem białka 0,6-0,8 g/kg masy ciała, kontrola ciśnienia tętniczego, blokada RAA, flosyny, finerenon. Leczenie zaburzeń metabolicznych zapobieganie ostremu uszkodzeniu nerek, leczenie niedokrwistość, aktywność fizyczna.	100%	10%	-	-	Przy danym poziomie przesączania kłębuszkowego ograniczenie spożycia białka zmniejsza akumulację toksyn mocznicowych, przez co opóźnia wystąpienie symptomów i pełnych objawów mocznicy oraz poprawia jakość życia osób z PChN, a ponadto zmniejsza nasilenie kwasicy metabolicznej, nadczynności przytarczyc I, oporności na działanie hormonów anabolicznych oraz obniża stężenia we krwi wskaźników stanu zapalnego i hormonów hamujących pobieranie pokarmu. ¹
prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Ślizień Kierownik Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób	Dieta niskobiałkowa	40%	-	-	-	Dieta niskobiałkowa stosowana jest w dwóch celach. Pierwszy z nich to zmniejszenie ilości toksyn mocznicowych, takich jak mocznik, jony wodorowe i inne, a przez to zmniejszenie powikłań PChN. Badania wykazały, iż dieta niskobiałkowa spowalnia rozwój mocznicy, poprawia równowagę kwasowo-zasadową i elektrolitową oraz parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej, zmniejsza insulinooporność, jak również ogranicza retencję sodu i poprawia bilans płynowy. Drugi cel to ograniczenie hiperfiltracji kłębuszkowej, i w konsekwencji zahamowanie progresji PChN. Udowodniono, iż ograniczenie ilości spożywanego białka zmniejsza hiperfiltrację kłębuszkową, a efekt ten jest addytywny do działania leków z grupy inhibitorów konweazy angiotensyny (ACEi). ²
	Regularne konsultacje dietetyczne	-	Porady są refundowane przez NFZ	-	-	Porady są refundowane przez NFZ. ³
	Leczenie w poradni nefrologicznej przez specjalistę w dziedzinie nefrologii	-	Porady są refundowane przez NFZ	-	-	Korzystny wpływ diety na filtrację kłębuszkową i spowolnienie postępu przewlekłej choroby nerek jest efektem długofalowym, ujawniającym się dopiero po wielu miesiącach. W badaniu MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) znacząco korzystny efekt stosowania diety niskobiałkowej na postęp PChN wykazano po 6 latach terapii. Dlatego b. ważny jest przewlekły i regularny nadzór dietetyka (dieta) i nefrologa (inne zalecenia zwalniające postęp niewydolności nerek). ⁴

prof. dr hab. n. med. Magdalena Krajewska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Dieta niskobiałkowa	nie znam danych liczbowych, ale z pewnością jest to zbyt mało – brakuje dostępu do porad dietetycznych	Nie jestem w stanie określić liczb - poprawa będzie polegała nie tylko na dostępie do suplementacji niezbędnych aminokwasów, ale też na dostępie do porady dietetycznej	☒	☐	Dieta niskobiałkowa zwalnia progresję PChN (zmniejszenie hiperfiltracji w kłębuszku, mniejsza generacja mocznika oraz kwasicy stanowiącej czynnik progresji).
--	---------------------	--	---	-------------------------------------	--------------------------	---

Źródła:

- ¹ Levey A.S., et al "Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study."; Fouque D., et al "Low protein diets for chronic kidney disease in non-diabetic adults."; Kalantar-Zadeh K, et al "Plant-Dominant Low-Protein Diet for Conservative Management of Chronic Kidney Disease. Nutrients."; Ikizler TA et al „KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD”, Zoccali C., et al "Low-protein diet in chronic kidney disease: Effectiveness, efficacy and precision nutritional treatments in nephrology."; Sylwia Małgorzewicz, et al "Zasady żywienia w przewlekłej chorobie nerek"; Lucia Di Micco I, et al "Very Low Protein Diet for Patients with Chronic Kidney Disease: Recent Insights", KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.
- ² Kalantar-Zadeh K, et al „Plant dominant Low-Protein Diet for Conservative Management of Chronic Kidney Disease, Nutrients”; Kalantar-Zadeh K, et al "Nutritional management of chronic kidney disease"; Levey AS, Greene T, et al "Effect of dietary protein restriction on the progression of kidney disease: long term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)"; KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.
- ³ Smith M. "Case of chronic nephritis maintained for 6 months on an average daily protein intake of 0,26 gram per kilogram of body weight."
- ⁴ Levey AS, Greene T, et al "Effect of dietary protein restriction on the progression of kidney disease: long term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study".

5. Ocena zmian w PL B.113

W załączonym do zlecenia MZ projekcie programu lekowego B.113 „Leczenie pacjentów z chorobami nerek (ICD-10 N.18)” zaproponowano zmiany dotyczące kryteriów kwalifikacji i wyłączenia z programu oraz badań wykonywanych przy kwalifikacji i w trakcie monitorowania leczenia.

Zmiany kryteriów kwalifikacji obejmują definicję cech niedożywienia, gdzie zrezygnowano z zapisów odnoszących się do stężenia albuminy i limfocytami. Dodatkowo złagodzone zapisy odnoszące się do konieczności przestrzegania diety ubogobiałkowej, usuwając wymóg stosowania jej przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem terapii. Ponadto w kryteriach kwalifikacji dodano zapis o zakazie leczenia nerkozastępczego. Zapis ten jest spójny z analogicznym zapisem znajdującym się już w aktualnym programie B.113 w kryteriach wyłączenia.

W przypadku kryteriów kwalifikacji, usunięto następujące punkty:

- „redukcja eGFR < 2 ml/min w ciągu ostatnich 6 miesięcy” – (charakteryzuje dynamiki postępu choroby);
- „BMI 18-30 kg/m²” – (charakteryzuje stan odżywienia i budowy ciała);
- „proteinuria w zakresie < 2,0 g/g kreatyniny/dobę” – (charakteryzuje stopień uszkodzenia nerek i ocenia ryzyko progresji choroby);
- „z następstwami nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek” – (odpowiada za metaboliczne skutki zaawansowania PChN);
- „deklaracja przestrzegania wymaganej diety pod indywidualnym nadzorem dietetyka” – (odpowiada za adherancję pacjenta);
- „brak udokumentowanych zaburzeń metabolizmu aminokwasów” – (charakteryzuje zaburzenia metaboliczne).

Ponadto, zmodyfikowano kryteria wyłączenia z programu lekowego. Nieznacznie zmieniono zapisy odnoszące się do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego oraz zapisy odnoszące się do braku współpracy pacjenta.

W rozdziale dotyczącym dawkowania dokonano niewielkiej zmiany w zapisie dot. diety stosowanej w PL. Zapisy dotyczące przedziałów spożycia białka oraz dawkowania ketoanalogów nie uległy zmianie.

W przypadku badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji do programu lekowego usunięto badania oznaczające białka, fosfor, mocznik, wodowęglany, glukozę, fosfatazę zasadową, liczby limfocytów, białko C-reaktywne i ocenę BMI. Do badań diagnostycznych dodano oznaczenie poziomu hemoglobiny glikowanej. Natomiast przeformułowano zapisy odnoszące się do oznaczeń poziomu kreatyniny, eGFR, elektrolitów, mocznika i kwasu moczowego oraz dobowego spożycia białka w wywiadzie dietetycznym.

W zakresie monitorowania leczenia usunięto zapisy dotyczące badań i konsultacji wykonywanych w określonym czasie, wprowadzając ocenę dobowego spożycia białka w wywiadzie dietetycznym, poziomu kreatyniny i eGFR. Zmieniono także wskaźniki efektywności, modyfikując wskaźnik hamowania progresji choroby odnosząc go do spadku eGFR i poziomu kreatyniny, oraz dodając ocenę stopnia odżywienia według skali SGA i stężenie elektrolitów w surowicy.

Charakterystyka produktu leczniczego

▪ Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów)

Według zapisów ChPL (data ostatniej aktualizacji: 23.12.2021), produkt leczniczy Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów) jest wskazany do stosowania w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w połączeniu z ograniczonym spożyciem białka w pożywieniu w ilości 40 g/dobę lub mniej (u dorosłych). Stosowany jest zwykle u pacjentów z filtracją kłębuszkową (GFR) mniejszą niż 25 ml/min.

W ChPL wskazano również, iż przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Ketosteril jest nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, hiperkalcemia oraz zaburzenia metabolizmu aminokwasów. Opisane w ChPL przeciwwskazanie odpowiada usuniętemu kryterium kwalifikacji „brak udokumentowanych zaburzeń metabolizmu aminokwasów”. Należy jednak podkreślić, że pozostawiono w kryteriach wyłączenia zapis: „nieobecność innych istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazania do terapii, stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną

Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) i aktualną wiedzę medyczną” w związku z czym usunięcie powyższego zapisu z kryteriów włączenia nie wpłynie na populację objętą programem.

Źródło: ChPL Ketosteril

Opinie ekspertów

W trakcie prac wystąpiono o opinie do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 opinie (prof. Magdalena Durlik, prof. Alicja Dębska-Ślizień, prof. Magdalena Krajewska) dotyczące uwag do projektu programu lekowego, które zostały przedstawione w rozdziale 4. niniejszego opracowania.

Żaden z ekspertów nie przedstawił dokładnych danych w zakresie liczby pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego po modyfikacji kryteriów kwalifikacji.

Eksperci kliniczni wskazują na kilka kluczowych problemów związanych z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Wszyscy eksperci zwracają uwagę na potrzebę zwiększenia dostępności dietetyków oraz regularnych konsultacji dietetycznych dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Eksperci nie przedstawili uwag do zmienionych kryteriów włączenia do programu lekowego.

Eksperci mają różne opinie na temat badan przy kwalifikacji do leczenia. Prof. Magdalena Durlik uważa, że białkomocz powinien pozostać, a dodanie HbA1c jest zasadne. Prof. Alicja Dębska-Ślizień zgadza się, że usunięcie białkomoczu zmniejszy obciążenie badaniami, a dodanie HbA1c jest uzasadnione. Prof. Magdalena Krajewska uważa, że usunięcie dobowego wydalania białka jest uzasadnione, a dodanie HbA1c jest bezzasadne.

Wszyscy eksperci zgadzają się, że uproszczenie monitorowania leczenia poprzez redukcję mniej istotnych badań ułatwi pracę lekarzowi. Prof. Magdalena Durlik i prof. Alicja Dębska-Ślizień zgadzają się, że można dodać badanie ogólne moczu i poziom albumin co 6 miesięcy.

Eksperci (prof. Magdalena Durlik i prof. Alicja Dębska-Ślizień) mają spójną opinie na temat kryteriów wyłączenia. Uważają, że niemożliwe jest osiągnięcie stadium 1 lub 2 PChN.

W zakresie wskaźników oceny skuteczności terapii wszyscy eksperci wskazali eGFR. Dodatkowo prof. Magdalena Durlik wskazała na konieczność oceny gospodarki elektrolitowej i kwasowo-zasadowej oraz zaburzeń metabolicznych, natomiast prof. Alicja Dębska-Ślizień wskazała na ocenę stężenia mocznika w surowicy oraz na ocenę braku zaburzeń: hiperkalemi, hiperfosfatemi i kwasicy metabolicznej.

Dowody naukowe

W dniu 28.04.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto rok 2019, tj. do opracowania włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w ramach AWA nr OT.4331.14.2019 (Ketosteril). Ponadto w opracowaniu uwzględniono badania z wyżej wymienionego raportu, które spełniały kryteria włączenia.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań:

Populacja: pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4-5.

Interwencja: ketoanalogi aminokwasów w połączeniu z nisko-/ bardzo niskobiałkową dietą.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

Typ badań: wykluczano serie i opisy przypadków, abstrakty konferencyjne.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje, które spełniały przyjęte kryteria włączenia - Feiten 2005, Mircescu 2007, Bellizzi 2022, Yen 2022. Ponadto odnaleziono 2 publikacje, których abstrakty spełniały kryteria włączenia, natomiast nie było dostępu do pełnych tekstów – Chen 2024 i Kosmadakis 2024.

Bellizzi 2022 - wieloośrodkowe, randomizowane, pragmatyczne badanie porównujące wpływ suplementowanej bardzo niskobiałkowej diety (ang. Supplemented Very-Low Protein Diet, sVLPD) w porównaniu ze stosowaniem niskobiałkowej diety (ang. Low Protein Diet, LPD) u dorosłych pacjentów z CKD w stadium 4 i 5. W kryteriach włączenia do badania wskazano m.in. na brak wcześniejszego stosowania diety o bardzo niskiej zawartości białka uzupełnionej ketoanalogami, co jest zgodne z projektem PL. W badaniu pacjenci byli monitorowani pod kątem stanu odżywienia – oceniano następujące parametry biochemiczne i kliniczne: albumina, cholesterol, kreatynina, wzrost, waga, BMI. Dobowe zbiórki moczu były pobierane w celu weryfikacji przestrzegania zalecanej diety poprzez pomiar dziennego wydalania mocznikowego azotu w moczu (UUN), sodu i fosforu. Z monitorowania

leczenia w PL z usunięto ocenę BMI oraz badanie krwi z oceną stężenia albuminy - wskaźniki te były oceniane w publikacji. Projekt PL uwzględnia oznaczenie stężenia elektrolitów. Ponadto w projekcie PL nie zostały uwzględnione: badanie cholesterolu, kontrola masy ciała pacjentów.

Yen 2022 – badanie retrospektywne przeprowadzone przy użyciu bazy danych Chang Gung Research Database (CGRD), która jest pozbawioną identyfikacji bazą danych elektronicznej dokumentacji medycznej systemu szpitalnego Chang Gung Memorial. Do badania włączano pacjentów w wieku > 20 lat z rozpoznaniem CKD w stadium 4, którzy otrzymali leczenie ketosterilem w latach 2003-2018. Kryteria włączenia do badania są zgodne z kryteriami włączenia do PL. W badaniu Yen 2022 oceniano następujące parametry: stężenie azotu w moczu, stężenie kreatyniny w surowicy, białkomocz, stężenie wodorowęglanów w surowicy, stężenie sodu i potasu w surowicy. Z badań przy kwalifikacji do PL usunięto badanie krwi z oceną stężenia wodorowęglanów – parametr ten był oceniany w publikacji. Projekt PL uwzględnia ocenę następujących parametrów, które znajdują się w badaniu Yen 2022: stężenie azotu w moczu, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie elektrolitów.

Mircescu 2007 - jednoośrodkowe, prospektywne, otwarte, równoległe badanie RCT oceniające wpływ ścisłej diety hipoproteinowej uzupełnionej ketoanalogami (sVLPD) przez 48 tygodni u pacjentów z CKD. Do badania włączano dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (eGFR <0,5 ml/s, co odpowiada eGFR <30 ml/min), stabilną funkcją nerek przez ≥12 tygodni przed rozpoczęciem badania (redukcja eGFR ≤4 ml/min w ciągu roku), proteinurią <1 g/g kreatyniny w moczu, dobrym stanem odżywienia wg skali SGA = A/B i stężeniem albumin w osoczu 35 g/l (3,5 g/d), oraz deklaracją przestrzegania zaleceń dotyczących diety. Kryteria włączenia do badania są zbieżne z kryteriami włączenia do PL pod względem oceny stopnia odżywienia według skali SGA = A lub B. W projekcie PL nie uwzględniono kryterium włączenia: stężenie albumin w osoczu 35 g/l (3,5 g/d). W badaniu Mircescu 2007 wskazano następujące badania przy kwalifikacji: oszacowanie eGFR, ocena czynności nerek co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania (zmniejszenie eGFR o 4 ml/min/rok), ocena białkomoczu (poniżej 1g/g kreatyniny w moczu), ocena stanu odżywienia w skali SGA = A/B i albumina w surowicy 35 g/l (3,5 g/dl), zgodność z dietą o ograniczonej zawartości przez co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania, ocena wydalania azotu mocznikowego z moczem. Kryteria te są zgodne z projektem PL pod względem oznaczania poziomu kreatyniny i eGFR, oceny stanu odżywienia i oznaczenie poziomu mocznika i kwasu moczowego. W projekcie PL nie uwzględniono natomiast oceny stężenia albuminy w surowicy. W ramach monitorowania leczenia w badaniu Mircescu 2007 uwzględniono ocenę parametrów: związki azotowe, parametry metabolizmu wapniowo-fosforanowego, równowaga kwasowo-zasadowa, biochemiczne markery żywieniowe, białko C-reaktywne w surowicy, hemoglobina, morfologia krwi oraz biochemiczne parametry bezpieczeństwa (sód, potas, enzymy wątrobowe i bilirubina). W projekcie PL nie została uwzględniona ocena następujących parametrów: biochemiczne markery żywieniowe, białko C-reaktywne w surowicy, enzymy wątrobowe i bilirubina.

Feiten 2005 - prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, którego celem była ocena wpływu diety bardzo niskobiałkowej suplementowanej ketoanalogami aminokwasów w porównaniu do konwencjonalnej diety niskobiałkowej na parametry żywieniowe i metaboliczne u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) bez dializoterapii. Kryteria włączenia obejmowały: klirens kreatyniny ≤25 ml/min/1.73 m², wiek powyżej 18 lat, brak chorób metabolicznych, cukrzycy, chorób autoimmunologicznych oraz nadciśnienia złośliwego. Zgodnie z aktualną klasyfikacją do programu włączani są pacjenci z klirensiem kreatyniny ≤25 ml/min/1.73 m². Pozostałe kryteria kwalifikacji są zbieżne z projektem programu lekowego. Przed randomizacją wszyscy pacjenci przez co najmniej miesiąc stosowali dietę niskobiałkową (0.6 g białka/kg masy ciała/dzień). W trakcie kwalifikacji oceniano parametry biochemiczne, takie jak stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny, stężenie azotu mocznikowego w surowicy oraz białkomocz dobowy, aby potwierdzić spełnienie kryteriów włączenia. Badania wykonywane na etapie kwalifikacji są zbieżne z tymi wykonywanymi w projekcie programu. Podczas monitorowania leczenia, co miesiąc wykonywano następujące badania laboratoryjne: stężenie mocznika w surowicy i moczu, stężenie fosforu w surowicy i moczu, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie zjonizowanego wapnia w surowicy oraz stężenie wodorowęglanów w surowicy. Dodatkowo, z dobowej zbiórki moczu oznaczano wydalanie białka i szacowano GFR na podstawie klirensu kreatyniny. Co dwa miesiące oznaczano również stężenie albuminy i parathormon (iPTH) w surowicy. Badania wykonywane na etapie monitorowania leczenia z wyjątkiem oceny stężenia węglowodanów, albuminy i parathormon zbieżne z projektem programu lekowego.

Chen 2024 – przegląd systematyczny badań RCT porównujących suplementację ketoanalogami z dietą nisko- lub bardzo niskobiałkową z samą dietą niskobiałkową u pacjentów w stadium 3-5 CKD. Wyniki obejmowały wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR), schyłkową niewydolność nerek (ESKD), śmiertelność z jakiejkolwiek przyczyny oraz poziom azotu mocznikowego, wapnia, fosforu i albuminy we krwi. W publikacji oceniano również fałd skórny tricepsa, obwód mięśni śródreżca, beztłuszczową masę ciała i subiektywną ocenę ogólną. Ze względu na brak dostępu do publikacji, nie było możliwości przedstawienia szczegółowych danych, kryteriów włączenia i wyłączenia. Z projektu PL usunięto z badań przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia badanie krwi z oceną stężenia albuminy – wskaźnik ten był oceniany w publikacji. Projekt PL uwzględnia oznaczenie stężenia elektrolitów. Ocena poziomu azotu mocznikowego i elektrolitów została uwzględniona w zapisach projektu PL.

Kosmadakis 2024 – badanie pilotażowe oceniające progresję czynności nerek u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek stosujących dietę niskobiałkową (<0,8 g/kg/d) z lub bez ketoanalogów. W badaniu po 6, 12 i 24 miesiącach w obu grupach oceniano czynność nerek, zmianę masy ciała, średniego ciśnienia krwi, 24-godzinne białkomoczu, spożycia soli i białka, zużycia energii, poziomów hemoglobiny, albuminy w surowicy, prealbuminy, białka C-reaktywnego, testów czynności wątroby, poziomów elektrolitów i fosforanów w surowicy, parathormonu. Ze względu na brak dostępu do publikacji, nie było możliwości przedstawienia szczegółowych danych, kryteriów włączenia i wyłączenia. Z projektu PL usunięto z badań przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia badanie krwi z oceną stężenia białka C-reaktywnego i albuminy - wskaźniki te były oceniane w publikacji. Projekt PL uwzględnia oznaczenie stężenia elektrolitów i klirensu kreatyniny. W projekcie PL nie została uwzględniona ocena: zmiany masy ciała, średniego ciśnienia krwi, zużycia energii, prealbuminy, testów czynności wątroby, parathormonu.

W tabeli 7. przedstawiono kryteria włączenia i badania diagnostyczne.

Badanie Feiten 2005 nie definiuje jednoznacznie pierwszorzędowych punktów końcowych, kluczowymi ocenianymi parametrami były zmiany w stanie odżywienia oraz parametry metaboliczne, takie jak stężenie azotu mocznikowego we krwi, wapnia, fosforu i parathormonu. W badaniu Mircescu 2007 pierwszorzędowymi parametrami skuteczności była retencja produktów przemiany azotowej, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej, natomiast w badaniu Bellizzi 2022 były: czas do zgonu nerkowego, zdefiniowany jako pierwsze zdarzenie spośród schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny. W retrospektywnym badaniu Yen 2022 analizowanym parametrem było wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek (ESKD) wymagającej dializoterapii podtrzymującej.

Wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.04.2025 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty, zawierające rekomendacje dotyczące terapii pacjentów z przewlekłą chorobą nerek - KDIGO 2024, wytyczne polskich Konsultantów Krajowych z 2024 (PTNefr 2024), AAPA 2024, NICE 2021. Poniżej podsumowano kluczowe informacje odnalezione w wytycznych klinicznych odnoszących się do kryteriów włączenia i zalecanych badań diagnostycznych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

Wszystkie wytyczne zalecają dążenie do prawidłowej masy ciała i leczenie otyłości. Wytyczne nie definiują jednak kryterium włączenia/wykluczenia opartego na konkretnym zakresie BMI 18-30 kg/m². Ocena stanu odżywienia jest zalecana, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach, ale przy użyciu innych narzędzi niż samo BMI (np. skal oceny niedożywienia). Wytyczne zalecają przesiewowe badanie w kierunku niedożywienia u pacjentów z PChN G4-G5, >65 r.ż. lub z objawami (np. utrata masy ciała, słaby apetyt, zespół kruchości) przy użyciu zwalidowanych narzędzi oceny (np. SGA, MIS, MNA). (KDIGO 2024 i PTNefr 2024). W wytycznych NICE 2021 i AAPA 2024 brak jest bezpośredniego odniesienia do konkretnych skal oceny niedożywienia.

Według wytycznych KDIGO 2024, AAPA 2024, PTNefr 2024 monitorowanie eGFR i reagowanie na istotne (procentowe o 20%/ 30% lub roczne >5 ml/min) spadki, które mogą wskazywać na progresję lub inne problemy. Tempo <2 ml/min/6 mies. nie jest progiem decyzyjnym w tych wytycznych.

Według wytycznych NICE 201 za przyspieszoną progresję PNN u dorosłych definiuje się m.in. utrwalony spadek eGFR o 15 ml/min/1,73 m² rocznie. Zaleca się skierowanie dorosłych pacjentów z PNN do specjalisty, jeśli występuje u nich utrwalony spadek eGFR o 25% lub więcej i zmiana kategorii GFR w ciągu 12 miesięcy, lub utrwalony spadek eGFR o 15 ml/min/1,73 m² lub więcej rocznie. Nie ma bezpośredniego odniesienia do kryterium < 2 ml/min w ciągu 6 miesięcy.

Wszystkie wytyczne zalecają stosowanie ACR do oceny stopnia uszkodzenia i ryzyka progresji choroby. Wskaźnik PCR jest traktowany jako alternatywa, a próg istotnego klinicznie białkomoczu wskazujący na potrzebę konsultacji jest znacznie niższy (≥ 500 mg/g) niż górna granica w kryterium programu (< 2000 mg/g) (KDIGO 2024 i PTNefr 2024). Według NICE 2021 potwierdzony ACR wynoszący 3 mg/mmol lub więcej jest uważany za klinicznie istotny białkomocz. Zaleca się skierowanie dorosłych pacjentów z PNN do specjalisty, jeśli mają ACR wynoszący 70 mg/mmol lub więcej. W wytycznych nie ma bezpośredniego odniesienia do progu < 2,0 g/g kreatyniny/dobę jako specyficznego kryterium w kontekście kwalifikacji do określonego leczenia

Wytyczne kładą nacisk na edukację, zalecenia dietetyczne i współpracę z dietetykiem. Nie wymagają formalnej "deklaracji", ale podkreślają znaczenie stosowania się do zaleceń, a brak współpracy może być powodem do dodatkowych interwencji (np. konsultacji). (KDIGO 2024, AAPA 2024, PTNefro 2024)

W wytycznych KDIGO 2024, AAPA 2024, PTNefro 2024 nie znaleziono bezpośredniego odniesienia do specyficznych, wrodzonych zaburzeń metabolizmu aminokwasów jako kryterium włączającego, wykluczającego lub modyfikującego ogólne postępowanie w PChN.

W wytycznych PTNefro 2024, AAPA 2024 i NICE 2021 **nie znaleziono bezpośrednich informacji na temat wskaźników mierzących skuteczność** leczenia ketoanalogami aminokwasów. Wytyczne koncentrują się na ogólnym postępowaniu w PNN, w tym na kontroli ciśnienia krwi, stosowaniu diety niskobiałkowej, leczeniu białkomoczu, modyfikacjach stylu życia i leczeniu powikłań, takich jak anemia czy zaburzenia gospodarki mineralno-kostnej.

Wytyczne ogólnie wymieniają parametry zalecane do oceny skuteczności leczenia pacjentów z PChN jak ocena eGFR i albuminurii. Wytyczne zalecają monitorowanie zmian eGFR (spadek >20% lub >30% przy niektórych terapiach) oraz albuminurii (preferowany wskaźnik albumina/kreatynina - ACR) w celu identyfikacji progresji choroby. Wytyczne KDIGO zalecają stosowanie eGFR opartego na kreatyninie (eGFRcr) jako podstawę. Jeśli dostępna jest cystatyna C, kategoria GFR powinna być szacowana na podstawie połączonego wzoru kreatyniny i cystatyny C (eGFRcr-cys). Dodatkowo zalecane jest monitorowanie gospodarki elektrolitowej, niedokrwistości i zaburzeń mineralno-kostnych.

Proponowane zmiany zapisu programu lekowego w zestawieniu z ChPL, wybranymi rekomendacjami klinicznym i odnalezionymi badaniami zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Ocena zmian ogólnych w opisie programu B.113

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
ŚWIADCZENIOBIORCY		
W ramach programu lekowego udostępnia się terapię: 1) <i>ketoanalogami aminokwasów</i>, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami. 1. Kryteria kwalifikacji - przewlekła choroba nerek w stadium 4 lub 5 wg klasyfikacji KDIGO; - brak rozpoczętego leczenia nerkozastępczego, przeciwwskazania lub brak wskazań do leczenia nerkozastępczego; - brak cech niedożywienia – uzyskana ocena stopnia odżywienia według skali SGA = A lub B (ang. <i>Subjective Global Assessment</i>); - spożycie białka nie wyższe niż 0,8 g/kg m.c./dobę – udokumentowane za pomocą wywiadu dietetycznego; - wykluczenie hiperkalcemii; - wykluczenie istotnych chorób towarzyszących (źle kontrolowana cukrzyca – HbA1c >7,5%, aktywna choroba wątroby, zespół złego wchłaniania, choroby zapalne jelit); - wiek 18 lat i powyżej; - nieobecność innych istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazania do terapii, stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) i aktualną wiedzę medyczną. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być	- Dodano zapis: „brak rozpoczętego leczenia nerkozastępczego”; - Zmieniono zapisy: „brak cech niedożywienia – uzyskana ocena stopnia odżywienia według skali SGA = A lub B (ang. Subjective Global Assessment); albo stężenie albuminy co najmniej 3,5 g/dl oraz limfocytemia > 1 500/mm³” na zapis: „brak cech niedożywienia – uzyskana ocena stopnia odżywienia według skali SGA = A lub B (ang. Subjective Global Assessment)”; „przestrzeganie ubogobiałkowej diety przez ≥ 3 miesiące przed rozpoczęciem terapii – spożycie białka nie wyższe niż 0,8 g/kg m.c./dobę – udokumentowane za pomocą PNA/wydalania mocznika lub BUN” na zapis „spożycie białka nie wyższe niż 0,8 g/kg m.c./dobę – udokumentowane za pomocą wywiadu dietetycznego”; - Usunięto zapisy: „z następstwami nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek”; „BMI 18-30 kg²/m²”; „redukcja eGFR < 2 ml/min w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed kwalifikacją”; „proteinuria w zakresie < 2,0 g/g kreatyniny/dobę”; „deklaracja przestrzegania wymaganej diety pod indywidualnym nadzorem dietetyka”; „brak udokumentowanych zaburzeń	ChPL Kryteria kwalifikacji są węższe niż wynikają z zapisów ChPL Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów). Według zapisów ChPL Ketosteril, lek ten jest wskazany do stosowania w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w połączeniu z ograniczonym spożyciem białka w pożywieniu w ilości 40 g/dobę lub mniej (u dorosłych). Stosowany jest zwykle u pacjentów z filtracją kłębuszkową (GFR) mniejszą niż 25 ml/min. W ChPL przedstawiono informację o braku danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u dzieci. W ChPL wskazano również, iż przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Ketosteril jest nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, hiperkalcemia oraz zaburzenia metabolizmu aminokwasów. W zapisach projektu programu lekowego populację zawężono do pacjentów z: - brakiem rozpoczętego leczenia nerkozastępczego, przeciwwskazaniami lub brakiem wskazań do leczenia nerkozastępczego; - brakiem cech niedożywienia – uzyskana ocena stopnia odżywienia według skali SGA = A lub B (ang. Subjective Global Assessment); - nieobecnością istotnych chorób towarzyszących (źle kontrolowana cukrzyca – HbA1c >7,5%, aktywna choroba wątroby, zespół złego wchłaniania, choroby zapalne jelit). W projekcie PL wskazano również, iż spożycie białka powinno wynosić ≤0,8 g/kg m.c./dobę (udokumentowane za pomocą wywiadu dietetycznego). Wytyczne kliniczne Kryteria kwalifikacji do PL są częściowo zbieżne z zapisami wytycznych klinicznych (dot. zawartości białka w diecie). W wytycznych dodatkowo zwraca się na spożycie sodu do 2g dziennie lub mniej. W wytycznych NICE wskazano natomiast, że dieta niskobiałkowa nie jest zalecana u pacjentów z CKD. W PL populację zawężono do dorosłych pacjentów z brakiem rozpoczętego leczenia nerkozastępczego, przeciwwskazaniami lub brakiem wskazań do leczenia nerkozastępczego, brakiem cech niedożywienia – uzyskana ocena stopnia odżywienia według skali SGA = A lub B (ang. Subjective Global Assessment), nieobecnością istotnych chorób towarzyszących (źle kontrolowana cukrzyca – HbA1c >7,5%, aktywna choroba wątroby, zespół złego wchłaniania, choroby zapalne jelit). W wytycznych KDIGO 2024 wskazano, iż spożycie białka w diecie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (ang. chronic kidney disease, CKD) w stadium G3-G5, powinno zostać utrzymane na poziomie 0,8 g/kg m.c./d. Wskazano również, że u osób dorosłych z CKD w miarę możliwości i z wyrażoną zgodą pacjenta, należy rozważyć przepisanie, pod ścisłym nadzorem, diety o bardzo niskiej zawartości białka (0,3-0,4 g/kg m.c./d) uzupełnionej niezbędnymi aminokwasami lub analogami ketokwasów (do 0,6 g/kg m.c./d). U osób starszych ze schorzeniami współistniejącymi, takimi jak osłabienie i sarkopenia, należy rozważyć wyższą zawartość białka i kalorii w diecie. Zwrócono uwagę, aby spożycie sodu przez pacjentów wynosiło <2 g dziennie (lub <90 mmol sodu dziennie, lub <5 g chlorku sodu dziennie) u osób z CKD. Wytyczne zalecają monitorowanie eGFR i reagowanie na istotne spadki (Spadek eGFR o >20% (lub >30% po włączeniu leków hemodynamicznych) w kolejnym badaniu), które wskazują

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, z wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.	metabolizmu aminokwasów".	na progresję lub inne problemy wymagające interwencji. KDIGO nie posługuje się progami spadku <2 ml/min/6 miesięcy. Wytyczne zalecają utrzymanie "optymalnego" BMI i redukcję masy ciała w przypadku otyłości. Wytyczne nie definiują jednak PChN ani nie kwalifikują do terapii na podstawie konkretnego zakresu BMI 18-30 kg/m². Dodatkowo zalecają przesiewowe badanie w kierunku niedożywienia u pacjentów z PChN G4-G5, >65 r.ż. lub z objawami (np. utrata masy ciała, słaby apetyt, zespół kruchości) przy użyciu zwalidowanych narzędzi oceny (np. SGA, MIS, MNA) Wytyczne jednoznacznie preferują stosowanie wskaźnika albumina/kreatynina (ACR) do oceny uszkodzenia kłębuszków i ryzyka progresji u dorosłych. Klasyfikacja PChN opiera się na kategoriach eGFR (G1-G5) i kategoriach albuminurii (A1, A2, A3) wyznaczonych na podstawie ACR (<30, 30-300, >300 mg/g). PCR jest wymieniany jako alternatywna metoda (drugiego wyboru po ACR u dorosłych), a preferowana u dzieci. Podają przybliżoną równoważność dla progów istotnego białkomoczu: ACR ≥ 300 mg/g ≈ PCR ≥ 500 mg/g. <u>W wytycznych polskich Konsultantów Krajowych z 2024 r.</u> wskazano, iż u osób dorosłych w stadiach G3-G5 zaleca się utrzymanie podaży białka na poziomie 0,6-0,8g/kg należnej m.c./dzień. Niezalecane jest ograniczanie podaży białka u osób z wyniszczeniem, sarkopenią lub w stanach chorobowych związanych z niedożywieniem. Wskazano, iż należy unikać podaży białka powyżej 1,3g/kg m.c./dzień u osób z PChN i ryzykiem progresji. W wytycznych odniesiono się do zalecenia KDIGO dot. podaży sodu <2g/dzień. Zwrócono jednak uwagę, iż restrykcje podaży sodu nie są zalecane u pacjentów z nefropatią z utratą sodu. Wytyczne zalecają utrzymywanie prawidłowej masy ciała oraz interwencje w celu redukcji masy ciała u osób z nadwagą lub otyłością i eGFR ≥30 ml/min/1,73 m². Zalecają screening w kierunku niedożywienia, spadku apetytu, zespołu kruchości u pacjentów w stadiach G4-G5 >65 r.ż. przy użyciu zwalidowanych kwestionariuszy (np. MNA). Wytyczne preferują oznaczanie wskaźnika albumina/kreatynina (ACR/UACR) zamiast białko/kreatynina (PCR) u dorosłych. Jako wskazanie do konsultacji nefrologicznej wymieniają UACR ≥ 300 mg/g LUB PCR ≥ 500 mg/g. Podkreślają, że ACR jest czulszym wskaźnikiem uszkodzenia niż białkomocz całkowity, szczególnie w cukrzycy i nadciśnieniu. Monitorowanie eGFR i reagowanie na istotne spadki (obniżenie eGFR o >20% (lub >30% po włączeniu leków hemodynamicznych) w kolejnym badaniu), które wskazują na progresję lub inne problemy wymagające interwencji. <u>W wytycznych AAPA 2024</u> zaleca się spożycie białka na poziomie 0,8 g/kg/dobę u osób dorosłych z CKD w stadium G3-G5, z wykluczeniem pacjentów z sarkopenią, kacheksją lub stanami powodującymi niedożywienie. Należy unikać spożywania białka w ilości większej niż 1,3 g/kg/dobę u osób dorosłych z ryzykiem progresji choroby. W wytycznych zwraca się również uwagę m.in. na zwiększenie aktywności fizycznej, osiągnięcie i utrzymanie optymalnego wskaźnika masy ciała, ograniczenie sodu do 2 g/dzień lub mniej dla większości pacjentów z CKD, bądź z ryzykiem jej wystąpienia. W wytycznych nie znaleziono bezpośredniego odniesienia do kryterium redukcji eGFR < 2 ml/min w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Wytyczne wskazują na skierowanie do nefrologa w przypadku utrzymującego się spadku eGFR o ponad 20% w porównaniu z wartością wyjściową Zaleca się osiągnięcie i utrzymanie optymalnego wskaźnika masy ciała (BMI) jako jedną z modyfikacji stylu życia mających na celu spowolnienie progresji choroby. Nie określono jednak konkretnego zakresu BMI 18-30 kg/m² Skierowanie do nefrologa jest zalecane u pacjentów z albuminurią (ponad 300 mg/g lub równoważną).

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
		W wytycznych NICE 2021 wskazano, iż nie należy stosować diety niskobiałkowej (spożycie białka w diecie poniżej 0,6 do 0,8 g/kg/dzień) u osób dorosłych z PChN. [2014]. W wytycznych za przyspieszoną progresję PNN u dorosłych definiuje się m.in. utrwalony spadek eGFR o 15 ml/min/1,73 m² rocznie. Zaleca się skierowanie dorosłych pacjentów z PNN do specjalisty, jeśli występuje u nich utrwalony spadek eGFR o 25% lub więcej i zmiana kategorii GFR w ciągu 12 miesięcy, lub utrwalony spadek eGFR o 15 ml/min/1,73 m² lub więcej rocznie. Nie ma bezpośredniego odniesienia do kryterium < 2 ml/min w ciągu 6 miesięcy Do początkowego wykrywania białkomoczu u dorosłych, dzieci i młodzieży zaleca się stosowanie wskaźnika albumina/kreatynina (ACR) w moczu, a nie wskaźnika białko/kreatynina (PCR). Nie ma bezpośredniego odniesienia do progu < 2,0 g/g kreatyniny/dobę jako specyficznego kryterium w kontekście kwalifikacji do określonego leczenia. Zaleca się zachęcanie dorosłych z PNN do osiągnięcia zdrowej wagi. Nie określono konkretnego zakresu BMI 18-30 kg/m² Badania: <u>Feiten 2005:</u> • dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek; • klirens kreatyniny ≤25 ml/min/1,73 m². <u>Mircescu 2007:</u> • dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (eGFR <0,5 ml/s, co odpowiada eGFR <30 ml/min); • stabilna funkcja nerek przez ≥12 tygodni przed rozpoczęciem badania (redukcja eGFR ≤4 ml/min w ciągu roku); • proteinuria <1 g/g kreatyniny w moczu; • dobry stan odżywienia wg skali SGA=A/B oraz stężenie albumin w osoczu 35 g/l 3,5 g/d); • deklaracja przestrzegania zaleceń dotyczących diety. <u>Bellizzi 2022:</u> • dorośli pacjenci z CKD w stadium 4 lub 5 [szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) <30 ml/min/1,73 m² według równania MDRD]; • brak wcześniejszego stosowania diety o bardzo niskiej zawartości białka uzupełnionej ketoanalogami; • pacjenci odbyli pierwszą wizytę w przychodni uczestniczącej w badaniu (wizyta na skierowanie) co najmniej 6 miesięcy przed jego rozpoczęciem i kwalifikowali się do otrzymania diety niskobiałkowej pod kontrolą dietetyka. <u>Yen 2022:</u> • >20 lat; • z rozpoznaniem CKD w stadium 4 (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) między 15 a 29 ml/min/1,73 m²).
2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu określenia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.	Brak zmian.	ChPL Czas leczenia w programie został mniej szczegółowo opisany, niż w ChPL. W ChPL wskazano, że Ketosteril stosuje się, dopóki filtracja kłębuszkowa (GRF) utrzymuje się poniżej wartości 25 ml/min i jednocześnie pacjent przestrzega ograniczeń spożycia białka w ilości 40 g/dobę lub mniej (u dorosłych). W projekcie PL wskazano jedynie, że o wyłączeniu pacjenta z PL decyduje lekarz prowadzący.

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
		Wytyczne kliniczne Brak informacji w wytycznych KDIGO 2024, wytycznych polskich Konsultantów Krajowych z 2024 r, AAPA 2024, NICE 2021. Badania: Feiten 2005: Łącznie 5 miesięcy – co najmniej 1 miesiąc, w czasie którego wszyscy chorzy stosowali dietę niskobiałkową (ang. low protein diet, LPD), a następnie 4 miesiące leczenia po randomizacji. Mircescu 2007: 48 tygodni. Bellizzi 2022: 74.2 msc. Yen 2022: Brak informacji.
3. Kryteria wyłączenia z programu Leczenie w ramach programu zostaje zakończone w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów: 1) rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego; 2) wystąpienie nietolerancji leczenia bądź objawów nadwrażliwości na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) poprawa w zakresie stadium zaawansowania choroby do stadium 2 lub 1 wg klasyfikacji KDIGO; 4) brak współpracy pacjenta w zakresie przestrzegania bardzo ubogobiałkowej diety, w której docelowe spożycie białka wynosi 0,4 g/kg m.c./dobę, przy czym dopuszczalne są odchylenia od tej wartości do poziomu 0,8 g/kg m.c./dobę; 5) nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, dotyczących okresowych badań kontrolnych; 6) występowanie cech niedożywienia – ocena stopnia odżywienia według skali SGA = C (ang. <i>Subjective Global Assessment</i>) bądź anoreksji.	• Zmieniono kryterium wykluczenia: „kwalifikacja lub rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego” na „rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego”. • Doprecyzowano kryterium wyłączenia ze względu na brak współpracy pacjenta.	ChPL W ChPL wskazano, iż przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Ketosteril jest nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, hiperkalcemia oraz zaburzenia metabolizmu aminokwasów. Wytyczne kliniczne Kryteria wyłączenia z PL są częściowo zbieżne z zapisami wytycznych klinicznych – zarówno w projekcie PL, jak i w wytycznych klinicznych dieta niskobiałkowa nie jest zalecana u pacjentów z cechami niedożywienia. W wytycznych bardziej szczegółowo określono populację pacjentów, u których nie jest zalecana dieta niskobiałkowa - u osób z wyniszczeniem, sarkopenią, niestabilnych metabolicznie oraz z cechami niedożywienia. Ponadto w wytycznych NICE 2021 wskazano, iż nie należy stosować diety niskobiałkowej (spożycie białka w diecie poniżej 0,6 do 0,8 g/kg/dzień) u osób dorosłych z PChN. W projekcie PL znajdują się dodatkowo następujące kryteria wykluczenia: • rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego; • wystąpienie nietolerancji leczenia bądź objawów nadwrażliwości na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą; • poprawa w zakresie stadium zaawansowania choroby do stadium 2 lub 1 wg klasyfikacji KDIGO; • brak współpracy pacjenta w zakresie przestrzegania bardzo ubogobiałkowej diety, w której docelowe spożycie białka wynosi 0,4 g/kg m.c./dobę, przy czym dopuszczalne są odchylenia od tej wartości do poziomu 0,8 g/kg m.c./dobę; • nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, dotyczących okresowych badań kontrolnych. <u>W wytycznych KDIGO 2024</u> wskazano, iż nie należy zalecać diety niskobiałkowej lub bardzo niskobiałkowej u niestabilnych metabolicznie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. <u>W wytycznych polskich Konsultantów Krajowych z 2024 r.</u> wskazano, iż niezalecane jest ograniczanie podaży białka u osób z wyniszczeniem, sarkopenią lub w stanach chorobowych związanych z niedożywieniem. <u>W wytycznych AAPA 2024</u>, iż dieta niskobiałkowa nie jest zalecana u pacjentów z sarkopenią, kacheksją lub stanami powodującymi niedożywienie. <u>W wytycznych NICE 2021</u> wskazano, iż nie należy stosować diety niskobiałkowej (spożycie białka w diecie poniżej 0,6 do 0,8 g/kg/dzień) u osób dorosłych z PChN. [2014].

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
		Badania: <u>Feiten 2005:</u> - choroby metaboliczne (kataboliczne), cukrzyca, choroby autoimmunologiczne, nadciśnienie złośliwe. <u>Mircescu 2007:</u> - źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (>145/85 Hg); - istotne choroby towarzyszące (cukrzyca, niewydolność serca, aktywna choroba wątroby, choroby układu trawienia z upośledzonym wchłanianiem, choroby zapalne lub przyjmowanie leków przeciwzapalnych); - zaburzenia uniemożliwiające prawidłowe odżywianie (anoreksja, mdłości); - powikłania naczyniowe (zapalenie osierdzia lub polineuropatia). <u>Bellizzi 2022:</u> - ciężkie niedożywienie [zdefiniowane jako BMI (w kg/m²) <20 i stężenie albuminy w surowicy <3,0 g/dl lub BMI <17,5, niezależnie od wartości albuminy, bądź spadek masy ciała >7,5% w ciągu ostatnich 3 miesięcy]; - ciąża lub laktacja; - ostre uszkodzenie nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy, ciężka objawowa niewydolność serca lub wątroby, lub aktywna choroba nowotworowa - dodatkowe kryteria wykluczenia wymienione w zarejestrowanym protokole, ale nie występujące podczas rekrutacji pacjentów, to: choroby nerek wymagające aktywnego leczenia steroidami lub lekami cytotoksycznymi (szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek, aktywny toczeń rumieniowaty układowy, aktywne zapalenie naczyń), niemożność samodzielnego odżywiania się oraz przewlekła obturacyjna choroba płuc wymagająca tlenoterapii. <u>Yen 2022:</u> - pacjenci pozostający na przewlekłej dializoterapii lub którzy kiedykolwiek przeszli przeszczep nerki; - pacjenci, którzy rozpoczęli dializoterapię lub zmarli w ciągu pierwszych trzech miesięcy po dacie początkowej.
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE		
1. Dawkowanie Zalecana dawka leku Ketosteril wynosi 4 do 8 tabletek trzy razy na dobę w czasie posiłków. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania i zwiększania dawki leku prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego leku Ketosteril. Od momentu włączenia do programu	- W odwołaniu do ChPL doprecyzowano, że wskazane dawkowanie dotyczy leku Ketosteril. - Zmodyfikowano zapis dot. diety stosowanej w PL (spożycie białka od 0,4 g/kg m.c./dobę do poziomu 0,8 g/kg m.c./dobę).	ChPL Dawkowanie zgodne z ChPL. W ChPL wskazano dawkowanie: 4 do 8 tabletek trzy razy na dobę w czasie posiłków. Wytyczne kliniczne Ilość białka w diecie zgodna z zapisami wytycznych klinicznych. Dawkowanie ketoanalogów aminokwasów przedstawiono jedynie w wytycznych KDIGO 2024 i jest ono zgodne z projektem PL. <u>W wytycznych KDIGO 2024</u> zalecana jest dieta o bardzo niskiej zawartości białka (0,3-0,4 g/kg m.c./d) uzupełniona niezbędnymi aminokwasami lub analogami ketokwasów (do 0,6 g/kg m.c./d). <u>W wytycznych polskich Konsultantów Krajowych z 2024 r.</u> zalecane jest utrzymanie podaży białka na poziomie 0,6-0,8g/kg należnej m.c./dzień u osób dorosłych w stadiach G3-G5. <u>W wytycznych AAPA 2024</u> zaleca się spożycie białka na poziomie 0,8 g/kg/dobę u osób dorosłych z CKD w stadium G3-G5, z wykluczeniem pacjentów z sarkopenią, kacheksją lub stanami

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
lekowego chory powinien stosować dietę, w której spożycie białka wynosi od 0,4 g/kg m.c./dobę do 0,8 g/kg m.c./dobę.		powodującymi niedożywienie. Należy unikać spożywania białka w ilości większej niż 1,3 g/kg/dobę u osób dorosłych z ryzykiem progresji choroby. Badania: <u>Feiten 2005:</u> Ketosteril w dawce: 1 tabletka na 5 kg idealnej m.c./dobę, podzielonej na 3 dawki przyjmowane w trakcie posiłku w połączeniu z wegetariańską dietą bardzo niskobiałkową (ang. very low protein diet, VLPD) (0,3 g białka/kg idealnej m.c./dobę). <u>Mircescu 2007:</u> Ketosteril w dawce: 1 tabletka na 5 kg idealnej m.c./dobę, podzielonej na 3 dawki przyjmowane w trakcie posiłku w połączeniu z wegetariańską dietą VLPD (0,3 g białka/kg idealnej m.c./dobę). <u>Bellizzi 2022:</u> 0,3 g białka/kg idealnej m.c./dobę w połączeniu z ketoanalogami 0,125 g/kg idealnej m.c./dobę. <u>Yen 2022:</u> 0,6 g białka/kg m.c./dobę w połączeniu z ketoanalogami (brak informacji o dawce).
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU		
1. Badania przy kwalifikacji do programu 1) oznaczenie poziomu kreatyniny i eGFR; 2) ocena stopnia odżywienia według skali SGA; 3) ocena dobowego spożycia białka w wywiadzie dietetycznym; 4) oznaczenie stężenia elektrolitów w surowicy; 5) oznaczenie poziomu mocznika i kwasu moczowego; 6) oznaczenie poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c).	• Usunięto następujące badania: ○ oznaczenie dziennego spożycia białka (PNA/wydalanie mocznika/BUN); ○ badanie ogólne moczu; ○ ocena stężenia białka w porannej porcji moczu; ○ ocena dobowego wydalania białka (w g/g kreatyniny lub g/24h); ○ ocena dobowego wydalania fosforu (g/24h); ○ ocena BMI. • Dodano następujące badania: ○ oznaczenie poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c). • Zmieniono zapis „oznaczenie eGFR z zastosowaniem wzoru MDRD lub CKD-EPI dla poziomu kreatyniny, cystatyny lub obu i eGFR” na „oznaczenie poziomu kreatyniny i eGFR”. • Rozdzielono i zmodyfikowano zapis „badanie krwi z oceną stężenia: białka C-reaktywnego, albuminy, wapnia, potasu, fosforanów, kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, wodorowęglanów i glukozy oraz ocena aktywności fosfatazy zasadowej oraz liczby limfocytów/mm³”	ChPL Badania przy kwalifikacji do PL częściowo zgodne z ChPL. W ChPL wskazano, że Ketosteril stosowany jest u pacjentów z filtracją kłębuszkową (GFR) mniejszą niż 25 ml/mi, w połączeniu z ograniczonym spożyciem białka w pożywieniu w ilości 40 g/dobę lub mniej. Wymieniono również przeciwwskazania do stosowania leku Ketosteril: nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, hiperkalcemia, zaburzenia metabolizmu aminokwasów. W PL powinny zostać umieszczone badania umożliwiające wykrycie hiperkalcemii i zaburzenia metabolizmu aminokwasów przy kwalifikacji. Wytyczne kliniczne Badania przy kwalifikacji do PL częściowo zgodne z wytycznymi. Zarówno w projekcie PL, jak i w wytycznych wskazuje się na konieczność oznaczania poziomu kreatyniny i eGFR, badanie moczu oraz poziomu hemoglobiny. W wytycznych wskazuje się natomiast również na konieczność oznaczania stężenia albuminy w moczu lub wskaźnika albumina/kreatynina (ACR) oraz wykonywania badań obrazowych (USG układu moczowego). <u>W wytycznych KDIGO 2024</u> wskazano następujące badania: • w celu wykrycia CKD należy przeprowadzić test przy użyciu zarówno pomiaru stężenia albuminy w moczu, jak i oceny filtracji kłębuszkowej (GFR); • po przypadkowym wykryciu podwyższonego stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (ACR), krwiomoczu lub niskiego szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR), należy powtórzyć badania w celu potwierdzenia obecności przewlekłej choroby nerek (CKD); • u dorosłych pacjentów z ryzykiem wystąpienia CKD zalecane jest stosowanie wskaźnika filtracji kłębuszkowej szacowanego na podstawie kreatyniny (eGFR_{cr}). Jeśli cystatyna C jest podwyższona, kategorię GFR należy oszacować na podstawie kombinacji kreatyniny i cystatyny C [szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej oparty na kreatynie i cystatinie C (eGFR_{cr-cys})] (1B). • zalecane jest wykonanie biopsji nerki jako akceptowalnego, bezpiecznego badania diagnostycznego, w celu oceny przyczyny i podjęcia decyzji dotyczących leczenia, gdy jest to klinicznie uzasadnione (2D);

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
	na: - o „ocena dobowego spożycia białka w wywiadzie dietetycznym”; - o „oznaczenie stężenia elektrolitów w surowicy”; - o „oznaczenie poziomu mocznika i kwasu moczowego”.	• zalecane jest stosowanie eGFRcr-cys w sytuacjach klinicznych, gdy eGFRcr jest mniej dokładny, a GFR wpływa na podejmowanie decyzji klinicznych (1C); • w przypadku, gdy dokładniejsze określenie GFR wpłynie na decyzje dotyczące leczenia, należy zmierzyć GFR przy użyciu osocza lub klirensu nerkowego egzogenego markera filtracji.; • należy rozważyć użycie szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej opartego na cystatinie C (eGFRcys) w niektórych specyficznych okolicznościach; • należy rozważyć badanie moczu w określonym czasie w celu zmierzenia klirensu kreatyniny, jeśli mGFR nie jest dostępny, a eGFRcr-cys jest uważany za niedokładny. <u>W wytycznych polskich Konsultantów Krajowych z 2024 r.:</u> • wskazano, iż u każdego pacjenta z podejrzeniem PChN należy przeprowadzić diagnostykę w postaci badań laboratoryjnych [oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy z oszacowaniem eGFR, ogólne badanie moczu, oznaczenie stężenia albuminy w moczu lub wskaźnika albumina/kreatynina (ACR)] oraz obrazowych (USG układu moczowego); • zalecane jest wykonywanie badań przesiewowych w kierunku PChN u pacjentów z grup ryzyka, korzystając zarówno z oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy z oszacowaniem eGFR jak i oceny albuminurii; • zamieszczono informację, że rozpoznanie PChN można postawić na podstawie stwierdzenia dwukrotnie, w odstępie minimum 3 miesięcy obniżonego szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR); • zamieszczono informację o nieprawidłowościach, które udokumentowane uprawniają do rozpoznania PChN; • wskazano, że u pacjenta z rozpoznaniem PChN należy dokonać całościowej oceny choroby, wdrożyć postępowanie farmakologiczne i nefarmakologiczne, zaplanować porady edukacyjne i dietetyczne oraz wizyty kontrolne, uzupełnić zalecane szczepienia; • zwrócono uwagę, że powyższe badania powinny zostać udokumentowane podczas corocznej porady kompleksowej; • wskazano na konieczność diagnozowania i leczenia schorzeń współistniejących zgodnie z aktualnymi wytycznymi; • określono badania, jakie należy wykonać u pacjentów z rozpoznaniem PChN: oznaczenie stężenia kreatyniny z oszacowaniem eGFR (wzór CKD-EPI), oznaczenie albuminurii/UACR, USG układu moczowego, badanie ogólne moczu z osadem, stężenia elektrolitów: Na, K, Ca, skład morfologiczny krwi (morfologia) z rozmazem. <u>W wytycznych AAPA 2024</u> wskazano, iż diagnozę PChN można postawić na podstawie nieprawidłowości w strukturze lub funkcji nerek przez okres dłuższy niż 3 miesiące, w szczególności: • zmniejszonego współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR) poniżej 60 ml/min/1,73 m2 (kategorie GFR od G3a do G5) • markerów uszkodzenia nerek: przeszczep nerki w wywiadzie, nieprawidłowości strukturalne wykryte w badaniach obrazowych, nieprawidłowości histologiczne, zaburzenia elektrolitowe i/lub inne nieprawidłowości wynikające z zaburzeń funkcji kanalików nerkowych, krwiomocz, albuminuria (stosunek albuminy do kreatyniny w moczu wynoszący 30 mg/g [3 mg/mmol] lub większy) lub nieprawidłowy osad moczu.

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
		W wytycznych zaleca się stosowanie wskaźnika filtracji kłębuszkowej szacowanego na podstawie kreatyniny w surowicy. Wskazano, iż połączenie dwóch parametrów - kreatyniny i cystatyny C, może zapewnić dokładniejszy wynik eGFR, gdy wymagany jest bardzo precyzyjny pomiar. <u>W wytycznych NICE 2021 wskazano:</u> - oszacowanie współczynnika przesączania kłębuszkowego na podstawie kreatyniny: za każdym razem, gdy wymagany jest pomiar kreatyniny w surowicy, laboratoria kliniczne powinny zgłaszać oszacowanie (eGFR na podstawie poziomu kreatyniny) przy użyciu równania predykcyjnego, oprócz zgłaszania wyniku kreatyniny w surowicy [2014]; - laboratoria kliniczne powinny w przypadku osób dorosłych stosować równanie kreatyniny CKD-EPI w celu oszacowania GFR na podstawie stężenia kreatyniny, przy użyciu testów kreatyninowych skalibrowanych w odniesieniu do znormalizowanego materiału referencyjnego [2014]; - jeżeli potrzebny jest bardzo dokładny pomiar GFR, np. podczas monitorowania chemioterapii i oceny czynności nerek u potencjalnych żywych dawców, należy rozważyć standardowy pomiar referencyjny (inulina, 51Cr-EDTA, 125I-iothalamate lub ioheksol) [2008]; - Do wstępnego wykrywania białkomoczu u dorosłych, dzieci i młodzieży należy stosować wskaźnik albumina/kreatynina (ACR) zamiast wskaźnika białko/kreatynina (PCR) ze względu na większą czułość w przypadku niskiego poziomu białkomoczu. W przypadku wyniku 3-70 mg/mmol należy przeprowadzić kolejny pomiar wcześniej rano, aby potwierdzić wynik. Powtórna próbka nie jest potrzebna, jeśli początkowy ACR wynosi 70 mg/mmol lub więcej. Wynik ACR wynoszący 3 mg/mmol lub więcej uznaje się za klinicznie istotny białkomocz [2021]. <u>Badania:</u> <u>Feiten 2005:</u> Brak odniesienia. <u>Mircescu 2007:</u> - oszacowanie eGFR; - ocena czynności nerek co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania (zmniejszenie eGFR o 4 ml/min/rok); - ocena białkomoczu (poniżej 1g/g kreatyniny w moczu); - ocena stanu odżywienia – wynik w skali SGA = A/B i albumina w surowicy 35 g/l (3,5 g/dl) - Zgodność z dietą o ograniczonej zawartości białka oceniano u wszystkich pacjentów spełniających wszystkie inne kryteria wyboru przez co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania. Do oceny spożycia białka wykorzystano wydalanie azotu mocznikowego z moczem (wzór Mitcha-Maronego). <u>Bellizzi 2022:</u> Brak odniesienia. <u>Yen 2022:</u> - stężenie azotu w moczu, - stężenie kreatyniny w surowicy, - białkomocz, - stężenie wodorowęglanów w surowicy, - stężenie sodu i potasu w surowicy.

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
2. Monitorowanie leczenia Co miesiąc, przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące: 1) ocena dobowego spożycia białka w wywiadzie dietetycznym; 2) oznaczenie poziomu kreatyniny i eGFR. Po każdym roku leczenia <i>ketoanalogami aminokwasów</i> należy dokonać oceny skuteczności leczenia w oparciu o niżej wymienione wskaźniki efektywności. <u>Wskaźniki efektywności:</u> 1) hamowanie progresji choroby na podstawie eGFR i poziomu kreatyniny; 2) ocena stopnia odżywienia według skali SGA; 3) stężenie elektrolitów w surowicy; 4) poziom mocznika i kwasu moczowego w surowicy.	• Usunięto zapis „badania wykonywane co 30 dni”, w tym: ○ ocena stopnia odżywienia według skali SGA; ○ badanie krwi z oceną stężenia: albuminy, wapnia, potasu, fosforanów, limfocytów, mocznika, kwasu moczowego i glukozy. • Usunięto zapis „badania wykonywane co 90 dni”, w tym: ○ ocena aktywności fosfatazy zasadowej; ○ oznaczenie GFR z zastosowaniem wzoru MDRD; ○ ocena BMI; ○ badanie wydalania w moczu białka i fosforu (dopuszczalne B/Cr i P/Cr). • Usunięto zapis „konsultacje wykonywane co 30 dni”, w tym: ○ konsultacja nefrologiczna, ○ w ramach indywidualnego nadzoru nad dietą pacjenta konsultacja z dietetykiem odnośnie właściwego stosowania przez pacjenta wymaganej diety; • Dodano zapis dot. monitorowania leczenia „Co miesiąc, przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące”, w tym zmieniono: ○ „oznaczenie dziennego spożycia białka (PNA/wydalanie mocznika/BUN)” na „ocena dobowego spożycia białka w wywiadzie dietetycznym”; ○ „stężenie kreatyniny i wodorowęglanów w surowicy” na „oznaczenie poziomu kreatyniny i eGFR”. • Zmodyfikowano wskaźniki efektywności, w tym: ○ zmieniono „hamowanie progresji choroby na podstawie spadku eGFR” na „hamowanie progresji choroby na podstawie eGFR i poziomu kreatyniny”; ○ usunięto:	ChPL W ChPL wskazano, że należy systematycznie kontrolować stężenie wapnia w surowicy krwi oraz zapewnić wystarczającą ilość spożywanych kalorii. Wskazano również, że w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Ketosteril z wodorotlenkiem glinu należy kontrolować stężenie fosforanów. Badanie krwi z oceną stężenia albuminy, wapnia, potasu, fosforanów, limfocytów, mocznika, kwasu moczowego i glukozy zostało usunięte z projektu PL. Wytyczne kliniczne Monitorowanie leczenia w PL częściowo zgodne z wytycznymi. Zarówno w projekcie PL, jak i w wytycznych wskazuje się na konieczność oznaczania poziomu kreatyniny i eGFR. Ponadto w wytycznych wskazuje się na konieczność monitorowania albuminurii [wskaźnik albumina/kreatynina (ACR)], kontroli hemoglobiny (Hgb) u pacjentów z niedokrwistością oraz wykonywania USG nerek. W wytycznych zaleca się również u pacjentów z rozpoznaną niedokrwistością (niezależnie od stopnia zaawansowania PChN) wykonanie oznaczenia: ferrytyny, żelaza, transferyny (i jej wysycenia żelazem), witaminy B12, kwasu foliowego. U dorosłych z GFR < 30 ml/min/1,73 m² (kategorie GFR G4 lub G5) zalecane jest także oznaczanie stężenia wapnia, fosforanów i parathormonu (PTH) w surowicy. <u>W wytycznych KDIGO 2024</u> wskazano: • należy oceniać albuminurię i GFR co najmniej raz w roku; • należy oceniać albuminurię i GFR częściej u osób z wyższym ryzykiem progresji CKD, gdy pomiar będzie miał wpływ na decyzje terapeutyczne; • zmiana eGFR o >20% w kolejnym teście przekracza oczekiwaną zmienność i wymaga oceny; • w przypadku monitorowania albuminurii u osób z CKD, podwojenie ACR w kolejnym badaniu przekracza zmienność laboratoryjną i wymaga oceny; • U osób z CKD w stadium G3-G5 zalecane jest stosowanie zewnętrznie zwalidowanego równania ryzyka w celu oszacowania bezwzględnego ryzyka wystąpienia niewydolności nerek (1A). <u>W wytycznych polskich Konsultantów Krajowych z 2024 r.:</u> • u pacjentów z PChN bez niedokrwistości zaleca się oznaczanie Hgb: co najmniej raz w roku u pacjentów w stadium 3, dwa razy w roku u pacjentów w stadiach 4 i 5 (nie dializowanych), co 3 miesiące u pacjentów w stadium 5 (dializowanych) oraz jeśli istnieją ku temu inne wskazania; • w przypadku pacjentów z niedokrwistością nieleczonych ESA (ESA – Erythropoiesis Stimulating Agent) zalecana częstość kontroli Hgb to: co 3 miesiące w stadiach 3-5 (nie dializowanych lub na dializie otrzewnowej), co miesiąc w stadium 5 na hemodializie; • u pacjentów z rozpoznaną niedokrwistością (niezależnie od stopnia zaawansowania PChN) zaleca się wykonanie oznaczenia: ferrytyny, żelaza, transferyny (i jej wysycenia żelazem), witaminy B12, kwasu foliowego; • wskazano, iż weryfikacji/ pogłębienia diagnostyki wymagają pacjenci, u których stwierdza się: ○ zmienność w eGFR >20% między kolejnymi badaniami; ○ zmienność eGFR >30% między kolejnymi badaniami przy zastosowaniu leczenia wpływającego na ciśnienie tętnicze (zmienność eGFR o 10-20% w ciągu pierwszych

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania																											
	– w badaniach krwi stabilne poziomy stężenie albuminy, potasu, fosforanów, mocznika; – brak zaburzeń: hiperkaliemia, hiperfosfatemia, kwasica metaboliczna. ○ dodano: – ocena stopnia odżywienia według skali SGA; – stężenie elektrolitów w surowicy; – poziom mocznika i kwasu moczowego w surowicy.	3 miesięcy leczenia uznawane jest za typowe i nie wymaga modyfikacji leczenia, podobnie w przypadku stosowania inhibitorów SGLT2); ○ podwojenie wartości UACR między kolejnymi badaniami (podwojenie wskaźnika UACR w ciągu 2 lat może wiązać się z 50%-100% ryzykiem progresji do schyłkowej niewydolności nerek). <u>W wytycznych AAPA</u> wskazano na konieczność oceny albuminurii za pomocą UACR co roku u dorosłych z CKD; W przypadku pacjentów z podwyższonym ryzykiem progresji CKD lub jeśli wyniki miałyby wpływ na decyzje dotyczące leczenia, należy oceniać UACR częściej niż raz w roku. <u>W wytycznych NICE 2021</u> wskazano, że należy wykonać USG nerek, jeśli: • wystąpi przyspieszona progresja CKD; • widoczny lub utrzymujący się niewidoczny krwimocz; • wystąpią objawy niedrożności dróg moczowych; • stwierdzono wielotorbielowatość nerek w wywiadzie rodzinnym i pacjent jest w wieku powyżej 20 lat; • eGFR <30 ml/min/1,73 m2 (kategoria GFR G4 lub G5); • nefrolog stwierdzi potrzebę wykonania biopsji nerki [2008, zmiana 2014]. W wytycznych przedstawiono również zalecaną częstotliwość monitorowania ACR (rocznie) w zależności od kategorii GFR i ACR [2021]: <table><tr><th></th><th>Kategoria ACR A1: prawidłowe do lekko podwyższonego (poniżej 3 mg/mmol)</th><th>Kategoria ACR A2: umiarkowanie podwyższone (3 do 30 mg/mmol)</th><th>Kategoria ACR A3: znacznie podwyższone (powyżej 30 mg/mmol)</th></tr><tr><td>Kategoria GFR G1: prawidłowe i wysokie (90 ml/min/1,73 m² lub więcej)</td><td>0 do 1</td><td>1</td><td>1 lub więcej</td></tr><tr><td>Kategoria GFR G2: łagodne obniżenie (60 do 89 ml/min/1,73 m²)</td><td>0 do 1</td><td>1</td><td>1 lub więcej</td></tr><tr><td>Kategoria GFR G3a: łagodne do umiarkowanego obniżenie (45 do 59 ml/min/1,73 m²)</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>Kategoria GFR G3b: umiarkowane do znacznego obniżenie (30 do 44 ml/min/1,73 m²)</td><td>1 do 2</td><td>2</td><td>2 lub więcej</td></tr><tr><td>Kategoria GFR G4: znaczne obniżenie</td><td>2</td><td>2</td><td>3</td></tr></table>					Kategoria ACR A1: prawidłowe do lekko podwyższonego (poniżej 3 mg/mmol)	Kategoria ACR A2: umiarkowanie podwyższone (3 do 30 mg/mmol)	Kategoria ACR A3: znacznie podwyższone (powyżej 30 mg/mmol)	Kategoria GFR G1: prawidłowe i wysokie (90 ml/min/1,73 m ² lub więcej)	0 do 1	1	1 lub więcej	Kategoria GFR G2: łagodne obniżenie (60 do 89 ml/min/1,73 m ²)	0 do 1	1	1 lub więcej	Kategoria GFR G3a: łagodne do umiarkowanego obniżenie (45 do 59 ml/min/1,73 m ²)	1	1	2	Kategoria GFR G3b: umiarkowane do znacznego obniżenie (30 do 44 ml/min/1,73 m ²)	1 do 2	2	2 lub więcej	Kategoria GFR G4: znaczne obniżenie	2	2	3
	Kategoria ACR A1: prawidłowe do lekko podwyższonego (poniżej 3 mg/mmol)	Kategoria ACR A2: umiarkowanie podwyższone (3 do 30 mg/mmol)	Kategoria ACR A3: znacznie podwyższone (powyżej 30 mg/mmol)																										
Kategoria GFR G1: prawidłowe i wysokie (90 ml/min/1,73 m ² lub więcej)	0 do 1	1	1 lub więcej																										
Kategoria GFR G2: łagodne obniżenie (60 do 89 ml/min/1,73 m ²)	0 do 1	1	1 lub więcej																										
Kategoria GFR G3a: łagodne do umiarkowanego obniżenie (45 do 59 ml/min/1,73 m ²)	1	1	2																										
Kategoria GFR G3b: umiarkowane do znacznego obniżenie (30 do 44 ml/min/1,73 m ²)	1 do 2	2	2 lub więcej																										
Kategoria GFR G4: znaczne obniżenie	2	2	3																										

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania			
		(15 do 29 ml/min/1,73 m ²)			
		Kategoria GFR G5: niewydolność nerek (poniżej 15 ml/min/1,73 m ²)	4	4 lub więcej	4 lub więcej
		W celu określenia tempa progresji CKD zalecane jest: • Uzyskanie co najmniej 3 ocen GFR w okresie nie krótszym niż 90 dni. • U osób dorosłych z nowo stwierdzonym zmniejszonym GFR, powtórzenie GFR w ciągu 2 tygodni, aby wykluczyć przyczyny ostrego pogorszenia GFR [2014]. W wytycznych NICE 2021 zalecane jest również: • zbadanie i leczenie niedokrwistości u dorosłych, dzieci i młodzieży z PChN, jeśli: poziom hemoglobiny (Hb) spadnie do 110 g/litr lub mniej (lub 105 g/litr lub mniej, jeśli są młodszy niż 2 lata), lub wystąpią u nich objawy przypisywane niedokrwistości (takie jak zmęczenie, duszność, senność i kołatanie serca) [2011]; • przeprowadzanie badań w celu diagnozowania niedoboru żelaza, oceny potencjalnej odpowiedzi na leczenie żelazem oraz określenia długoterminowego zapotrzebowania na żelazo co 3 miesiące (co 1 do 3 miesięcy u osób poddawanych hemodializie) [2015]; • oznaczanie stężenia wapnia, fosforanów i parathormonu (PTH) w surowicy u dorosłych z GFR < 30 ml/min/1,73 m² (kategorie GFR G4 lub G5). Częstotliwość dalszych badań należy ustalać na podstawie wyników i kontekstu klinicznego. W przypadku wątpliwości zasięgnij opinii specjalisty [2008]. Badania: <u>Feiten 2005:</u> Raz w miesiącu pacjenci spotykali się z dietetykiem i lekarzem w celu pełnej oceny klinicznej i biochemicznej, oraz w celu zachęcenia i weryfikacji przestrzegania bezpieczeństwa i skuteczności zaleceń dietetycznych. W odstępach 2-miesięcznych przeprowadzano pełną ocenę stanu odżywienia. Raz w miesiącu oceniano: • mocznik w surowicy i moczu, • fosfor w surowicy i moczu, • kreatyninę w surowicy, • wapń zjonizowany, • wodorowęglany, • w celu oceny wydalania białka z moczem oraz oszacowania współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR), przeprowadzano 24-h zbiórkę moczu, a następnie obliczano klirens kreatyniny, skorygowany o powierzchnię ciała (1,73 m²). Co 2 miesiące oznaczano również dwa dodatkowe parametry: • albuminę (metodą z zielenią bromokrezolową, zakres referencyjny: 3,4–4,8 g/dl), • nienaruszony parathormon (PTH) (test immunofluorometryczny, wartości prawidłowe: 10–70 pg/ml). <u>Mircescu 2007:</u> Zaplanowano 16 pobrań krwi dla każdego pacjenta, do wykonania w tygodniach -12, -8, -4 i 0, a następnie miesięcznie.			

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
		Raporty laboratoryjne obejmowały: związki azotowe, parametry metabolizmu wapniowo-fosforanowego, równowagę kwasowo-zasadową, biochemiczne markery żywieniowe, białko C-reaktywne w surowicy, hemoglobinę, morfologię krwi oraz biochemiczne parametry bezpieczeństwa (sód, potas, enzymy wątrobowe i bilirubinę). Pomiary antropometryczne i stopień odżywienia według skali SGA oceniano przy kwalifikacji, randomizacji i później co 3 miesiące. Zgodność z przepisaną dietą oceniano co tydzień przez pierwszy miesiąc, co 4 tygodnie przez następne 8 tygodni i później co 12 tygodni, stosując wydalanie mocznikowego azotu moczu do oceny spożycia białka przy użyciu wzoru Mitcha-Maroni'ego oraz 3-dniowy dziennik żywieniowy do oszacowania dziennego spożycia energii. Poziomy ciśnienia krwi, wymagania dotyczące leczenia farmakologicznego nadciśnienia oraz występowanie zdarzeń niepożądanych rejestrowano miesięcznie. <u>Bellizzi 2022:</u> - co 3 miesiące pacjenci byli oceniani przez nefrologa w celu weryfikacji przestrzegania diety (na podstawie dziennego wydalania mocznika z moczem) i otrzymywali porady żywieniowe, natomiast co 6 miesięcy pacjenci wypełniali 3-dniowy dzienniczek żywieniowy i przechodzili wizytę dietetyka na żądanie nefrologa. Wszyscy pacjenci byli odwiedzani przez dietetyka co najmniej raz w roku, niezależnie od jakości przestrzegania diety; - wizyty w uczestniczących ośrodkach: pacjentów z PChN w stadium 5 oraz stosujących suplementowaną bardzo niskobiałkową dietą (ang. Supplemented Very-Low Protein Diet, sVLPD) w dowolnym stadium PChN - co miesiąc; pacjenci z PChN w stadium 4 na LPD - wizyty co drugi miesiąc, jeśli byli klinicznie stabilni; w przeciwnym razie, byli przyjmowani co miesiąc. - Zgodnie z protokołem badania, zbieranie danych przeprowadzano co 3 miesiące po randomizacji i następnie co 6 miesięcy, do 36 miesiąca, w celu zebrania informacji klinicznych, laboratoryjnych i terapeutycznych. Po 36 miesiącach oceniano tylko punkty końcowe pierwszorzędowe (śmierć nerkowa) i drugorzędowe (schyłkowa niewydolność nerek, zgon). - Podczas każdej zaplanowanej wizyty pacjenci mieli pobieraną krew, która była analizowana standardowymi metodami. Dobowe zbiórki moczu były pobierane w celu weryfikacji przestrzegania zalecanej diety poprzez pomiar dziennego wydalania mocznikowego azotu w moczu (UUN), sodu i fosforu. - Pacjentów uznawano za przestrzegających diety, gdy różnica między zaleceniem a spożyciem białka obliczonym podczas wizyty kontrolnej po 6 miesiącach wynosiła $\leq 0,2$ g/kg idealnej m.c./dobę. - Stan odżywienia oceniano badając kombinację podstawowych parametrów biochemicznych (albumina, cholesterol, kreatynina) i klinicznych (wzrost, waga, BMI) podczas każdej wizyty. <u>Yen 2022:</u> Brak odniesienia
3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego	Brak zmian.	ChPL Brak odniesienia. <u>Wytyczne kliniczne</u> Brak odniesienia. <u>Badania</u> Brak odniesienia.

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności terapii zawartych w punkcie 2.; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.		

6. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

6.1. Aktualne wydatki płatnika publicznego

Tabela 8. Rozliczone kwoty realizacji poszczególnych świadczeń w PL. B.113 w latach 2021 – 2024 [PLN].

Świadczenie	2021	2022	2023	2024
Ketoanalogi aminokwasów	28 486,84	308 818,19	483 190,08	942 282,33
diagnostyka w programie	3 811,25	47 509,09	83 142,3	155 966,74
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym	5 624,32	60 948,16	120 880,10	236 818,3
Podsumowanie	37 922,41	417 275,44	687 212,48	1 335 067,37

źródło danych: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (dostęp 29.04.2025)

6.2. Założenia

Populacja

Tabela 9. Liczba indywidualnych numerów PESEL, u których sprawozdano świadczenia „ketoanalogi aminokwasów - O - doustnie (oral, per mouth) - 1 MG” w ramach PL B.113

Świadczenie	2021	2022	2023	2024
Ketoanalogi aminokwasów	20	89	98	214

źródło danych: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (dostęp 29.04.2025)

Na podstawie danych NFZ analitycy Agencji przeprowadzili estymację liczbę pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4 lub 5 wg klasyfikacji KDIGO kwalifikujących się do PL B.113. w latach 2025-2027. Według obliczeń analityków Agencji populacja kwalifikująca się do PL B.113 wyniesie 312, 441 i 594 pacjentów, odpowiednio w 2025 r., 2026 r. i 2027 r.

Do modelowania liczby pacjentów zastosowano regresję wielomianową. Analizę przeprowadzono przy użyciu programu Microsoft Excel, wykorzystując wbudowaną funkcję 'Linia trendu' na wykresie punktowym. Wartość $R^2 = 0,9282$.

Tabela 10. Estymacja populacji leczonej w ramach PL B113 w latach 2025-2027.

Rok	Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.113	Prognoza AOTMiT
2021	20	28
2022	89	64
2023	98	123
2024	214	206
2025	-	312
2026	-	441
2027	-	594

Zgodnie z projektem programu lekowego B.113, zmianie uległy kryteria włączenia oraz badania diagnostyczne realizowane na etapie kwalifikacji i monitorowania leczenia. Szczegółowy opis zmian znajduje się w rozdziale 4 „Ocena zmian w PL B.113”. W przypadku kryteriów kwalifikacji, których zmiana bezpośrednio może wpłynąć na wzrost populacji włączanej do programu lekowego, w celu łatwiejszej ich analizy, pogrupowano je w następujące grupy odnoszące się do:

- dynamiki postępu choroby - „redukcja eGFR < 2 ml/min w ciągu ostatnich 6 miesięcy”;
- stanu odżywienia i budowy ciała – „BMI 18-30 kg²/m²”;
- stopnia uszkodzenia nerek i oceniające ryzyko progresji choroby - „proteinuria w zakresie < 2,0 g/g kreatyniny/dobę”;
- metabolicznych skutków zaawansowanej PChN - „z następstwami nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek”;
- adherencji - „deklaracja przestrzegania wymaganej diety pod indywidualnym nadzorem dietetyka”;
- zaburzeń metabolicznych - „brak udokumentowanych zaburzeń metabolizmu aminokwasów”.

Z uwagi, iż eksperci nie przedstawili szacunków w zakresie liczby pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4 lub 5 wg klasyfikacji KDIGO, kwalifikujących się do leczenia ketoanalogami w oparciu o zmienione w projekcie programu lekowego kryteria włączenia, podjęto decyzję o wyborze kryteriów włączenia, których usunięcie może w sposób najbardziej istotny wpłynąć na wzrost populacji docelowej a dla pozostałych zaproponowano alternatywne wskaźniki zgodne z zaleceniami KDIGO.

Analizując powyższe zapisy w odniesieniu do wytycznych KDIGO, planowane do usunięcia kryterium odnoszące się do dynamiki postępu choroby („redukcja eGFR < 2 ml/min w ciągu ostatnich 6 miesięcy”) można zamienić na kryterium odnoszące się do procentowej zmiany eGFR występujące na etapie kryteriów włączenia/ wyłączenia bądź wskaźników skuteczności.

Kolejnym parametrem do aktualizacji jest kryterium definiujące stopień uszkodzenia nerek (filtracji kłębuszkowej) i oceniające ryzyko progresji choroby - „proteinuria w zakresie < 2,0 g/g kreatyniny/dobę”. Parametr ten zgodnie

z wytycznymi KDIGO powinien odnosić się do wskaźnika albumina/kreatynina (ACR). Niestety wytyczne KDIGO nie podają wzajemnych relacji wskaźników PCR ($< 2,0$ g/g kreatyniny/dobę) i ACR, tym samym nie ma prostego przelicznika wskaźników. Wytyczne KDIGO podają jedynie informacje o przybliżonej równoważności $ACR \geq 300$ mg/g i $PCR \geq 500$ mg/g.

W przypadku zapisów odnoszących się do metabolicznych skutków zaawansowanej PChN („z następstwami nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek”), ze względu na brak odniesienia do konkretnych wskaźników (np. poziomu albuminy, prealbuminy, oceny w skali niedożywienia), stosowanie tego parametru jest nieprecyzyjne i pozostawia szerokie pole do interpretacji klinicznej. Wytyczne KDIGO nie używają konkretnych poziomów tych metabolitów jako formalnych kryteriów diagnostycznych czy decyzyjnych w ramach głównych zaleceń. Ocena „następstw nieprawidłowego metabolizmu białek” wg KDIGO opiera się na obrazie klinicznym (np. objawy mocznicowe, stan odżywienia) niż na przekroczeniu określonego progu stężenia konkretnych wskaźników. W związku z powyższym wydaje się, że wpływ usunięcia powyższego parametru może mieć najmniejszy wpływ na wzrost populacji docelowej i tym samym nie brano pod uwagę tego parametru w aktualizacji kosztów związaną ze zmianą kryteriów kwalifikacji. Kolejnym parametrem, którego usunięcie nie powinno mieć wpływu na wzrost populacji docelowej jest „deklaracja przestrzegania wymaganej diety pod indywidualnym nadzorem dietetyka”. W projekcie programu lekowego w kryteriach wyłączenia pozostawiono zapisy odnoszące się do „braku współpracy pacjenta w zakresie przestrzegania bardzo ubogobiałkowej diety (...)”, które regulują tożsamą kwestię. Podobna sytuacja występuje w przypadku usunięcia kryterium odnoszącego się do zaburzeń metabolicznych („brak udokumentowanych zaburzeń metabolizmu aminokwasów”). Ze względu na pozostawienie w kryteriach wyłączenia zapisu: „nieobecność innych istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazania do terapii, stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) i aktualną wiedzę medyczną” usunięcie zapisów dotyczących zaburzeń metabolicznych z kryteriów włączenia nie wpłynie na populację objętą programem.

Modyfikacje kryteriów kwalifikacji i wyłączenia ze względu na charakter redakcyjny i porządkowy zmian nie wpłyną w znacznym stopniu na wzrost populacji docelowej.

Parametrem, który może mieć największe znaczenie na wzrost populacji docelowej, jest usunięcie kryterium odnoszącego się do stanu odżywienia i budowy ciała („BMI 18-30 kg/m^2 ”). Należy podkreślić, że w projekcie programu lekowego pozostawiono kryteria odnoszące się do stanu odżywienia pacjenta „brak cech niedożywienia – uzyskana ocena stopnia odżywienia według skali SGA = A lub B (ang. Subjective Global Assessment)”. Dolna granica BMI (18 kg/m^2) ma na celu wykluczenie pacjentów z niedowagą, która często jest powiązana z niedożywieniem. Jest to cel zbieżny z oceną SGA, która również ma na celu identyfikację i wykluczenie pacjentów niedożywionych (SGA B oznacza łagodne/umiarkowane niedożywienie, a SGA C – ciężkie niedożywienie, które wyklucza z programu). W związku z tym usunięcie dolnego parametru BMI, nie powinno przełożyć się na wzrost populacji docelowej. **Natomiast usunięcie górnego limitu będzie miało kluczowe przełożenie na wzrost populacji docelowej.**

Podsumowując, w celu oszacowania potencjalnego wzrostu liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia ketoanalogami w ramach projektu programu lekowego B.113, uwzględniono jedynie zniesienie górnego limitu dla BMI (tj. 30 kg/m^2). W celu oszacowania populacji z BMI powyżej 30 kg/m^2 wykorzystano odsetki osób w wieku powyżej 15 lat według indeksu masy ciała (BMI) opublikowane na stronie GUS (<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/odsetek-osob-w-wieku-powyzej-15-lat-wedlug-indeksu-masy-ciata-bmi,23,1.html>). Zgodnie danymi GUS za 2019 rok, odsetek pacjentów z BMI powyżej 30 w populacji ogólnej wynosi 18,5%. W tabeli poniżej przedstawiono wzrost populacji wynikający ze zniesienia górnego limitu dla BMI.

Tabela 11. Liczba pacjentów kwalifikująca się do projektu programu lekowego B.113. w latach 2025 – 2027

Pacjenci	2025	2026	2027
Prognoza AOTMiT dla liczby pacjentów w ramach aktualnego PL B.113	312	441	594
Wzrost liczby pacjentów w ramach projektu PL B.113 związany z zniesieniem górnego limitu dla BMI	369	523	704

Prognoza liczby pacjentów w ramach aktualnego PL B.113 według AOTMiT, posłużyła jako populacja w scenariuszu istniejącym, natomiast liczba pacjentów w ramach projektu PL B.113 związana ze zniesieniem górnego limitu dla BMI będzie stanowiła populację w scenariuszu nowym.

Koszty

Na podstawie danych NFZ ustalono średni koszt na pacjenta związany z realizacją następujących świadczeń: „Ketoanalogi aminokwasów”, „diagnostyka w programie” i „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym”.

Tabela 12. Średnie koszty na pacjenta w PL B.113. w 2023 – 2024

Kategoria kosztowa	Średni roczny koszt leczenia w 2023 [PLN]	Średni roczny koszt leczenia w 2024 [PLN]
ketoanalogi aminokwasów	4 931	4 403
diagnostyka w programie	848	729
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym	1 233	1 107
łącznie	7 012	6 239

Na potrzeby obliczeń konsekwencji finansowych związanych ze zmianami w kryteriach kwalifikacji przyjęto średnie koszty za pacjenta za rok 2024. Szacując koszty w scenariuszu istniejącym i nowym uwzględniono koszty stosowania ketoanalogów aminokwasów, diagnostyki w programie lekowym oraz przyjęcia pacjentów w trybie ambulatoryjnym na potrzeby wykonania badań diagnostycznych i wydawania leku.

Z uwagi na przyjęty Plan Taryfikacji na 2025 rok¹, obejmujący ryczałty diagnostyczne do nieonkologicznych programów lekowych, **w niniejszym opracowaniu odstąpiono od oceny wpływu dodania/usunięcia badań diagnostycznych** związanych z realizacją programu lekowego B.113.

6.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wpływ na wydatki płatnika publicznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet. Perspektywa NFZ

	Wynik z perspektywy NFZ [PLN]		
	1 rok	2 rok	3 rok
scenariusz istniejący	1 944 896	2 753 424	3 708 560
scenariusz nowy	2 304 702	3 262 807	4 394 643
Wydatki inkrementalne	359 806	509 383	686 084

Szacunkowe koszty inkrementalne związane ze zmianami w kryteriach kwalifikacji opisanymi w projekcie programu lekowego B.113 (zniesienie górnego limitu dla BMI) wyniosą 360 tys. PLN, 510 tys. PLN i 690 tys. PLN odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku od wprowadzenia zmian.

¹ Źródło: <https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/taryfikacja/plany/Plan%20Taryfikacji%20na%20rok%202025.pdf> (dostęp 28.03.2025)

7. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Feiten 2005	Feiten S.F., Draibe S.A., Watanabe R., et al. Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients. Eur J Clin Nutr. 2005 Jan;59(1):129-36. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602050. PMID: 15354199.
Mircescu 2007	Mircescu G, Gârneață L, Stancu SH, Căpușă C. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. J Ren Nutr. 2007 May;17(3):179-88. doi: 10.1053/j.jrn.2006.12.012. PMID: 17462550.
Bellizi 2022	Bellizzi V., Signoriello S., Minutolo R., et al; ERIKA Study Group Investigators of the Italian Society of Nephrology-Conservative Therapy of CKD Work Group. No additional benefit of prescribing a very low-protein diet in patients with advanced chronic kidney disease under regular nephrology care: a pragmatic, randomized, controlled trial. Am J Clin Nutr. 2022 May 1;115(5):1404-1417. doi: 10.1093/ajcn/nqab417. PMID: 34967847.
Yen 2022	Yen C.L., Fan P.C., Chen J.J., et al. Ketoanalogues Supplemental Low Protein Diet Safely Decreases Short-Term Risk of Dialysis among CKD Stage 4 Patients. Nutrients. 2022 Sep 28;14(19):4020. doi: 10.3390/nu14194020. PMID: 36235673; PMCID: PMC9571353.
Kosmadakis 2024	Kosmadakis G., Necoara A., Fuentes F., et al. Beneficial Effects of Ketoanalogues on the Evolution of Renal Function and Bone Mineral Disorders in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease: A Pilot Study. Ann Nutr Metab. 2024;80(6):315-322. doi: 10.1159/000540472. Epub 2024 Jul 21. PMID: 39033751.
Chen 2024	Chen C.H., Tsai P.H., Tsai W.C., et al. Efficacy and safety of ketoanalogue supplementation combined with protein-restricted diets in advanced chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. J Nephrol. 2024 Nov;37(8):2113-2125. doi: 10.1007/s40620-024-02065-9. Epub 2024 Sep 28. PMID: 39340710.

Rekomendacje kliniczne

AAPA 2024	Ness B., Mosman A. Updated guidelines for chronic kidney disease. Journal of the American Academy of Pas 2024. DOI:10.1097/01.JAA.0000000000000088
KDIGO 2024	Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. VOLUME 105, ISSUE 4S, APRIL 2024
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: assessment and management, NICE guideline, 2021
PTNefro 2024	Wytyczne konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii, konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej oraz prezesa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej choroby nerek w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej z dnia 19 lipca 2024

Pozostałe publikacje

ChPL Ketosteril	Charakterystyka Produktu Leczniczego
-----------------	--------------------------------------

8. Załączniki

8.1. Aktualnie obowiązujący program lekowy B.113. LECZENIE PACJENTÓW Z CHOROBAМИ NEREK (ICD-10: N18)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W ramach programu lekowego udostępnia się terapie: 1) <i>ketoanalogami aminokwasów</i>, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. 1. Kryteria kwalifikacji 1) przewlekła choroba nerek z następstwami nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek w stadium 4 lub 5 wg klasyfikacji KDIGO; 2) przeciwwskazania lub brak wskazań do leczenia nerkozastępczego; 3) brak cech niedożywienia – ocena stopnia odżywienia według skali SGA = A lub B (ang. <i>Subjective Global Assessment</i>); albo stężenie albuminy co najmniej 3,5 g/dl oraz limfocytemia > 1 500/mm³; 4) BMI 18-30 kg²/m²; 5) redukcja eGFR < 2 ml/min w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed kwalifikacją; 6) proteinuria w zakresie < 2,0 g/g kreatyniny/dobę; 7) przestrzeganie ubogobiałkowej diety przez ≥ 3 miesiące przed rozpoczęciem terapii – spożycie białka nie wyższe niż 0,8 g/kg m.c./dobę – udokumentowane za pomocą PNA/wydalania mocznika lub BUN; 8) deklaracja przestrzegania wymaganej diety pod indywidualnym nadzorem dietetyka; 9) brak udokumentowanych zaburzeń metabolizmu aminokwasów; 10) wykluczenie ciężkiego, opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego;	1. Dawkowanie Zalecana dawka leku Ketosteril wynosi 4 do 8 tabletek trzy razy na dobę w czasie posiłków. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania i zwiększania dawki leku prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. Ponadto od momentu włączenia do programu lekowego chory powinien stosować dietę, w której spożycie białka wynosi 0,4 g/kg m.c./dobę, przy czym dopuszczalne są odchylenia od tej wartości, jednak nie większe niż do poziomu 0,8 g/kg m.c./dobę.	1. Badania przy kwalifikacji do programu 1) oznaczenie dziennego spożycia białka (PNA/wydalanie mocznika/BUN); 2) oznaczenie eGFR z zastosowaniem wzoru MDRD lub CKD-EPI dla kreatyniny, cystatyny lub obu; 3) ocena stopnia odżywienia według skali SGA; 4) badanie krwi z oceną stężenia: białka C-reaktywnego, albuminy, wapnia, potasu, fosforanów, kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, wodorowęglanów i glukozy oraz ocena aktywności fosfatazy zasadowej oraz liczby limfocytów/mm³; 5) badanie ogólne moczu; 6) ocena stężenia białka w porannej porcji moczu; 7) ocena dobowego wydalania białka (w g/g kreatyniny lub g/24h); 8) ocena dobowego wydalania fosforu (g/24h); 9) ocena BMI. 2. Monitorowanie leczenia 1) badania wykonywane co 30 dni: 1) ocena stopnia odżywienia według skali SGA; 2) badanie krwi z oceną stężenia: albuminy, wapnia, potasu, fosforanów, limfocytów, mocznika, kwasu moczowego i glukozy; 2) badania wykonywane co 90 dni: 1) oznaczenie dziennego spożycia białka (PNA/wydalanie mocznika/BUN), 2) stężenie kreatyniny i wodorowęglanów w surowicy, 3) ocena aktywności fosfatazy zasadowej, 4) oznaczenie GFR z zastosowaniem wzoru MDRD,

11) wykluczenie hiperkalcemii; 12) wykluczenie istotnych chorób towarzyszących (źle kontrolowana cukrzyca – HbA1c.>7,5%, aktywna choroba wątroby, zespół złego wchłaniania, choroby zapalne jelit); 13) wiek 18 lat i powyżej; 14) nieobecność innych istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazania do terapii, stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) i aktualną wiedzę medyczną. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, z wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu określenia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 3. Kryteria wyłączenia z programu Leczenie w ramach programu zostaje zakończone w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów: 1) kwalifikacja lub rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego; 2) wystąpienie nietolerancji leczenia bądź objawów nadwrażliwości na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) poprawa w zakresie stadium zaawansowania choroby do stadium 2 lub 1 wg klasyfikacji KDIGO; 4) brak współpracy pacjenta w zakresie przestrzegania bardzo ubogobiałkowej diety, w której docelowe spożycie białka wynosi 0,4 g/kg m.c./dobę, przy czym dopuszczalne są odchylenia od tej wartości, jednak nie większe niż do poziomu 0,8 g/kg m.c./dobę; 5) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych, ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów;		5) ocena BMI, 6) badanie wydalania w moczu białka i fosforu (dopuszczalne B/Cr i P/Cr); 3) konsultacje wykonywane co 30 dni: 1) konsultacja nefrologiczna, 2) w ramach indywidualnego nadzoru nad dietą pacjenta konsultacja z dietetykiem odnośnie właściwego stosowania przez pacjenta wymaganej diety; Po każdym roku leczenia <i>ketoanalogami aminokwasów</i> należy dokonać oceny skuteczności leczenia w oparciu o niżej wymienione wskaźniki efektywności. <u>Wskaźniki efektywności:</u> 1) hamowanie progresji choroby na podstawie spadku eGFR; 2) w badaniach krwi stabilne poziomy stężenie albuminy, potasu, fosforanów, mocznika; 3) brak zaburzeń: hiperkaliemia, hiperfosfatemia, kwasica metaboliczna. 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności terapii zawartych w punkcie 2.; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	--	---

6) występowanie cech niedożywienia – ocena stopnia odżywienia według skali SGA = C (ang. <i>Subjective Global Assessment</i>) bądź anoreksji.		
--	--	--

8.2. Projekt proponowanego programu lekowego B.113. LECZENIE PACJENTÓW Z CHOROBAМИ NEREK (ICD-10: N18)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W ramach programu lekowego udostępnia się terapie: 1) <i>ketoanalogami aminokwasów</i>, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami. 1. Kryteria kwalifikacji - przewlekła choroba nerek w stadium 4 lub 5 wg klasyfikacji KDIGO; - brak rozpoczętego leczenia nerkozastępczego, przeciwwskazania lub brak wskazań do leczenia nerkozastępczego; - brak cech niedożywienia – uzyskana ocena stopnia odżywienia według skali SGA = A lub B (ang. <i>Subjective Global Assessment</i>); - spożycie białka nie wyższe niż 0,8 g/kg m.c./dobę – udokumentowane za pomocą wywiadu dietetycznego; - wykluczenie hiperkalcemii; - wykluczenie istotnych chorób towarzyszących (źle kontrolowana cukrzyca – HbA1c.>7,5%, aktywna choroba wątroby, zespół złego wchłaniania, choroby zapalne jelit); - wiek 18 lat i powyżej; - nieobecność innych istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazania do terapii, stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) i aktualną wiedzę medyczną. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również	1. Dawkowanie Zalecana dawka leku Ketosteril wynosi 4 do 8 tabletek trzy razy na dobę w czasie posiłków. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania i zwiększania dawki leku prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego leku Ketosteril. Od momentu włączenia do programu lekowego chory powinien stosować dietę, w której spożycie białka wynosi od 0,4 g/kg m.c./dobę do 0,8 g/kg m.c./dobę.	1. Badania przy kwalifikacji do programu - oznaczenie poziomu kreatyniny i eGFR; - ocena stopnia odżywienia według skali SGA; - ocena dobowego spożycia białka w wywiadzie dietetycznym; - oznaczenie stężenia elektrolitów w surowicy; - oznaczenie poziomu mocznika i kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c). 2. Monitorowanie leczenia Co miesiąc, przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące: - ocena dobowego spożycia białka w wywiadzie dietetycznym; - oznaczenie poziomu kreatyniny i eGFR. Po każdym roku leczenia <i>ketoanalogami aminokwasów</i> należy dokonać oceny skuteczności leczenia w oparciu o niżej wymienione wskaźniki efektywności. <u>Wskaźniki efektywności:</u> - hamowanie progresji choroby na podstawie eGFR i poziomu kreatyniny; - ocena stopnia odżywienia według skali SGA; - stężenie elektrolitów w surowicy; - poziom mocznika i kwasu moczowego w surowicy. 3. Monitorowanie programu - gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; - uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną

pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, z wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu określenia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 3. Kryteria wyłączenia z programu Leczenie w ramach programu zostaje zakończone w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów: 1) rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego; 2) wystąpienie nietolerancji leczenia bądź objawów nadwrażliwości na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) poprawa w zakresie stadium zaawansowania choroby do stadium 2 lub 1 wg klasyfikacji KDIGO; 4) brak współpracy pacjenta w zakresie przestrzegania bardzo ubogobiałkowej diety, w której docelowe spożycie białka wynosi 0,4 g/kg m.c./dobę, przy czym dopuszczalne są odchylenia od tej wartości do poziomu 0,8 g/kg m.c./dobę; 5) nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, dotyczących okresowych badań kontrolnych; 6) występowanie cech niedożywienia – ocena stopnia odżywienia według skali SGA = C (ang. <i>Subjective Global Assessment</i>) bądź anoreksji.		z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności terapii zawartych w punkcie 2.; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	--	---