



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2024004443

Datum 25 maart 2024
Betreft Advies keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55
Contactpersoon
K. Watson
warcg@zinl.nl

Onze referentie
2024004443

Geachte mevrouw Dijkstra,

In uw brief van 25 september 2023 [CIBG-23-06082] verzocht u Zorginstituut Nederland om in het kader van een verzoek voor plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering een inhoudelijke beoordeling uit te voeren over de vraag of keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het vergoede pakket en om, indien dat niet het geval is, voor de indicatie waarvoor vergoeding is aangevraagd de therapeutische waarde te beoordelen en daarbij tevens te beoordelen of het farmaco-economisch onderzoek voldoet aan de daarvoor opgestelde richtlijnen. Het Zorginstituut heeft deze beoordelingen afgerond. U ontvangt hierbij het daarop gebaseerd advies.

Achtergrond

Chronische nierschade (CNS) is onomkeerbaar. Het wordt ingedeeld in 5 stadia, die berusten op de nierfunctie en de hoeveelheid eiwit in de urine. De nierfunctie wordt bepaald aan de hand van de geschatte hoeveelheid bloed in milliliters die per minuut door de nieren wordt gefilterd: eGFR. Bij een eGFR <15 ml/min/1,73m² is sprake van CNS stadium 5: (eindstadium) nierfalen. Nierdialyse of -transplantatie is dan noodzakelijk om te kunnen overleven. Mensen met CNS stadium 5 hebben een sterk verhoogd overlijdensrisico. Zij staan onder controle en worden behandeld door een internist-nefroloog conform de richtlijn '*Chronische nierschade*' (2018) van de Federatie Medisch Specialisten (FMS). Bij zwangere vrouwen met CNS is de FMS-richtlijn '*Kinderwens en zwangerschap bij nierschade*' (2021) leidend.

Ketosteril® is de merknaam van een mengsel van keto/hydroxy-analogen van essentiële aminozuren (hierna: keto/hydroxy-analogen). De beroepsgroep ziet voor dit middel een plaats bij patiënten met een zeer ernstig gestoorde nierfunctie (CNS stadium 5 met eGFR < 5-10 ml/min/1,73m²) die nog niet gedialyseerd (kunnen) worden. Het is volgens hen ook inzetbaar bij zwangere vrouwen met CNS stadium 3b - 5 (eGFR < 30 ml/min/1,73m²), die een eiwitbeperkt dieet (d.w.z. maximaal 0,8g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag) volgen.

Geregistreerde indicatie

Ketosteril® is geregistreerd voor de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met een

chronische nieraandoening, in combinatie met een beperkte eiwitname via voeding van ≤ 40 g/dag. Dit geldt voor patiënten met eGFR van ≤ 25 ml/min/1,73m².

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Claim van de registratiehouder

Ketosteril® in combinatie met een strikt eiwitbeperkt dieet [*very low protein diet (VLPD)*] van 0,28 – 0,43 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag bij patiënten met CNS stadium 4 of 5 (eGFR ≤ 25 ml/min/1,73m²) heeft een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling (i.e. enkel eiwitname via voeding van 0,8 g eiwit/kg ideaal lichaamsgewicht per dag).

Datum
25 maart 2024

Onze referentie
2024004443

Toets onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS) te kunnen vaststellen, is beoordeeld of Ketosteril® onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er is in het GVS geen geneesmiddel opgenomen voor bovengenoemde indicatie. Ketosteril® is niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen in het GVS en kan niet op bijlage 1A geplaatst worden. Daarom is onderzocht of het in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B.

Stand van wetenschap en praktijk (therapeutische waarde)

In vijf gerandomiseerde, open-label studies met in totaal 553 niet-dialyserende deelnemers met CNS stadium 4 of 5 en een follow-up duur van 3 - 36 maanden werden de effecten van de combinatie van keto/hydroxy-analogen & een strikt eiwitbeperkt dieet (*VLPD*) van 0,3g/kg/dag vergeleken met de effecten van een eiwitbeperkt dieet van 0,60 – 0,65 g/kg/dag [*low protein diet (LPD)*].

In drie studies waren patiënten verplicht al voorafgaand aan randomisatie drie maanden een eiwitbeperkt dieet (*LPD*; 0,60 g/kg/dag) te volgen. In de andere twee studies was het niet verplicht om voorafgaand aan randomisatie een eiwitbeperkt dieet (*LPD*) te volgen.

Bij patiënten, die voorafgaand aan randomisatie compliant waren op een eiwitbeperkt dieet (*LPD*), resulteerde behandeling met de combinatie van keto/hydroxy-analogen & het strikt eiwitbeperkt dieet (*VLPD*) in een klinisch relevante verlaging van de kans op CNS stadium 5 vergeleken met patiënten die het eiwitbeperkt dieet (*LPD*) (ver)volgden. Bij patiënten, die voorafgaand aan randomisatie niet compliant hoefden te zijn op een eiwitbeperkt dieet (*LPD*), resulteerde behandeling met de combinatie van keto/hydroxy-analogen + het strikt eiwitbeperkt dieet niet in een klinisch relevante verlaging van de kans op CNS stadium 5 vergeleken met patiënten die het eiwitbeperkt dieet (*LPD*) volgden.

Keto/hydroxy-analogen zijn het meest effectief bij mensen, die al voorafgaand aan behandeling met keto/hydroxy-analogen in staat (en vooral gemotiveerd) zijn om een eiwitbeperkt dieet vol te houden. Het Zorginstituut stelt vast dat toevoeging van keto/hydroxy-analogen alleen dan therapeutisch toegevoegde waarde heeft. De beroepsgroep verwacht dat zwangere vrouwen met CNS stadium 3b - 5 sterk gemotiveerd zullen zijn om een strikt eiwitbeperkt dieet te volgen, omdat zo een langere zwangerschapsduur met een hoger geboortegewicht van een gezonder kind te bereiken is. Volgens de FMS-richtlijn 'Chronische nierschade' (2018) is voor begeleiding bij een (strikt) eiwitbeperkt dieet en het voorkómen van een slechte voedingstoestand, dieetbehandeling door een diëtist aangewezen.

Keto/hydroxy-analogen in combinatie met een strikt eiwitbeperkt dieet (*VLPD*) lijken geen klinisch relevant effect te hebben op het risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten en de kans op staken van de behandeling niet te verhogen. Alles overziend is Ketosteril® bij de door het Zorginstituut onderzochte patiëntengroepen veilig toe te passen in combinatie met een strikt eiwitbeperkt dieet (*VLPD*).

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
25 maart 2024

Onze referentie
2024004443

Ketosteril®, ter preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme, voldoet in combinatie met een strikt eiwitbeperkt dieet (*VLPD*; 0,30 g/kg/dag), aan de stand van wetenschap en praktijk bij volwassenen met een chronische nieraandoening ($GFR \leq 25$ ml/min/1,73 m²) die al met succes een eiwitbeperkt dieet (*LPD*) van 0,60 g/kg/dag gevolgd hebben.

Budgetimpactanalyse

Rekening houdend met aannames omtrent patiëntenaantallen, plaatsbepaling, marktpenetratie en aantal in te nemen tabletten zal opname op lijst 1B van het GVS van keto/hydroxy-analogen bij CNS stadium 4 en 5 gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €2,1 miljoen in jaar 3 na pakkettoelating. De totale kosten per patiënt per jaar bedragen €3.832,50. Er zullen dan naar verwachting 553 patiënten daar gebruik van maken. Het Zorginstituut benadrukt ervan uit te gaan dat keto/hydroxy-analogen voor een beperktere groep patiënten ingezet zal worden [d.w.z. patiënten met een $eGFR < 5-10$ ml/min/1,73m² en zwangere vrouwen met (ver)gevoerde CNS] dan waar het voor geregistreerd is.

Farmaco-economische analyse

Op grond van de geschatte budgetimpact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

Advies

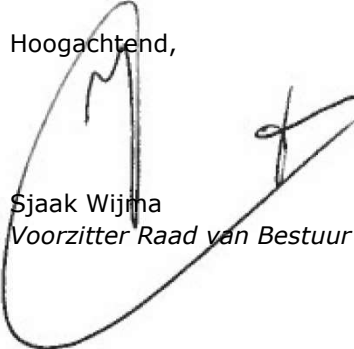
Het Zorginstituut adviseert u op grond van bovenstaande overwegingen Ketosteril® op te nemen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering met de onderstaande vergoedingsvoorwaarden

Voorwaarden Ketosteril®

Uitsluitend op voorschrift van een internist-nefroloog en onder begeleiding van een diëtist een strikt eiwitbeperkt dieet (maximaal 0,30 g eiwit/kg/dag) voor een verzekerde:

- a) met een zeer ernstig gestoorde nierfunctie (CNS stadium 5 met $eGFR < 5-10$ ml/min/1,73m²) die nog niet gedialyseerd wordt of kan worden, of
- b) die zwanger is en een ernstig gestoorde nierfunctie heeft (CNS stadium 4 - 5 met $eGFR < 25$ ml/min/1,73m²);).

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 2 februari 2024
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2023000485
Volgnummer	2023040177
	KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	mw. F. van Heesch
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®)—5
- 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—7

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—10
- 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming—10
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—10

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

- 4.1 Conclusie—11
- 4.2 Bijlage 2 voorwaarde—11

5 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 25 september 2023 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®).

1.1 Keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®)

Samenstelling

Een filmomhulde tablet bevat een combinatie van keto-analogen, hydroxy-analogen en essentiële aminozuren.^[1] Zie **tabel 1** voor de exacte samenstelling. Een verpakking bevat 100 of 300 tabletten.

Tabel 1: Samenstelling Ketosteril®^[1]

Samenstelling Ketosteril®	
<i>Keto-analogen</i>	
- D,L-Alfa-Ketoisoleucine, calciumzout	67 mg
- Alfa-Ketoleucine, calciumzout	101 mg
- Alfa-Ketofenylalanine, calciumzout	68 mg
- Alfa-Ketovaline, calciumzout	86 mg
<i>Hydroxy-analogen</i>	
- D,L-Alfa-Hydroxymethionine, calciumzout	59 mg
<i>Essentiële aminozuren</i>	
- L-lysine acetaat (overeenkomend met 75 mg L-lysine)	105 mg
- L-threonine	53 mg
- L-tryptofaan	23 mg
- L-histidine	38 mg
- L-tyrosine	30 mg

Geregistreerde indicatie

Voor de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met een chronische nieraandoening, in combinatie met een beperkte eiwitname via voeding van ≤ 40 g/dag. Dit geldt voor patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van ≤ 25 ml/min/1,73m².^[1]

Dosering

4 tot 8 tabletten drie keer per dag tijdens de maaltijd. De tabletten worden gegeven zolang de GFR lager is dan 25 ml/min en tegelijkertijd de dagelijkse eiwitname via voeding beperkt is tot 40 g/dag of minder.^[1]

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor patiënten die een *very low protein diet* (VLPD; 0,28 – 0,43 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag) volgen.

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld in de vergadering van 9 oktober 2023.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met een chronische nieraandoening en een GFR van ≤ 25 ml/min/1,73m².

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*
N.v.t.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*
N.v.t.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*
N.v.t.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*
N.v.t.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) zijn niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen in het GVS.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kunnen keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of keto/hydroxy-analogen in aanmerking komen voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Uit een meta-analyse met vijf gerandomiseerde klinische studies^[2-6] volgde dat het effect van keto/hydroxy-analogen in combinatie met een *very low protein diet* (VLPD; 0,30 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag) op de uitkomst 'eindstadium nierfalen' zeer onzeker is. Omdat het volgen van een strik eiwitbeperkt dieet aanpassingen in het dagelijks leven vereist, was het niet mogelijk om patiënten en behandelaren te blinderen. Dit geeft risico op bias. Daarnaast is de controlebehandeling in de RCTs strikter is dan de standaardbehandeling in Nederland (0,60-0,65 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag vs. 0,80 g eiwit/kg ideaal lichaamsgewicht/dag) en is er sprake van onnauwkeurigheid en inconsistentie. Het Zorginstituut is nagegaan of de inconsistentie tussen studies te verklaren is. In drie van de vijf studies gold een *run-in* periode van 3 maanden waarin patiënten een *low protein diet* (LPD; 0,60 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag) volgden.^[3, 4, 6] Pas als ze dieet-trouw waren, werden ze gerandomiseerd naar de behandelarm keto/hydroxy-analogen+VLPD of de behandelarm LPD. In de twee andere studies werd niet van tevoren bepaald of patiënten dieettrouw waren voordat ze werden gerandomiseerd naar de behandelarm keto/hydroxy-analogen+VLPD of de behandelarm LPD.^[2, 5]

In de subgroep patiënten, die reeds compliant waren op een LPD, resulteerde een behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD mogelijk in een klinisch relevante verlaging van de kans op eindstadium nierfalen ten opzichte van een LPD. In deze subgroep werd een reductie van de eiwitname van 0,29–0,60 g/kg/dag bewerkstelligd.^[3, 4, 6] In de twee studies waar voorafgaand aan randomisatie deze selectie niet werd uitgevoerd én een minder grote reductie van de eiwitname werd bewerkstelligd gedurende behandeling met keto/hydroxy-analogen (0,58–0,82 g/kg/dag), werden geen aanwijzingen gevonden dat een behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD resulteerde in een klinisch relevant effect op de kans op eindstadium nierfalen.^[2, 5] Of keto/hydroxy-analogen+VLPD daarnaast leiden tot een klinisch relevant effect op overleving is in beide subgroepen zeer onzeker. In twee retrospectieve cohortstudies is echter aangetoond dat een behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD de mortaliteit tijdens de daaropvolgende renale vervangingsperiode niet verhoogt.^[7, 8] Al met al suggereren de verschillen tussen beide subgroepen, met name gelet op de uitkomst 'eindstadium nierfalen', dat de mate van eiwitbeperking de therapeutische factor is. Daarnaast blijkt uit de subgroep analyses dat wanneer een VLPD niet strikt wordt gevolgd, het toevoegen van keto/hydroxy-analogen geen toegevoegde waarde heeft.

Keto/hydroxy-analogen+VLPD hebben in vergelijking met een LPD mogelijk geen klinisch relevant effect op het risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten.^[4, 6] Ook zijn er geen aanwijzingen dat een behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD de kans op staken van de behandeling verhoogt.^[3, 4] Dit suggereert dat keto/hydroxy-analogen in combinatie met een VLPD veilig toe te passen zijn.

Conclusie: Keto/hydroxy-analogen, ter preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme, voldoen, in combinatie met een VLPD (0,30 g/kg/dag), aan de stand van wetenschap en praktijk bij volwassenen met een chronische nieraandoening (GFR \leq 25 ml/min/1,73 m²) die reeds compliant zijn op een LPD (0,60 g/kg/dag). Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat Ketosteril® voor deze subgroep een meerwaarde heeft ten opzichte van eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag

Bij volwassenen waarvan vooraf niet duidelijk is of zij in staat zijn om een LPD (0,60 g/kg/dag) te volgen, voldoen keto/hydroxy-analogen in combinatie met een VLPD (0,30 g/kg/dag) niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Er is een FE-vrijstelling verleend dus er is geen beoordeling van de kosteneffectiviteit uitgevoerd.

3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Er zullen naar verwachting 574 patiënten gebruik gaan maken van keto/hydroxy-analogen in jaar 3. De totale kosten per patiënt per jaar bedragen €3.832,50. Opname op lijst 1B van het GVS van keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) bij CNS stadium 4 en 5 zal in jaar 3 gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €2,2 miljoen.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) kunnen op bijlage 1B worden geplaatst.

4 Conclusie plaatsing in GVS

4.1 Conclusie

Keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) kunnen op bijlage 1B worden geplaatst. In jaar 3 zal dit gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €2,1 miljoen.

4.2 Bijlage 2 voorwaarde

Uitsluitend voor een volwassenen verzekerde:

- a) met een zeer ernstig gestoorde nierfunctie (CNS stadium 5 met eGFR<5-10 ml/min/1,73m²) die nog niet gedialyseerd wordt of kan worden, of
- b) die nefrologisch patiënt is én zwanger met (ver)gevorderde CNS stadia (stadium G3b-G5ND), en
- c) gelijktijdig, op voorschrift van een nefroloog en onder begeleiding van een diëtist(e) een strikt eiwitbeperkt dieet (maximaal 0,30 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag) volgt.

5 Literatuur

1. EMA. SmPC keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) 2021.
2. Bellizzi V, Signoriello S, Minutolo R, et al. 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; 115: 1404-17.
3. Di Iorio BR, Minutolo R, De Nicola L, et al. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 2003; 64: 1822-8.
4. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, et al. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 2164-76.
5. Malvy D, Maingourd C, Pengloan J, et al. Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 481-6.
6. Mircescu G, Gârneață L, Stancu SH, et al. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2007; 17: 179-88.
7. Chauveau P, Couzi L, Vendrely B, et al. Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a keto acid-supplemented very-low-protein diet. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 969-74.
8. Bellizzi V, Chiodini P, Cupisti A, et al. Very low-protein diet plus ketoacids in chronic kidney disease and risk of death during end-stage renal disease: a historical cohort controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 71-7.



Farmacotherapeutisch rapport keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) in combinatie met een *very low protein diet* bij de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met chronische nieraandoening en een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van ≤ 25 ml/min/1,73m²

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 2 februari 2024
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2023000485
Volgnummer	2023019018 KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	mw. F. van Heesch mw. A. Witterland
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) in combinatie met een very low protein diet bij de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met chronische nieraandoening en | 2 februari 2024

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 16

2.3 Selectiecriteria 16

3 Resultaten 17

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 17

3.3 Gunstige effecten interventie 18

3.4 Ongunstige effecten 23

3.5 Ervaring 26

3.6 Toepasbaarheid 26

3.7 Gebruiksgemak 27

4 Eindbeoordeling 29

4.1 Bespreking relevante aspecten 29

4.2 Eindconclusie 31

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 33

5.1 Oud advies 33

5.2 Nieuw advies 33

Bijlage 1: Zoekstrategie 35

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 36

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 41

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 42

Bijlage 5: Baseline tabellen per subgroep 43

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 45

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 46

Literatuur 53

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) in combinatie met een very low protein diet bij de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met chronische nieraandoening en | 2 februari 2024

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CNS	Chronische nierschade
eGFR	Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid
EMA	European Medicines Agency
FAR	RMS Final Assessment report (decentralized procedure)
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
LPD	<i>Low protein diet</i> (0,6 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag)
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatief risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerd gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
VLPD	<i>Very low protein diet</i> (0,3 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) in combinatie met een very low protein diet bij de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met chronische nieraandoening en | 2 februari 2024

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) in combinatie met een *very low protein diet* (VLPD; 0,30 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag), bij de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met een chronische nieraandoening en een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van ≤ 25 ml/min/1,73 m². Keto/hydroxy-analogen toegevoegd aan een VLPD zijn daarbij vergeleken met eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Uit een meta-analyse met vijf gerandomiseerde klinische studies volgde dat het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD op eindstadium nierfalen zeer onzeker is. Omdat het volgen van een strikt eiwitbeperkt dieet aanpassingen in het dagelijks leven vereist, was het niet mogelijk om patiënten en behandelaren te blinderen. Dit geeft risico op bias. Ook is er sprake van indirectheid omdat de LPD-controlebehandelingen in de gerandomiseerde studies strikter zijn dan de standaardbehandeling in Nederland (0,6 vs. 0,8 g/kg (ideaal) lichaamsgewicht/dag) en niet te voorspellen is of een patiënt die gemotiveerd is een VLPD te volgen daar ook toe in staat blijkt. Daarnaast is er sprake van onnauwkeurigheid en inconsistentie. Het Zorginstituut is nagegaan of de inconsistentie tussen studies te verklaren is. In drie van de vijf studies dienden patiënten drie maanden voorafgaand aan randomisatie succesvol een *low protein diet* (LPD; 0,60 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag) te volgen. In de andere twee studie werden patiënten geïncludeerd, ongeacht of ze eerder al dan niet succesvol een LPD volgden.

In de subgroep patiënten, die reeds compliant waren op een LPD, resulteerde een behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD mogelijk in een klinisch relevante verlaging van de kans op eindstadium nierfalen ten opzichte van LPD. In deze subgroep werd een reductie van de eiwitinname van 0,29–0,60 g/kg/dag bewerkstelligd. In de twee studies waar voorafgaand aan randomisatie deze selectie niet werd uitgevoerd én een minder grote reductie van de eiwitinname werd bewerkstelligd gedurende behandeling met keto/hydroxy-analogen (0,58–0,82 g/kg/dag), werden geen aanwijzingen gevonden dat een behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD resulteerde in een klinisch relevant effect op de kans op eindstadium nierfalen. Of keto/hydroxy-analogen toegevoegd aan een VLPD leiden tot een klinisch relevant effect op overleving is in beide subgroepen zeer onzeker. In twee retrospectieve cohortstudies is echter aangetoond dat een behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD de mortaliteit tijdens de daaropvolgende renale vervangingsperiode niet verhoogt. Al met al suggereren de verschillen tussen beide subgroepen, met name gelet op de uitkomst 'eindstadium nierfalen', dat de mate van eiwitbeperking de therapeutische factor is. Daarnaast blijkt uit de subgroepanalyses dat wanneer een VLPD niet strikt wordt gevolgd, het toevoegen van keto/hydroxy-analogen geen toegevoegde waarde heeft.

De beroepsgroep ziet een plaats voor keto/hydroxy-analogen bij patiënten met een zeer ernstig gestoorde nierfunctie (CNS stadium 5 met eGFR < 5–10 ml/min/1,73m²) die nog niet gedialyseerd (kunnen) worden en bij zwangere nefrologische patiënten met (ver)gevoerde CNS stadia (stadium G3b–G5ND). Naar verwachting zijn deze patiëntgroepen sterk gemotiveerd om een streng eiwitbeperkt dieet te volgen.

Keto/hydroxy-analogen+VLPD heeft mogelijk geen klinisch relevant effect op het risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten. Ook zijn er geen aanwijzingen dat een behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD de kans op staken van de behandeling verhoogt. Dit suggereert dat keto/hydroxy-analogen in combinatie met een VLPD veilig toe te passen zijn.

Keto/hydroxy-analogen, ter preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme, voldoen, in combinatie met een VLPD, aan de stand van wetenschap en praktijk bij volwassenen met een chronische nieraandoening en een GFR<25 ml/min/1,73 m² die reeds compliant zijn op een LPD. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel voor deze subgroep een meerwaarde heeft ten opzichte van eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag.

Bij volwassenen waarvan vooraf niet duidelijk is of zij in staat zijn om een LPD te volgen, voldoen keto/hydroxy-analogen in combinatie met een VLPD *niet* aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 9 oktober 2023.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van keto/hydroxy-analogen bij preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met een chronische nieraandoening, in combinatie met een beperkte eiwitinname via voeding van ≤ 40 g/dag. Dit geldt voor patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van ≤ 25 ml/min/1,73 m² t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) filmomhulde tabletten																					
<i>Geregistreerde indicatie:</i> Voor de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met een chronische nieraandoening, in combinatie met een beperkte eiwitinname via voeding van ≤ 40 g/dag. Dit geldt voor patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van ≤ 25 ml/min/1,73m ² . ^[2]																					
<i>Claim van de registratiehouder:</i> Ketosteril® in combinatie met een <i>very low protein diet</i> (VLPD: 0,28 – 0,43 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag) bij patiënten met chronische nierschade (CNS) stadium 4 en 5 (GFR ≤ 25 ml/min/1,73m ²) heeft een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling (i.e. enkel eiwitinname via voeding van 0,8 g eiwit/kg ideaal lichaamsgewicht per dag).																					
<i>Doseringsadvies:</i> 4 tot 8 tabletten drie keer per dag tijdens de maaltijd. De tabletten worden gegeven zolang de GFR lager is dan 25 ml/min en tegelijkertijd de dagelijkse eiwitinname via voeding beperkt is tot 40 g/dag of minder. ^[2]																					
<i>Samenstelling:</i> Een filmomhulde tablet bevat ^[2] :																					
<ul style="list-style-type: none"> • Keto-analogen: <ul style="list-style-type: none"> - D,L-Alfa-Ketoisoleucine, calciumzout - Alfa-Ketoleucine, calciumzout - Alfa-Ketofenylalanine, calciumzout - Alfa-Ketovaline, calciumzout • Hydroxy-analogen: <ul style="list-style-type: none"> - D,L-Alfa-Hydroxymethionine, calciumzout • Essentiële aminozuren: <ul style="list-style-type: none"> - L-lysine acetaat (overeenkomend met 75 mg L-lysine) - L-threonine - L-tryptofaan - L-histidine - L-tyrosine 	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 50%;"></td><td style="text-align: right;">67 mg</td></tr> <tr><td style="width: 50%;"></td><td style="text-align: right;">101 mg</td></tr> <tr><td style="width: 50%;"></td><td style="text-align: right;">68 mg</td></tr> <tr><td style="width: 50%;"></td><td style="text-align: right;">86 mg</td></tr> <tr><td style="width: 50%;"></td><td style="text-align: right;">59 mg</td></tr> <tr><td style="width: 50%;"></td><td style="text-align: right;">105 mg</td></tr> <tr><td style="width: 50%;"></td><td style="text-align: right;">53 mg</td></tr> <tr><td style="width: 50%;"></td><td style="text-align: right;">23 mg</td></tr> <tr><td style="width: 50%;"></td><td style="text-align: right;">38 mg</td></tr> <tr><td style="width: 50%;"></td><td style="text-align: right;">30 mg</td></tr> </table>		67 mg		101 mg		68 mg		86 mg		59 mg		105 mg		53 mg		23 mg		38 mg		30 mg
	67 mg																				
	101 mg																				
	68 mg																				
	86 mg																				
	59 mg																				
	105 mg																				
	53 mg																				
	23 mg																				
	38 mg																				
	30 mg																				
<i>Werkingsmechanisme:</i> Na absorptie worden de keto- en hydroxyanalogen getransamineerd naar de overeenkomstige essentiële aminozuren door stikstof te nemen van niet-essentiële aminozuren, waardoor de vorming van ureum wordt verminderd door hergebruik van de aminogroep. Hierdoor wordt de accumulatie van uremische toxines gereduceerd. Keto- en hydroxyzuren veroorzaken geen hyperfiltratie van de resterende nefronen. Ketozuurhoudende supplementen hebben een positief effect op de nierhyperfosfatemie en de secundaire hyperparathyroïdie. Bovendien kan renale osteodystrofie worden verbeterd. Het gebruik van keto/hydroxy-analogen in combinatie met een zeer laag eiwitdieet maakt het mogelijk om de stikstofopname te verminderen en tegelijkertijd de schadelijke gevolgen van onvoldoende eiwitopname via de voeding en ondervoeding te voorkomen. ^[2]																					

Bijzonderheden:

De eerste registratie van Ketosteril® dateert van 1982. Het betreft Ketosteril® filmomhulde tabletten van Fresenius Kabi Deutschland GmbH welke is toegelaten in meer de 50 landen wereldwijd. Dit was een volledige registratie volgens de toen geldende criteria. Ketosteril® werd in 2021 in Nederland geregistreerd met een generiek statuut via een gedecentraliseerde procedure. Een generiek dossier vereist geen specifieke klinische studies maar een uitgebreid literatuuronderzoek. Alle beschikbare data voor het originele product gelden in dat geval ook voor deze aanvraag.

Alfa Kappa® is een bijna identiek product dat op de markt is in Italië. Het verschilt alleen van Ketosteril® omdat het geen L-tryptofaan bevat. Alfa Kappa® was in Italië op de markt door Fresenius Kabi, maar is daar inmiddels uitgefaseerd en gesubstitueerd door Ketosteril®. Vanwege de vergelijkbare samenstelling is de klinische data van Alfa Kappa® gebruikt als ondersteunend bewijs in de gedecentraliseerde procedure.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Een belangrijke functie van de nier is de uitscheiding van endogene afvalstoffen (bijvoorbeeld creatinine en ureum) en exogene afvalstoffen (bijvoorbeeld geneesmiddelen). De nierfunctie wordt uitgedrukt in eGFR (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid). De eGFR geeft aan met welke snelheid de nieren het bloed filtreren op afvalstoffen, en is gemiddeld ongeveer 80 ml/min/1,73m² op 40-jarige leeftijd. De nierfunctie neemt vanaf deze leeftijd geleidelijk af met ongeveer 0,4 ml/min/1,73m² per jaar.^[3]

Een verminderd vermogen om afvalstoffen via de nieren te klaren kan veroorzaakt worden door een nierziekte (primair of secundair aan een systemische aandoening). Het kan ook het gevolg zijn van vasculaire veranderingen die samenhangen met diabetes mellitus, hypertensie of veroudering.^[3]

Er is sprake van chronische nierschade (CNS) bij een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van <60 ml/min/1,73m² gedurende ≥3 maanden en/of één of meer markers van nierschade. Markers van nierschade zijn:

- Verhoogde albuminurie (albumine/creatinine ratio (ACR) ≥3 mg/mmol; albumine excretie snelheid (AER) ≥ 30 mg/24 uur);
- Urinesedimentsafwijkingen zoals dysmorphe erythrocyten en/of celcilinders;
- Elektrolyten- en andere afwijkingen (zoals zuur-base stoornissen) ten gevolge van tubulaire afwijkingen;
- Afwijkingen ontdekt bij nierbiopsie (histologie);
- Structurele afwijkingen ontdekt bij beeldvorming van de nieren.^[3, 4]

CNS is onomkeerbaar en kan uiteindelijk leiden tot eindstadium nierfalen.^[3, 4] Eindstadium nierfalen is gedefinieerd als de noodzaak tot starten van dialyse of niertransplantatie om te kunnen overleven en staat gelijk aan een eGFR van ongeveer <15 ml/min/1,73m². De exacte eGFR bij eindstadium nierfalen verschilt per individu.

1.2.2 Symptomen en ernst

CNS gaat gepaard met een verhoogd risico op overlijden, hart- en vaatziekten (HVZ), acute nierschade en eindstadium nierfalen.

Klachten die kunnen optreden bij (met name ernstige) CNS zijn onder andere jeuk,

jicht, gastro-intestinale klachten, hyperkaliëmie, renale osteodystrofie, verschijnselen van overvulling, verhoogde bloedingsneiging, vermoeidheid, verhoogde vatbaarheid voor infecties, pericarditis, polyneuropathie, slaapstoornissen en mentale verandering.^[3]

Bij CNS zijn er in het begin geen klachten. In urine en bloed is dan al wel te zien dat daarvan sprake is. Met behulp van stadiëring van CNS is het risico te bepalen op overlijden, HVZ en progressie van nierschade (*geen verhoogd risico* [groen]; *mild verhoogd* [geel]; *matig verhoogd* [oranje]; *sterk verhoogd* [rood]) (**figuur 1**). De stadiëring wordt bepaald op basis van de mate van albuminurie en de nierfunctie (eGFR). Albuminurie is te classificeren als normaal (A1), matig verhoogd (A2) of ernstig verhoogd (A3). De nierfunctie (eGFR in ml/min/1,73m²) loopt van G1 (normaal of hoog) tot G5 (nierfalen).^[3, 4] In **tabel 1** is per risicogroep (geen/mild/matig/sterk verhoogd) weergegeven met welke factor het risico op cardiovasculair overlijden en eindstadium nierfalen verhoogd is ten opzichte van personen zonder CNS.

Figuur 1: Stadiëring van CNS op basis van eGFR en albumine/creatinine ratio en daaraan gekoppelde risico^[4]

Nierfunctie (eGFR in ml/min/ 1,73 m ²)			Albuminurie stadia (albumine/creatinine ratio in mg/mmol)		
			A1	A2	A3
			Normaal	Matig verhoogd	Ernstig verhoogd
Stadium	Beschrijving		< 3	3-30	> 30
G1	Normaal of hoog	≥ 90			
G2	Mild afgenomen	60-89			
G3a	Mild tot matig afgenomen	45-59			
G3b	Matig tot ernstig afgenomen	30-44			
G4	Ernstig afgenomen	15-29			
G5	Nierfalen	< 15			

Legenda	Risicoschatting
	Geen chronische nierschade
	Mild verhoogd risico
	Matig verhoogd risico
	Sterk verhoogd risico

Tabel 1: Verhoging van de risico's op cardiovasculair overlijden en eindstadium nierfalen ten opzichte van personen zonder CNS

Risicoschatting	Verhoging van het risico op	
	cardiovasculair overlijden ten opzichte van personen zonder CNS	eindstadium nierfalen
Mild verhoogd risico	1,5–2,2x	4–20x
Matig verhoogd risico	2,2–4x	20–80x
Sterk verhoogd risico	>4x	>80x

1.2.3

Prevalentie en incidentie

CNS komt in Nederland voor bij ongeveer 12% van de bevolking.^[3, 4] De prevalentie van de verschillende CNS-stadia is weergegeven in **Tabel 2**. Het aantal gediagnosticeerde patiënten met CNS ligt lager. Uit een populatie-onderzoek uit 2013 blijkt dat 5,1% van de volwassen Nederlandse populatie een prevalentie CNS-diagnose had. Uit dat onderzoek blijkt tevens dat de incidentie van CNS in Nederland ongeveer 479 patiënten per 100.000 persoonsjaren is.^[5]

Tabel 2: Prevalentie van CNS-stadia in de algemene bevolking^[4]

Risicoschatting	Prevalentie in de algemene bevolking
Geen CNS	88%
Mild verhoogd risico	9,2%
Matig verhoogd risico	2,0%
Sterk verhoogd risico	<1%

1.2.4

Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De NHG-Standaard *Chronische nierschade* (2018)^[3] van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) adviseert om patiënten met een sterk verhoogd risico op CNS (waaronder patiënten met een eGFR <30 ml/min/1,73m²) door te verwijzen naar de internist-nefroloog. Voor patiënten met een eGFR ≥30 ml/min/1,73m², die bij de huisarts onder controle zijn, is een eiwitbeperkt dieet daarom niet geïndiceerd.^[3] Daarmee is Ketosteril® dat enkel is geregistreerd voor patiënten met een eGFR van ≤25 ml/min/1,73m², een middel dat in de huisartsenpraktijk niet toegepast zal worden.

De behandeling van patiënten met CNS en eGFR <30 ml/min/1,73m² wordt beschreven in de richtlijn *Chronische nierschade (CNS)* (2018)^[4] van de Federatie Medisch Specialisten (FMS). De behandeling van zwangere vrouwen met nierziekten zoals CNS wordt beschreven in de FMS-richtlijn *Kinderwens en zwangerschap bij nierschade* (2021).^[6]

Leefstijladviezen

De FMS-richtlijn *Chronische nierschade (CNS)* (2018) adviseert patiënten met CNS te stimuleren om:

- Een gezond lichaamsgewicht na te streven (d.w.z. BMI 18,5–24,9 kg/m²);
- Lichamelijke inspanning te leveren in overeenstemming met de adviezen vanuit de Nederlandse Norm Gezond Bewegen;
- Te stoppen met roken, en;
- De zoutinname te beperken tot maximaal 6 gram NaCl per dag.^[4]

Daarnaast wordt eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag aanbevolen voor niet-dialyserende patiënten met CNS en eGFR <30 ml/min/1,73m².^[4] Dit geldt ook voor niet-dialyserende zwangeren. Echter, bij zwangere patiënten met (ver)gevoerde CNS stadia (eGFR <30 ml/min/1,73m²) is een strenger eiwitbeperkt^A dieet te overwegen met als doel het serum ureum <17 mmol/l te houden en zo een teveel aan vruchtwater (polyhydramnion) te voorkomen en een langere zwangerschapsduur met hoger geboortegewicht te bereiken. Zo nodig kan dit dieet worden aangevuld met aminozuursupplementen om een equivalent aan dagelijkse eiwitintake van minimaal 0,8 gram/kg ideaal gewicht te garanderen. De richtlijn verwijst daarvoor naar het enige op dat moment geregistreerde EAA SupplementTM van VitaFlo®.^[6] EAA SupplementTM (een voeding voor medisch gebruik) is een supplement van essentiële aminozuren in poedervorm bestemd voor de dieetbegeleiding bij ureumcyclusstoornissen en overige eiwitstofwisselingsziekten waarbij essentiële aminozuren vereist zijn^B.

^A De richtlijn vermeldt niet wat wordt verstaan onder een 'strenger eiwitbeperkt dieet'.

^B Dit supplement is niet vergelijkbaar met Ketosteril®, aangezien Ketosteril® hydroxy- en keto-analogen bevat, die eerst dienen te worden getransamineerd naar de overeenkomstige essentiële aminozuren door stikstof te nemen van niet-essentiële aminozuren

Medicamenteuze behandeling

Patiënten met CNS categorie rood en oranje (zie **figuur 1**) hebben een (zeer) hoog cardiovasculair risico. Naast leefstijladviezen wordt bij deze patiënten medicamenteuze behandeling aanbevolen conform de adviezen in de richtlijnen cardiovasculair risicomanagement^C om zo het cardiovasculair risico te verlagen. Het gaat o.a. om de toepassing van bloeddrukverlagende middelen, cholesterolverlagers en medicijnen bij diabetes mellitus type 1 en 2.^[4]

Plaatsbepaling keto/hydroxy-analogen volgens de beroepsgroep

De beroepsgroep gaf voorafgaand aan deze beoordeling bij het Zorginstituut aan een plaats voor Ketosteril® te zien bij patiënten met een zeer ernstig gestoorde nierfunctie (CNS stadium 5 met eGFR<5-10 ml/min/1,73m²) die nog niet gedialyseerd (kunnen) worden. Ook gaf de beroepsgroep aan een plaats te zien voor Ketosteril® bij zwangeren die nu in aanmerking komen voor EAA SupplementTM. Zodra keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) beschikbaar is, zal de richtlijn hierop aangepast worden.

Vergelijkende behandeling

Ketosteril® is geregistreerd voor de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met een chronische nieraandoening, in combinatie met een beperkte eiwitinname via voeding van ≤40 g/dag. Dit geldt voor patiënten met een GFR van ≤25 ml/min/1,73 m². De registratiehouder vraagt specifiek vergoeding aan voor patiënten die een VLPD (0,28–0,43 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag) volgen.

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van Ketosteril® bij zwangere vrouwen. Volgens de SmPC is daarom voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van Ketosteril® aan zwangeren.^[2] Vanwege het gebrek aan valide data blijft de vergelijking met EAA SupplementTM in combinatie met een eiwitbeperkt dieet strenger dan 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht/dag bij zwangere vrouwen achterwege. Het Zorginstituut kiest er bewust voor Ketosteril® in combinatie met een beperkte eiwitinname via voeding (≤40 g/dag) alleen te vergelijken met eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht/dag, de huidige standaardbehandeling bij niet-zwangeren.

^C Zie bijvoorbeeld 'NHG-Standaard CVRM' (2019)

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoen keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) in combinatie met een *very low protein diet* (VLPD; 0,28–0,43 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag) bij de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met chronische nieraandoening en een GFR ≤ 25 ml/min/1,73 m² aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassenen met een defect of gebrekkig eiwit-metabolisme en CNS (GFR ≤ 25 ml/min/1,73 m ²)
Interventie	Ketosteril® in combinatie met een VLPD (0,28–0,43 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag)
Controle-interventie	Eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht/dag
Cruciale uitkomsten	Gunstige effecten: <ul style="list-style-type: none">• Eindstadium nierfalen (start dialyse)• Sterfte ongeacht oorzaak Ongunstige effecten: <ul style="list-style-type: none">• Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten• Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat de optimale studieopzet voor het beoordelen van de cruciale uitkomsten een <i>randomized controlled trial</i> (RCT) is. Blinding van patiënten en behandelaars is niet mogelijk door niet te verhullen verschillen tussen de interventie en de controle-interventie. Eénzijdige blinding van de effectbeoordelaars is wel mogelijk.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Eindstadium nierfalen (start nierfunctie-vervangende therapie, zoals dialyse of transplantatie)

Achteruitgang van de nierfunctie voorkomen of vertragen is een belangrijk therapeutisch doel van de behandeling van CNS. Hierbij kan volgens de *Scientific guideline* van de EMA gekeken worden naar de tijd tot een significante afname van de nierfunctie.^[7] Beoordeling van de nierfunctie met eGFR in combinatie met een VLPD is echter lastig. Dit komt doordat het gebruikte, meestal vegetarische dieet de inname van creatine verlaagt. Hierdoor daalt het serum creatinine en dat leidt tot een verhoging van de berekende, en dus geschatte, eGFR. Voor de beoordeling van Ketosteril® hanteert het Zorginstituut daarom aanvang van nierfunctie-vervangende therapie zoals dialyse of niertransplantatie als harde klinische uitkomst voor het definiëren van eindstadium nierfalen.

Klinische relevantiegrens: Eindstadium nierfalen is gedefinieerd als de noodzaak tot starten van nierfunctie-vervangende therapie zoals dialyse of transplantatie en staat gelijk aan een eGFR van ongeveer < 15 ml/min/1,73m². De exacte eGFR bij eindstadium nierfalen verschilt per individu.

Sterfte ongeacht oorzaak

Wanneer meer gevorderde CNS wordt onderzocht, dient volgens de *Scientific guideline* van de EMA sterfte ongeacht oorzaak te worden meegenomen als co-primair eindpunt in klinische studies. Volgens deze EMA-richtlijn dient het samengestelde eindpunt van sterfte ongeacht oorzaak en eindstadium nierfalen altijd te worden gerapporteerd.

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

De incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten beschouwt het Zorginstituut als cruciale uitkomstmaat. Dit rapport bevat in dit kader een overzicht van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten, die kunnen optreden bij Ketosteril®.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het Zorginstituut neemt de incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten mee als cruciale uitkomstmaat in de GRADE-beoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert het Zorginstituut de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in mei 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) in combinatie met een VLPD voor de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met chronische nieraandoening (GFR ≤ 25 ml/min/1,73 m²). De exacte zoekstrategie is weergegeven in **bijlage 1**.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC)^[2] van het registratiedossier en het RMS Final Assessment Report (FAR) (decentrale procedure)^[7].

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Richtlijn van vakverenigingen;
- Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek met een (V)LPD en de uitkomsten sterfte ongeacht oorzaak en/of eindstadium nierfalen.

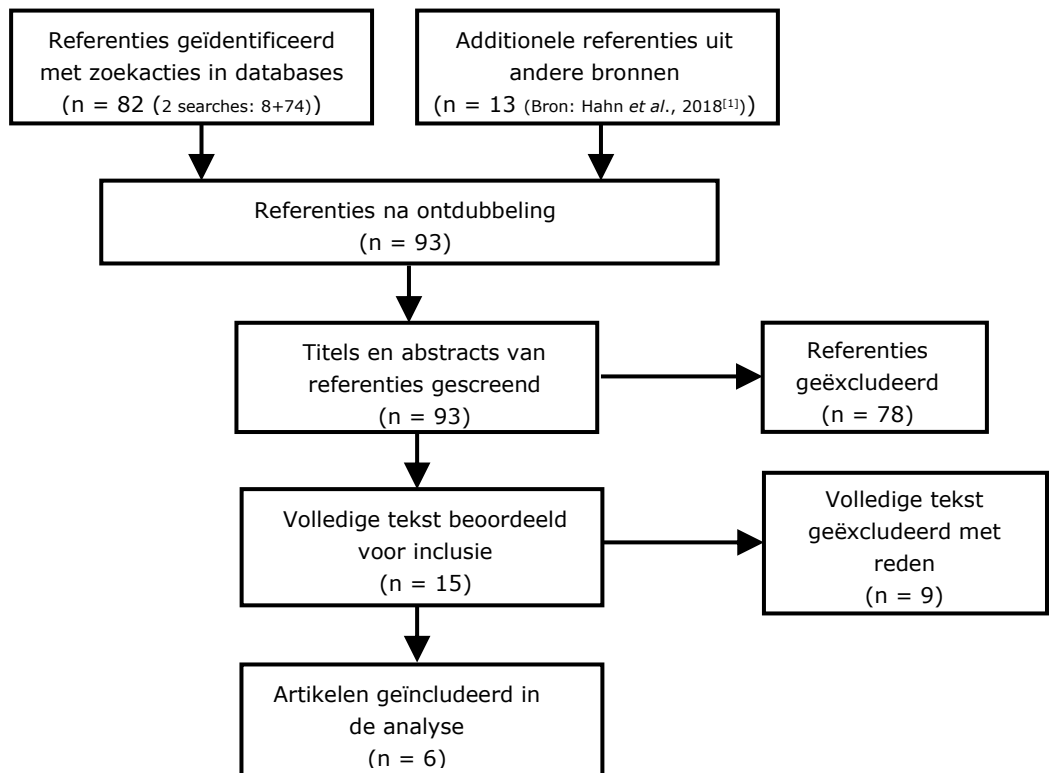
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen;
- Beschouwende artikelen ('*state of the art*', niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 93 referenties, waarvan 6 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De onderstaande PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in **bijlage 3**. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 4**.

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

In vijf gerandomiseerde, gecontroleerde, *open-label* studies (zes publicaties) kregen niet-dialyserende deelnemers met CNS stadium 4/5 een VLPD (0,3 g/kg/dag) met keto/hydroxy-analogen (Ketosteril® of Alfa Kappa®) of een LPD (0,6-0,65 g/kg/dag) voorgeschreven.^[8-12]

Eén studie was een multicenter studie (Bellizzi *et al.* (2022)^[8]: 6 locaties) en vier studies waren *single centre studies* (Di Iorio *et al.* (2003)^[9], Garneata *et al.* (2016)^[10], Malvy *et al.* (1999)^[11] en Mircescu *et al.* (2007)^[12]). Patiëntenaantallen varieerden van 20 tot 227 per studie. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers in de studies varieerde van 52,0 tot 63,8 jaar. In alle vijf studies was ongeveer 60% van de deelnemers man. In één studie was de *body mass index* (BMI) gemiddeld 27 kg/m² (Bellizzi *et al.* (2022)^[8]). In drie studies was de gemiddelde BMI ongeveer 23 kg/m² (Di Iorio *et al.* (2003)^[9], Garneata *et al.* (2016)^[10], en Mircescu *et al.* (2007)^[12]). In één studie was de BMI niet gerapporteerd (Malvy *et al.* (1999)^[11]). Twee studies includeerden patiënten met diabetische nefropathie (Bellizzi *et al.*

(2022)^[8] en Di Iorio *et al.* (2003)^[9]). In de overige drie studies werden geen patiënten met diabetes geïncludeerd. De onderliggende nierziekte van de geïncludeerde patiënten varieerde binnen en tussen studies. Voor drie studies gold een *run-in* periode van 3 maanden waarin patiënten een LPD volgden (Di Iorio *et al.* (2003)^[9], Garneata *et al.* (2016)^[10] en Mircescu *et al.* (2007)^[12]). In de studie van Bellizzi *et al.* (2022)^[8] was de *run-in* periode van minimaal twee weken bedoeld om stabiliteit van nierfunctie en lichaamsgewicht te bevestigen. In vier studies (behalve Di Iorio *et al.* (2003)^[9]) en vijf studies waren respectievelijk 'dood ongeacht oorzaak' en 'eindstadium nierfalen' uitkomstmaten. 'Eindstadium nierfalen' was in de studies gedefinieerd als initiatie van chronische nierdialyse of niertransplantatie (Bellizzi *et al.* (2022)^[8]), start dialyse (Di Iorio *et al.* (2003)^[9] en Garneata *et al.* (2016)^[10]), creatinineklaring <5 ml/min/1,73 m² of uremische intolerantie gediagnosticeerd door twee nefrologen waarvoor dialyse nodig is (Malvy *et al.* (1999)^[11]) of start nierfunctie-vervangende therapie (Mircescu *et al.* (2007)^[12]). De minimale follow-up duur van de vijf studies varieerde van 3 tot 36 maanden.

Bijlage 2 geeft een overzicht van de studiekekenmerken van de geïncludeerde studies. **Bijlage 5** geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

3.3

Gunstige effecten interventie

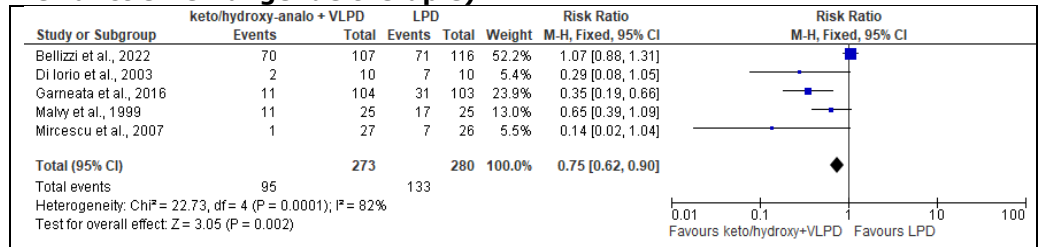
Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in **bijlage 6**. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (**bijlage 7**). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de *GRADE* methode. Bij *GRADE* wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

Eindstadium nierfalen (start nierfunctie-vervangende therapie)

In vijf studies met in totaal 553 patiënten en een follow-up duur tussen de 3 en 36 maanden, werd het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD vergeleken met een LPD. In de keto/hydroxy-analogen+VLPD-armen bereikten 95 van de 273 (34,8%) patiënten het eindpunt eindstadium nierfalen (start nierfunctie-vervangende therapie). In de LPD-armen waren dit 133 van de 280 patiënten (47,5%). Het bijbehorende relatieve risico (RR) is 0,75 (95%-BI:0,62–0,90); zie **figuur 2**. GRADE-conclusie: Het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD op eindstadium nierfalen is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege: **risico op bias** [*open-label* studieopzet], **indirectheid** [de LPD-controlebehandelingen in de RCTs zijn strikter dan de standaardbehandeling in Nederland en het is niet te voorspellen of een patiënt die gemotiveerd is een VLPD te volgen daar ook toe in staat blijkt], **inconsistentie** [de Chi²-toets is statistisch significant en de I² is >50% → dit duidt op heterogeniteit] en **onnauwkeurigheid**).

Figuur 2: Forest-plot meta-analyse 'eindstadium nierfalen' (start nierfunctie-vervangende therapie)



Omdat er sprake is van inconsistentie, bekijkt het Zorginstituut of deze inconsistentie te verklaren is. In drie van de vijf studies gold een *run-in* periode van 3 maanden waarin patiënten een LPD volgden (Di Iorio *et al.* (2003)^[9], Garneata *et al.* (2016)^[10] en Mircescu *et al.* (2007)^[12]). Pas als ze dieet-trouw waren, werden ze gerandomiseerd naar de behandelarm keto/hydroxy-analogen+VLPD of de behandelarm LPD. In de studies van Bellizzi *et al.* (2022)^[8] en Malvy *et al.* (1999)^[11] werd niet van tevoren bepaald of patiënten dieet-trouw waren voordat ze werden gerandomiseerd naar de behandelarm keto/hydroxy-analogen+VLPD of de behandelarm LPD.

Subgroep 1: Patiënten die voorafgaand aan randomisatie compliant zijn op een LPD
 In drie studies met in totaal 280 patiënten en een follow-up duur tussen de 48 weken en 24 maanden, werd het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD vergeleken met een LPD bij patiënten die tijdens een *run-in* periode van 3 maanden compliant waren op een LPD. In de keto/hydroxy-analogen+VLPD-armen bereikten 14 van de 141 patiënten (9,9%) het eindpunt eindstadium nierfalen (start nierfunctie-vervangende therapie). In de LPD-armen waren dit 45 van de 139 patiënten (32,4%). Het bijbehorende relatieve risico (RR) is 0,31 (95%-BI:0,18–0,53). Zie **figuur 3A**.

GRADE-conclusie: Bij patiënten die eerder compliant waren op een LPD resulteert keto/hydroxy-analogen+VLPD mogelijk in een klinisch relevante verlaging van de kans op eindstadium nierfalen (start nierfunctie-vervangende therapie) (bewijs van lage kwaliteit vanwege: **risico op bias** [*open-label* studieopzet] en **indirectheid** [de LPD-controlebehandelingen in de RCTs zijn strikter dan de standaardbehandeling in Nederland en het is niet te voorspellen of een patiënt die gemotiveerd is een VLPD te volgen daar ook toe in staat blijkt]).

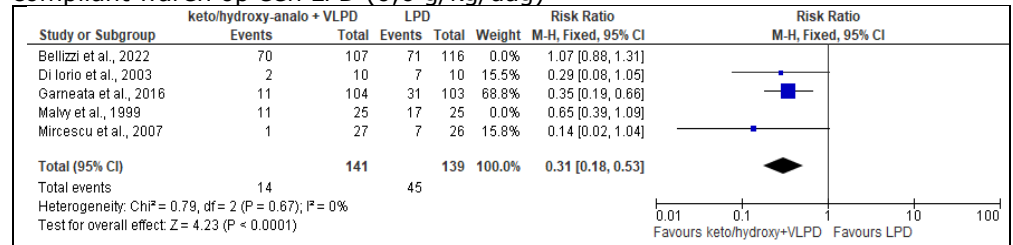
Subgroep 2: Patiënten die voorafgaand aan randomisatie niet per se een LPD volgden

In twee studies met in totaal 273 patiënten en een follow-up duur tussen de 3 en 36 maanden, werd het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD vergeleken met een LPD bij patiënten die voorafgaand aan randomisatie al dan niet een LPD volgden en compliant waren. In de keto/hydroxy-analogen+VLPD-armen bereikten 88 van de 132 patiënten (61,4%) het eindstadium nierfalen (start nierfunctie-vervangende therapie). In de LPD-armen waren dit 88 van de 141 patiënten (62,4%). Het bijbehorende relatieve risico (RR) is 0,98 (95%-BI:0,82–1,19). Zie **figuur 3B**.

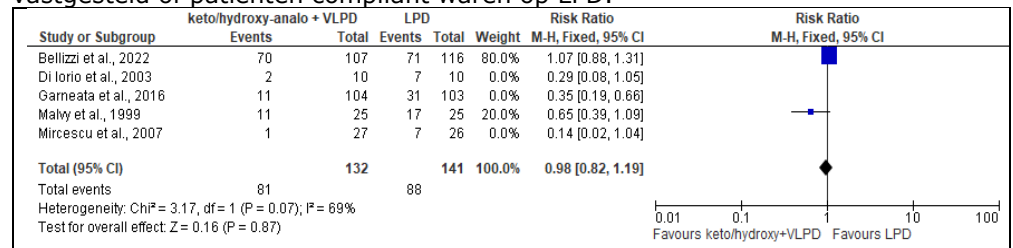
GRADE-conclusie: Bij patiënten die voorafgaand aan randomisatie al dan niet een LPD volgden is het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD op eindstadium nierfalen zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege: **risico op bias** [*open-label* studieopzet], **indirectheid** [de LPD-controlebehandelingen in de RCTs zijn strikter dan de standaardbehandeling in Nederland en het is niet te voorspellen of een patiënt die gemotiveerd is een VLPD te volgen daar ook toe in staat blijkt] en **inconsistentie** [de Chi²-toets is *borderline* significant en de I² is >50% → dit duidt op heterogeniteit]).

Figuur 3: Subgroepen forest-plots meta-analyse 'eindstadium nierfalen' (start nierfunctie-vervangende therapie)

Figuur 3A: Subgroep 1: Studies waarbij patiënten werden geselecteerd als ze compliant waren op een LPD (0,6 g/kg/dag)



Figuur 3B: Subgroep 2: Studies waarbij voorafgaand aan inclusie niet werd vastgesteld of patiënten compliant waren op LPD.

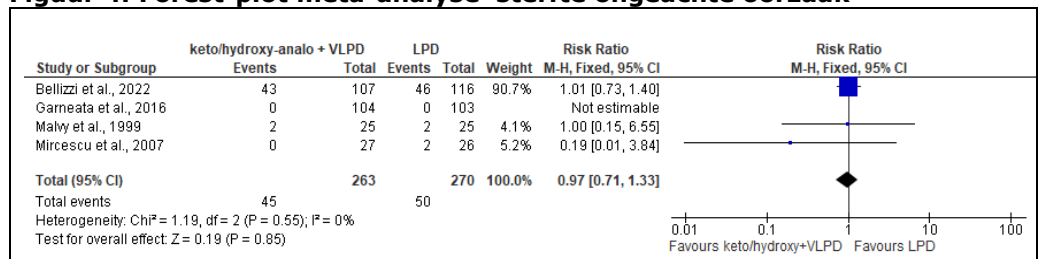


Sterfte ongeacht oorzaak

In vier studies met in totaal 533 patiënten en een follow-up duur tussen de 3 en 36 maanden, werd het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD vergeleken met een LPD. In de keto/hydroxy-analogen+VLPD-armen bereikten 45 van 263 patiënten (17,1%) het eindpunt 'sterfte ongeacht oorzaak'. In de LPD-armen waren dit 50 van de 270 patiënten (18,5%). Het bijbehorende relatieve risico (RR) is 0,97 (95%-BI: 0,71-1,33). Zie **figuur 4**.

GRADE-conclusie: Het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD op de kans op sterfte is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege: **risico op bias** [open-label studieopzet], **indirectheid** [de LPD-controlebehandelingen in de RCTs zijn strikter dan de standaardbehandeling in Nederland en het is niet te voorspellen of een patiënt die gemotiveerd is een VLPD te volgen daar ook toe in staat blijkt] en **onnauwkeurigheid**).

Figuur 4: Forest-plot meta-analyse 'sterfte ongeachte oorzaak'



Subgroep 1: Patiënten die voorafgaand aan randomisatie compliant zijn op een LPD

In twee studies met in totaal 260 patiënten en een follow-up duur tussen de 48 weken en 15 maanden, werd het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD vergeleken met een LPD bij patiënten die tijdens een run-in periode van 3 maanden compliant waren op een LPD. In de keto/hydroxy-analogen+VLPD-armen bereikte geen van de 131 patiënten (0,0%) het eindpunt 'dood ongeacht oorzaak'. In de

LPD-armen waren dit 2 van de 129 patiënten (1,6%). De 2 sterfgevallen deden zich enkel voor in de studie van Mircescu *et al.* (2007)^[12] met een follow-up duur van 48 weken. Het bijbehorende relatieve risico (RR) is 0,19 (95%-BI: 0,01–3,84). Zie **figuur 4A**.

GRADE-conclusie: Bij patiënten, die voorafgaand aan randomisatie compliant zijn op een LPD, is het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD op de kans op sterfte zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege **risico op bias** [*open-label* studieopzet], **indirectheid** [de LPD-controlebehandelingen in de RCTs zijn strikter dan de standaardbehandeling in Nederland en het is niet te voorspellen of een patiënt die gemotiveerd is een VLPD te volgen daar ook toe in staat blijkt] en **onnauwkeurigheid**).

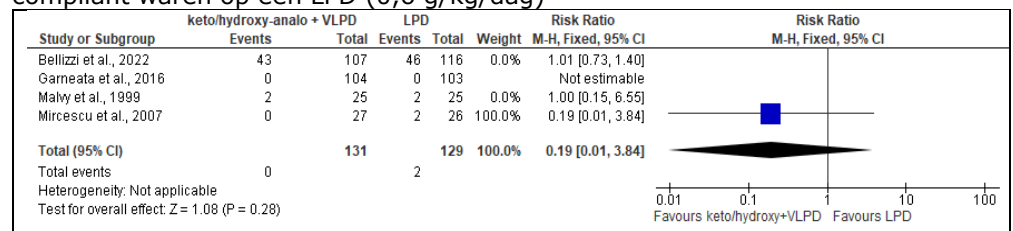
Subgroep 2: Patiënten die voorafgaand aan randomisatie niet per se een LPD volgden

In twee studies met in totaal 273 patiënten en een follow-up duur tussen de 3 en 36 maanden, werd het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD vergeleken met een LPD bij patiënten die voorafgaand aan randomisatie al dan niet een LPD volgden en compliant waren. In de keto/hydroxy-analogen+VLPD-armen stierven 45 van de 132 patiënten (34,1%). In de LPD-armen waren dit 48 van de 141 patiënten (34,0%). Het bijbehorende relatieve risico (RR) is 1,01 (95%-BI:0,74–1,39). Zie **figuur 4B**.

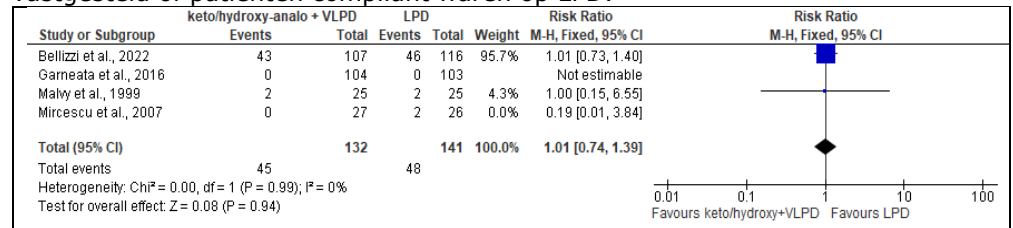
GRADE-conclusie: Bij patiënten die voorafgaand aan randomisatie niet per se een LPD volgden is het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD op de kans op sterfte zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege: **risico op bias** [*open-label* studieopzet], **indirectheid** [de LPD-controlebehandelingen in de RCTs zijn strikter dan de standaardbehandeling in Nederland en het is niet te voorspellen of een patiënt die gemotiveerd is een VLPD te volgen daar ook toe in staat blijkt] en **onnauwkeurigheid**).

Figuur 4: Subgroepen forest-plots meta-analyse 'dood ongeacht oorzaak'

Figuur 4A: Subgroep 1: Studies waarbij patiënten werden geselecteerd als ze compliant waren op een LPD (0,6 g/kg/dag)



Figuur 4B: Subgroep 2: Studies waarbij voorafgaand aan inclusie niet werd vastgesteld of patiënten compliant waren op LPD.



3.3.1

Overige overwegingen

In dit farmacotherapeutisch rapport staat de vergelijking tussen keto/hydroxy-analogen toegevoegd aan een VLPD enerzijds en een eiwitname van 0,8 g/kg

ideaal lichaamsgewicht/dag anderzijds centraal. In vijf gerandomiseerde, gecontroleerde studies werd het effect van keto/hydroxy-analogen in combinatie met een VLPD (0,30 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag) vergeleken met een LPD (0,60-0,65 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag). De daadwerkelijke eiwitinname varieerde van 0,29–0,60 g/kg/dag in de keto/hydroxy-analogen+VLPD-arm en 0,58–0,82 g/kg/dag in de LPD-arm. Een VLPD is meestal gebaseerd op een vegetarisch dieet. Het volgen van een strikt eiwitbeperkt dieet vereist daarom aanpassingen in het dagelijks leven van de patiënt ten aanzien van zijn/haar voeding. Hierdoor is het niet mogelijk om patiënten en behandelaren te blinderen. In twee van de vijf studies waren wel de personen geblindeerd, die beoordeelden of de patiënt eindstadium nierfalen had bereikt.^[10, 12] In de overige drie studies niet^[8, 9] of was dit onduidelijk^[11]. Daarnaast is de controlebehandeling in de RCTs strikter is dan de standaardbehandeling in Nederland: 0,60-0,65 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag vs. 0,80 g eiwit/kg ideaal lichaamsgewicht/dag.

Uit de meta-analyse volgde dat het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD op eindstadium nierfalen zeer onzeker is. Naast risico op bias (*open-label* studieopzet), indirectheid (verschil tussen de controlebehandeling in de RCTs en de Nederlandse standaardbehandeling en de onzekerheid of een patiënt die gemotiveerd is een VLPD te volgen daar ook toe in staat blijkt) en onnauwkeurigheid is er sprake van inconsistentie. Het volgen van een strikt eiwitbeperkt dieet, dat meestal is gebaseerd op een vegetarisch dieet, vereist waarschijnlijk aanpassingen in het dagelijks leven van de patiënt. Dit kan invloed hebben op de door de patiënt ervaren kwaliteit van leven.^[4] Daardoor kan het voor de patiënt lastig zijn om een eiwitbeperkt dieet vol te houden. Dit blijkt bijvoorbeeld uit de studie van Garneata *et al.* (2016)^[10] Voordat patiënten werden gerandomiseerd naar keto/hydroxy-analogen+VLPD of LPD diende de patiënt voorafgaand aan randomisatie tijdens een *run-in* periode van drie maanden aan te tonen dat hij/zij compliant was voor een LPD (0,60 g/kg/dag). Van de 782 patiënten die de *run-in* periode startten, vielen er 575 af en werden er 207 gerandomiseerd (26,5%). Dit was voor het Zorginstituut aanleiding om nader te onderzoeken of patiënten die reeds compliant zijn op een LPD, en die dus gemotiveerd en in staat zijn om een eiwitbeperkt dieet te volgen, baat hebben bij een behandeling met keto/hydroxy-analogen in combinatie met een nog strikter eiwitbeperkt dieet (VLPD; 0,30 g/kg/dag). In drie van de vijf studies dienden patiënten drie maanden voorafgaand aan randomisatie een LPD (0,60 g/kg/dag) te volgen.^[9, 10, 12] De daadwerkelijke eiwitinname^D bedroeg in deze drie studies in de keto/hydroxy-analogen+VLPD-behandelarmen gemiddeld 0,29 g/kg/dag (n=104), 0,50 g/kg/dag (n=10) en 0,32 g/kg/dag (n=27) en in de LPD-behandelarmen gemiddeld 0,58 (n=103), 0,79 (n=10) en 0,59 g/kg/dag (n=26). In de twee studies waarbij het niet noodzakelijk was om voorafgaand aan randomisatie een LPD te volgen was de daadwerkelijke eiwitinname in de behandelarmen hoger: 0,60 (n=107) en 0,58 g/kg/dag (n=25) in de keto/hydroxy-analogen+VLPD-armen en 0,82 (n=116) en 0,79 g/kg/dag (n=25) in de LPD-armen.^[8, 11] Opvallend is dat in de subgroep patiënten, die reeds compliant waren op een LPD, een behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD *mogelijk* resulteert in een klinisch relevante verlaging van de kans op eindstadium nierfalen ten opzicht van LPD. In de subgroep patiënten, die voorafgaand aan randomisatie niet compliant hoefden te zijn op LPD, werden geen aanwijzingen gevonden dat een behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD resulteert in een klinisch relevant effect op de kans op eindstadium nierfalen.

^D Compliance met het dieet werd gemonitord door ureumuitscheiding in de 24-uurs urine te meten en vervolgens eiwitinname te berekenen met de Maroni formule.

Uit de hoofdanalyse blijkt dat het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD op de kans op sterfte zeer onzeker is, aangezien er sprake is van risico op bias, indirectheid en ernstige onnauwkeurigheid. Bij beoordeling van de twee subgroepen, blijft het effect zeer onzeker vanwege risico op bias, indirectheid en ernstige onnauwkeurigheid. Hierbij suggereert de puntschatter in de subgroep patiënten, die reeds compliant was op een LPD, *we/* een klinisch relevant effect op sterfte in het voordeel van keto/hydroxy-analogen+VLPD (RR=0,19). In de tweede subgroep, die voorafgaand aan randomisatie niet compliant hoefde te zijn op een LPD, suggereert de puntschatter *geen* klinisch relevant effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD op sterfte t.o.v. van LPD (RR=1,01).

Gelet op de twee subgroepen lijkt de mate van eiwitbeperking de therapeutische factor te zijn om de gunstige effecten van keto/hydroxy-analogen te kunnen bewerkstelligen. Dit werd reeds eerder geconcludeerd in de Cochrane review van Fouque *et al.* (2009).^[13] In de subgroep patiënten, die reeds compliant is op een LPD, was de eiwitbeperking in beide behandelarmen strikter dan in de subgroep patiënten die voorafgaand aan randomisatie niet compliant hoefde te zijn op een LPD. Wel is het zo dat in de subgroep patiënten die reeds compliant is op een LPD, de eiwitname in de LPD-controle-arm lager is dan de standaardbehandeling in Nederland: ~0,60 g/kg/dag vs. 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht/dag. Ondanks dat met de toepassing van keto/hydroxy-analogen in de Nederlandse praktijk t.o.v. de klinische studies een grotere reductie van de dagelijkse eiwitname te behalen valt, is niet te voorspellen of de gunstige effecten van keto/hydroxy-analogen in de Nederlandse klinische praktijk gunstiger of ongunstiger uit zullen vallen. Uit de subgroepanalyses volgt dat het noodzakelijk is om keto/hydroxy-analogen te combineren met een VLPD van 0,30 g eiwit per kg lichaamsgewicht per dag. Anders zijn de positieve effecten van keto/hydroxy-analogen niet klinisch relevant. Of een patiënt, ondanks zijn motivatie, compliant gaat zijn op een VLPD blijft onzeker en is moeilijk te voorspellen.

3.4 Ongunstige effecten

Ketosteril® kent geen ongunstige effecten anders dan hypercalciëmie die zeer zelden is aangetoond (<1/10.000).^[2] Zie **tabel 4**.

Tabel 4: Ongunstige effecten van keto/hydroxy-analogen+VLPD vergeleken met eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag

	keto/hydroxy-analogen	eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag
meest frequent	n.v.t.	Ondervoeding
ernstig	n.v.t.	Mortaliteit

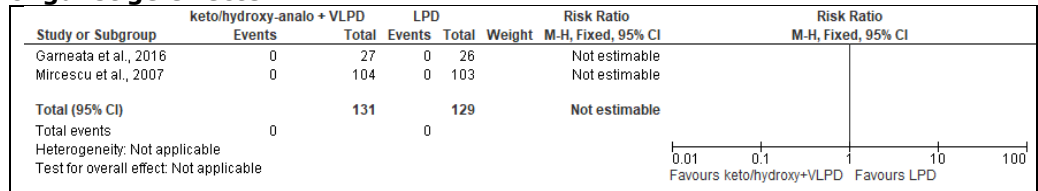
Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

In twee studies met in totaal 260 patiënten en een follow-up duur van 48 weken tot 15 maanden, werd het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD vergeleken met een LPD. Er traden geen ongunstige effecten op: keto/hydroxy-analogen+VLPD: 0/131 (0%) vs. LPD: 0/129 (0%). Dit betekent dat er ook geen interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten optraden. Een relatief risico is niet te berekenen. Zie **figuur 5**.

GRADE-conclusie: Keto/hydroxy-analogen+VLPD hebben mogelijk geen klinisch relevant effect op het risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (bewijs van lage kwaliteit vanwege **risico op bias** [*open-label* studie-opzet] en **indirectheid** [de LPD-controlebehandelingen in de RCTs zijn strikter dan de

standaardbehandeling in Nederland en het is niet te voorspellen of een patiënt die gemotiveerd is een VLPD te volgen daar ook toe in staat blijkt]).

Figuur 5: Forest-plot meta-analyse ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten



Subgroep 1: Patiënten die voorafgaand aan randomisatie compliant zijn op een LPD
 In twee studies met in totaal 260 patiënten en een follow-up duur van 48 weken tot 15 maanden, werd het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD vergeleken met een LPD bij patiënten die tijdens een *run-in* periode van 3 maanden compliant waren op een LPD. Er traden geen ongunstige effecten op: keto/hydroxy-analogen+VLPD: 0/131 (0%) vs. LPD: 0/129 (0%). Dit betekent dat er ook geen interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten optraden. Een relatief risico is niet te berekenen. Zie **figuur 5**.^D

GRADE-conclusie: Bij patiënten die eerder compliant waren op een LPD hebben keto/hydroxy-analogen+VLPD mogelijk geen klinisch relevant effect op het risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (bewijs van lage kwaliteit vanwege **risico op bias** [*open-label* studie-opzet] en **indirectheid** [de LPD-controlebehandelingen in de RCTs zijn strikter dan de standaardbehandeling in Nederland en het is niet te voorspellen of een patiënt die gemotiveerd is een VLPD te volgen daar ook toe in staat blijkt]).

Subgroep 2: Patiënten die voorafgaand aan randomisatie niet per se een LPD volgden

Voor deze subgroep werd in geen enkele studie de incidentie interventiegerelateerde ongunstige effecten gerapporteerd.

GRADE-conclusie: Het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD op de kans op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten is onbekend. In deze subgroep is er geen *evidence* voor deze uitkomst.

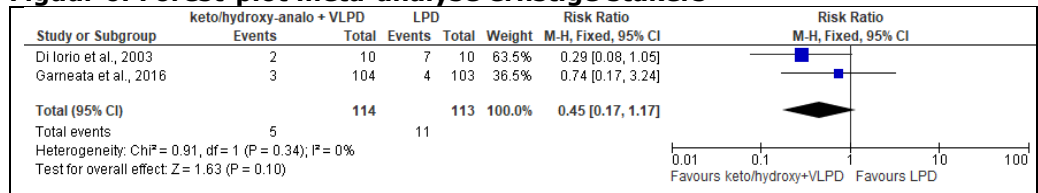
Incidentie stakers

In twee studies met in totaal 227 patiënten en een follow-up duur van 15 tot 24 maanden, werd het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD vergeleken met een LPD. Er werd geen onderscheid gemaakt naar stakers als gevolg van ongunstige effecten. Daarom worden hier de stakers gerapporteerd, ongeacht oorzaak. In de keto/hydroxy-analogen+VLPD-armen staakten 5 van de 114 patiënten (4,4%) de behandeling. In de LPD-armen waren dit 11 van de 113 patiënten (9,7%). Het bijbehorende relatieve risico (RR) is 0,45 (95%-BI: 0,17–1,17). Zie **figuur 6**.

GRADE-conclusie: Het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD op de kans op staken van de behandeling is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege **risico op bias** [*open-label* studieopzet], **indirectheid** [de LPD-controlebehandelingen in de RCTs zijn strikter dan de standaardbehandeling in Nederland en het is niet te voorspellen of een patiënt die gemotiveerd is een VLPD te volgen daar ook toe in staat blijkt] en **onnauwkeurigheid**).

^D Dit is dezelfde figuur als in de hoofdanalyse.

Figuur 6: Forest-plot meta-analyse ernstige stakers



Subgroep 1: Patiënten die voorafgaand aan randomisatie compliant zijn op een LPD
 In twee studies met in totaal 227 patiënten en een follow-up duur van 15 tot 24 maanden, werd het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD vergeleken met een LPD bij patiënten die tijdens een *run-in* periode van 3 maanden compliant waren op een LPD. Er werd geen onderscheid gemaakt naar stakers als gevolg van ongunstige effecten. Daarom worden hier de stakers gerapporteerd, ongeacht oorzaak. In de keto/hydroxy-analogen+VLPD-armen staakten 5 van de 114 patiënten (4,4%) de behandeling. In de LPD-armen waren dit 11 van de 113 patiënten (9,7%). Het bijbehorende relatieve risico (RR) is 0,45 (95%-BI: 0,17–1,17). Zie **figuur 6**.^E
GRADE-conclusie: Bij patiënten, die eerder compliant waren op een LPD, is het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD op de kans op staken van de behandeling zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege **risico op bias** [*open-label* studieopzet], **indirectheid** [de LPD-controlebehandelingen in de RCTs zijn strikter dan de standaardbehandeling in Nederland en het is niet te voorspellen of een patiënt die gemotiveerd is een VLPD te volgen daar ook toe in staat blijkt] en **onnauwkeurigheid**).

Subgroep 2: Patiënten die voorafgaand aan randomisatie niet per se een LPD volgden

Voor deze subgroep werd in geen enkele studie de incidentie stakers (als gevolg van ongunstige effecten) gerapporteerd.

GRADE-conclusie: Het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD op de kans op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten is onbekend. In deze subgroep is er geen *evidence* voor deze uitkomst.

3.4.1

Overige overwegingen

Keto/hydroxy-analogen+VLPD heeft *mogelijk* geen klinisch relevant effect op het risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten. Ook zijn er geen aanwijzingen dat een behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD de kans op staken van de behandeling verhoogt.

Ketosteril® kent geen andere ongunstige effecten dan hypercalciëmie, die zeer zelden is aangetoond. Vanwege dit risico is Ketosteril® gecontraïndiceerd in patiënten met hypercalciëmie en bij personen met een verstoord aminozuurmetabolisme. Daarnaast dient het serumcalciumgehalte regelmatig te worden gecontroleerd.^[2]

Ketosteril® dient te worden toegepast in combinatie met een VLPD. De grootste veiligheidsrisico's van een (V)LPD zijn het gevaar van een slechtere voedingstoestand en verhoogde mortaliteit. In verschillende studies, waaronder de RCTs in deze farmacotherapeutische beoordeling, is aangetoond dat het risico op malnutritie of verhoogde mortaliteit niet van toepassing is bij patiënten die behandeld worden met keto/hydroxy-analogen in combinatie met een eiwitbeperkt dieet.

^E Dit is dezelfde figuur als in de hoofdanalyse.

3.5

Ervaring

De eerste registratie van Ketosteril® dateert van 1982. Het betreft Ketosteril® filmomhulde tabletten van Fresenius Kabi Deutschland GmbH, zoals toegelaten in meer de 50 landen wereldwijd. Dit was een volledige registratie volgens de toen geldende criteria. Ketosteril® werd in 2021 in Nederland geregistreerd met een generiek statuut via een gedecentraliseerde procedure. De ervaring met Keto/hydroxy-analogen is weergegeven in **tabel 5**.

Tabel 5: Ervaring met keto/hydroxy-analogen vergeleken met eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag

	<i>keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®)</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	Nederland (2021)
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>	Duitsland (1982)

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.^[2] In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

- Hypercalciëmie
- Aangeboren fouten in de aminozuursynthese

Specifieke groepen

- Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van keto/hydroxy-analogen bij zwangere vrouwen. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.
- Tot op heden is er geen ervaring met het gebruik tijdens borstvoeding.
- Er is tot nu toe geen ervaring met de toediening bij pediatrische patiënten.

Interacties

- Gelijktijdige toediening van calciumhoudende middelen kan een verhoogd serumcalciumgehalte veroorzaken of verergeren.
- Geneesmiddelen, die nauwelijks oplosbare verbindingen met calcium kunnen vormen, moeten niet tegelijkertijd met keto/hydroxy-analogen worden ingenomen om een verstoorde absorptie van de werkzame stoffen te voorkomen.
- De gevoeligheid voor cardioactieve glycosiden, en daarmee het risico op aritmie, zal toenemen als keto/hydroxy-analogen een verhoogd serumcalciumgehalte produceren.
- Uremische symptomen verbeteren onder behandeling met keto-hydroxy-analogen. Daarom moet bij toediening van aluminiumhydroxide de dosis van dit geneesmiddel zo nodig worden verlaagd. De serumfosfaatniveaus moeten worden gecontroleerd op een daling.

Waarschuwingen en voorzorgen

- Het serumcalciumgehalte moet regelmatig worden gecontroleerd.
- Voldoende calorie-inname moet worden verzekerd.
- In de aanwezigheid van erfelijke fenylketonurie moet aandacht worden besteed

- aan het feit dat keto/hydroxy-analogen fenylalanine bevatten.
- Monitoring van het serumfosfaatgehalte is nodig bij gelijktijdige toediening van aluminiumhydroxide.

3.7

Gebruiksgemak

Tenzij anders voorgeschreven is de dosis voor volwassenen (70 kg lichaamsgewicht) 4 tot 8 tabletten drie keer per dag tijdens de maaltijd. De tabletten mogen niet worden gekauwd vanwege de slechte geur van de tabletinhoud. De inname tijdens de maaltijd vergemakkelijkt een goede absorptie en de metabolisatie in de overeenkomstige aminozuren.^[2]

Ketosteril® dient te worden gecombineerd met een beperkte eiwitinname via voeding ≤ 40 g/dag.^[2] Omgerekend komt dit voor volwassenen met een lichaamsgewicht van 70 kg neer op een eiwitbeperking van $\leq 0,57$ g/kg lichaamsgewicht per dag. Voor volwassenen, die geen keto/hydroxy-analogen zoals Ketosteril® gebruiken, is de standaardbehandeling een eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag.^[4]

Het gebruiksgemak van keto/hydroxy-analogen is weergegeven in **tabel 6**.

Tabel 6: Gebruiksgemak van Ketosteril® vergeleken met eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag

	<i>keto/hydroxy-analogen in combinatie met een beperkte eiwitinname via voeding ≤ 40 g/dag</i>	<i>Eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag</i>
Toedieningswijze	Oraal	n.v.t.
Toedieningsfrequentie	4 tot 8 tabletten drie keer per dag tijdens de maaltijd	n.v.t.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) in combinatie met een very low protein diet bij de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met chronische nieraandoening en | 2 februari 2024

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Ketosteril® werd in 1982 op de markt gebracht in Duitsland en is inmiddels geregistreerd in meer dan 50 landen wereldwijd. Er zijn talloze studies gepubliceerd over de effecten van keto/hydroxy-analogen in combinatie met een VLPD bij patiënten met nierfalen; zowel RCTs als cohortstudies. In dit farmacotherapeutisch rapport zijn de effecten van keto/hydroxy-analogen op de cruciale uitkomsten 'eindstadium nierfalen', 'sterfte ongeacht oorzaak', 'ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten' en 'stakers' bestudeerd. De effecten van keto/hydroxy-analogen op de uitkomsten 'eindstadium nierfalen' en 'sterfte ongeacht oorzaak' zijn onderzocht in vijf gerandomiseerde studies.

Uit de meta-analyse volgde dat het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD op eindstadium nierfalen zeer onzeker is. Omdat een VLPD meestal gebaseerd is op een vegetarisch dieet, vereist dit voor de patiënt aanpassingen in het dagelijks leven. Hierdoor was het niet mogelijk om patiënten en behandelaren in de studies te blinderen. Dit geeft risico op bias. Ook is er sprake van indirectheid omdat de LPD-controlebehandelingen in de RCTs strikter zijn dan de standaardbehandeling in Nederland (0,6 vs. 0,8 g/kg (ideaal) lichaamsgewicht/dag) en niet te voorspellen is of een patiënt die gemotiveerd is een VLPD te volgen daar ook toe in staat blijkt. Daarnaast is er sprake van onnauwkeurigheid en inconsistentie. Het Zorginstituut is nagegaan of de inconsistentie tussen studies te verklaren is. In drie van de vijf studies dienden patiënten drie maanden voorafgaand aan randomisatie succesvol een LPD (0,60 g/kg/dag) te volgen.^[9, 10, 12] In de twee andere studies werden patiënten geïnccludeerd, ongeacht of ze eerder al dan niet succesvol een LPD volgden.^[8, 11] Uit de beoordeling volgde dat in de subgroep patiënten, die reeds compliant waren op een LPD, een behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD *mogelijk* resulteert in een klinisch relevante verlaging van de kans op eindstadium nierfalen ten opzichte van LPD.^[9, 10, 12] In deze subgroep werd een reductie van de eiwitname van 0,29–0,50 g/kg/dag bewerkstelligd. Bij de twee studies waar voorafgaand aan randomisatie deze selectie niet werd uitgevoerd, en een minder grote reductie van de eiwitname werd bewerkstelligd gedurende behandeling met keto/hydroxy-analogen (0,58-0,60 g/kg/dag) werden geen aanwijzingen gevonden dat een behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD resulteert in een klinisch relevant effect op de kans op eindstadium nierfalen.^[8, 11]

Of keto/hydroxy-analogen toegevoegd aan een VLPD leiden tot een klinisch relevant effect op overleving is zeer onzeker. Wel lijkt, gelet op de relatieve risico's, het gunstige effect op overleving groter te worden naarmate keto/hydroxy-analogen worden gecombineerd met een striktere eiwitbeperking (subgroep voorafgaand aan randomisatie compliant op LPD: RR=0,19 vs. subgroep voorafgaand aan randomisatie al dan niet compliant op LPD: RR=1,01) (zie **figuur 4**). Vanwege de kleine patiëntaantallen (N=53), de weinige *events* (n=2 in de LPD-controle-arm) en het daardoor zeer brede 95%-betrouwbaarheidsinterval valt echter niet uit te sluiten, dat keto/hydroxy-analogen in combinatie met een VLPD leiden tot een hoger risico op sterfte in de subgroep van patiënten die reeds compliant waren op een LPD. In twee retrospectieve cohortstudies is daarentegen aangetoond dat een behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD de mortaliteit tijdens de daaropvolgende renale vervangingsperiode niet verhoogt.^[14, 15] Al met al suggereren de verschillen tussen beide subgroepen, met name gelet op de uitkomst 'eindstadium nierfalen', dat de mate van eiwitbeperking de therapeutische factor is.

Keto/hydroxy-analogen zijn immers het meest effectief bij mensen die voorafgaand aan een behandeling met keto/hydroxy-analogen in staat (en dus gemotiveerd) zijn een LPD vol te houden. Zij weten gedurende behandeling met keto/hydroxy-analogen een lagere eiwitname te bereiken. Dat de mate van eiwitbeperking de therapeutische factor is, werd reeds eerder geconcludeerd in de Cochrane review van Fouque *et al.* (2009)^[13].

Aanvullend zijn, naast een klinisch relevant effect op uitstel van eindstadium nierfalen, verschillende andere gunstige effecten van keto/hydroxy-analogen+VLPD aangetoond. Zo zou de combinatie van keto/hydroxy-analogen met een VLPD leiden tot vermindering van proteïnurie, vertraging van de CNS-progressie, verlaging van uremische toxines, verbetering van de insuline-gevoeligheid, verbetering van het lipiden-profiel, betere controle van de bloeddruk, verbetering van het calcium-fosfaat metabolisme, verbetering van hyperparathyreoïdie en verbetering van de kwaliteit van leven.^[16] De beroepsgroep voegt hieraan toe dat acidose en hyperfosfatemie de belangrijkste redenen vormen om dialyse te starten. Door het meestal vegetarische VLPD in combinatie met keto/hydroxy-analogen is de stikstofbelasting te verlagen, calciumname te verhogen, fosfaatname te verminderen en de acidose te corrigeren. Daardoor is mogelijk de start van dialyse uit te stellen. Daarnaast kan de katabole toestand door onvoldoende eiwitname door verminderde eetlust bij zeer slechte nierfunctie voorkomen worden, hetgeen een andere reden kan vormen om met dialyse te starten.

In onderzoek bij specifieke subgroepen is de noodzaak van het strikt volgen van een VLPD (0,30 g eiwit/kg/dag) aangetoond. Wordt dit niet opgevolgd, dan heeft het toevoegen van keto/hydroxy-analogen volgens dit farmacotherapeutische rapport geen toegevoegde waarde. Een VLPD is meestal gebaseerd op een vegetarisch dieet. Dit vereist aanpassingen in het dagelijks leven van de patiënt, ten aanzien van zijn/haar voeding. Dit heeft voor de patiënt een grote impact. Het effect van de behandeling met keto/hydroxy-analogen is daarom sterk afhankelijk van de motivatie van de patiënt. Ook uit de richtlijn blijkt dat het (veilig) volgen van een eiwitbeperkt dieet niet eenvoudig is, gelet op de specifieke aanbeveling om de dieetbehandeling te laten plaatsvinden onder begeleiding van een diëtist.^[4] Hier staat tegenover dat door het volgen van dit strikt eiwitbeperkte dieet dialyse uit te stellen is, een behandeling met eveneens een grote impact op de kwaliteit van leven.

De beroepsgroep gaf voorafgaand aan deze beoordeling bij het Zorginstituut aan een plaats voor keto/hydroxy-analogen te zien bij patiënten met een zeer ernstig gestoorde nierfunctie (CNS stadium 5 met eGFR<5-10 ml/min/1,73m²) die nog niet gedialyseerd (kunnen) worden. Deze patiëntgroep is naar verwachting sterk gemotiveerd om een streng eiwitbeperkt dieet te volgen om daarmee de stikstofbelasting zo laag mogelijk te houden en de dialyse uit te stellen, bijvoorbeeld ter overbrugging naar levende donor niertransplantatie. Daarnaast wordt in de richtlijn *Kinderwens en Zwangerschap bij Chronische Nierschade* (2022)^[6] reeds geadviseerd om bij nefrologische patiënten met (ver)gevorderde CNS stadia (stadium G3b-G5ND) tijdens de zwangerschap een (strenger) eiwitbeperkt dieet voor te schrijven en dit eiwitbeperkte dieet zo nodig aan te vullen met aminozuursupplementen. De beroepsgroep heeft het Zorginstituut gemeld, zodra Ketosteril® in Nederland beschikbaar is, in deze richtlijn de term 'aminozuursupplementen' te zullen vervangen door 'keto/hydroxy-analogen van essentiële aminozuren'. Naar verwachting zullen zwangeren met (ver)gevorderde CNS-stadia en oplopend ureum sterk gemotiveerd zijn een strenger eiwitbeperkt dieet te volgen, aangezien daarmee polyhydramnion bij het kind te voorkomen is en een langere zwangerschapsduur met hoger geboortegewicht te bereiken is, indien

het serum ureum <17 mmol/l is. Hoewel de SmPC van Ketosteril® vermeldt dat er geen adequate gegevens zijn over het gebruik van keto/hydroxy-analogen bij zwangere vrouwen, is zwangerschap geen contra-indicatie voor het gebruik daarvan in combinatie met een eiwitbeperkt dieet.^[2] Het Zorginstituut constateert dat de beroepsgroep voornemens is keto/hydroxy-analogen enkel voor te schrijven bij patiënten die sterk gemotiveerd zijn een strikt eiwitbeperkt dieet te volgen. De beroepsgroep voegt hieraan toe dat het van belang is om compliance met het dieet zowel vóór het starten van keto/hydroxy-analogen als ook tijdens de behandeling te controleren. Dit is mogelijk door regelmatig de ureumuitscheiding in de 24-uurs urine te meten en vervolgens de eiwitinname te berekenen met de Maroni formule.

Naast mogelijke voordelen van een eiwitbeperkt dieet op de nierfunctie, gaat eiwitbeperking ook gepaard met nadelen. Zo bestaat er het gevaar van een slechtere voedingstoestand door te lage calorie-intake, met name bij oudere patiënten.^[4] Via keto/hydroxy-analogen kan de patiënt een strikter eiwitbeperkt dieet volgen en tegelijkertijd voldoende essentiële aminozuren tot zich nemen. Zodra keto/hydroxy-analogen zijn geabsorbeerd worden ze getransamineerd naar de overeenkomstige essentiële aminozuren door stikstof te nemen van niet-essentiële aminozuren. Daardoor wordt de vorming van ureum verminderd. Door dit te combineren met een eiwitbeperkt dieet wordt de stikstofopname verder verminderd. Op die manier zijn met behulp van keto/hydroxy-analogen de schadelijke gevolgen van onvoldoende eiwitopname via de voeding, en daarmee ondervoeding, te voorkomen.^[2] Dat toevoeging van keto/hydroxy-analogen aan een VLPD malnutritie kan voorkomen, is in meerdere studies aangetoond.^[1] Daarnaast blijkt uit deze farmacotherapeutische beoordeling dat keto/hydroxy-analogen in combinatie met een VLPD in vergelijking met een LPD *mogelijk* geen klinisch relevant effect hebben op het risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten en zijn er geen aanwijzingen dat een behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD de kans op staken van de behandeling verhoogt. Dit suggereert dat keto/hydroxy-analogen in combinatie met een VLPD veilig toe te passen is.

4.2 **Eindconclusie**

Keto/hydroxy-analogen, ter preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme, voldoen, in combinatie met een VLPD (0,30 g/kg/dag), aan de stand van wetenschap en praktijk bij volwassenen met een chronische nieraandoening ($GFR \leq 25$ ml/min/1,73 m²) die reeds compliant zijn op een LPD (0,60 g/kg/dag).

Bij volwassen waarvan vooraf niet duidelijk is of zij in staat zijn om een LPD (0,60 g/kg/dag) te volgen, voldoen keto/hydroxy-analogen in combinatie met een VLPD (0,30 g/kg/dag) *niet* aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

N.v.t.

5.2 Nieuw advies

Keto/hydroxy-analogen zijn geregistreerd voor de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met een chronische nieraandoening en een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van ≤ 25 ml/min/1,73m². Keto/hydroxy-analogen moeten worden gecombineerd met een eiwitbeperkt dieet.

Bij patiënten die gemotiveerd zijn een *very low protein diet* (VLPD; 0,30 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag) te volgen, kunnen keto/hydroxy-analogen het risico op eindstadium nierfalen, zoals start dialyse, verlagen. Het volgen van een strikt eiwitbeperkt dieet vereist aanpassingen in het dagelijks leven van de patiënt, ten aanzien van zijn/haar voeding. Het effect van de behandeling met keto/hydroxy-analogen is daarom sterk afhankelijk van de motivatie van de patiënt. De beroepsgroep ziet met name een plaats voor keto/hydroxy-analogen bij patiënten met een zeer ernstig gestoorde nierfunctie (CNS stadium 5 met eGFR < 5-10 ml/min/1,73m²) die nog niet gedialyseerd (kunnen) worden en bij zwangeren met (ver)gevorderde CNS stadia (stadium G3b-G5ND) om stijging van het serum ureum boven de 17 mmol/l te voorkomen en daarmee de kans op polyhydramnion bij het ongeboren kind te verkleinen.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) in combinatie met een very low protein diet bij de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met chronische nieraandoening en | 2 februari 2024

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed in augustus 2023 met de volgende zoektermen:

(ketosteril OR "Alfa Kappa" OR ketoanalogue OR hydroxy analogue OR "very low protein diet") AND (CKD OR "chronic kidney disease")

Deze search leverde 185 *hits* op. Daarom is in eerste instantie gefilterd op meta-analyses.

Toegepaste filter: *Meta-Analysis*

Deze search leverde na ontdebelling 8 *hits* op. Eén meta-analyse rapporteerde over het effect van ketoanalogen in combinatie met een VLPD *diet* op de uitkomsten 'Eindstadium nierfalen (start dialyse)' en 'Dood ongeacht oorzaak', de cruciale uitkomsten in deze farmacotherapeutische beoordeling. Het gaat om de Cochrane review van Hahn *et al.* (2018)^[1].

Hahn *et al.* (2018)^[1]

Deze meta-analyse includeerde tien studies. Daarvan waren er acht studies waarbij bij deelnemers met CKD stadium 4/5 een VLPD (0,3–0,4 g/kg/d) in combinatie met keto-analogen werd vergeleken met een LPD (0,58–0,65 g/kg/d). Daarnaast waren er twee studies waarbij bij deelnemers met CKD stadium 4 een VLPD (0,4 g/kg/d) zonder keto-analogen werd vergeleken met een *normal protein diet*. Van deze tien studies werden er vier geïnccludeerd (vijf publicaties) voor de Grade-beoordeling in dit farmacotherapeutisch rapport (zie **bijlage 2** en **3** voor informatie over de geïnccludeerde en geëxcludeerde studies):

- Di Iorio (2003^[9] + 2004^[17]);
- Garneata *et al.* (2016)^[10];
- Malvy *et al.* (1999)^[11];
- Mircescu *et al.* (2007)^[12].

Vervolgens werd een search gedaan naar studies die zijn gepubliceerd ná publicatie van de Cochrane review van Hahn *et al.* (2018)^[1].

Toegepast filter: *from 2018/3/1 – 2023/8/12*

Deze search leverde 74 *hits* op, waarvan één publicatie van een klinische studie aansloot bij de PICO van dit farmacotherapeutisch rapport:

- Bellizzi *et al.* (2022)^[8].

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Bellizi <i>et al.</i> 2022 ^[8]	<p>Multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde, pragmatische trial</p> <p><i>Run-in</i> periode: ≤6 maanden (voor de duur van ten minste 2 weken tussen minimaal twee visites om stabiliteit van nierfunctie en lichaamsgewicht te bevestigen).</p> <p>Follow-up duur: ten minste 36 maanden</p>	<p>N=227</p> <p>N.B. direct na toewijzing trokken vier patiënten hun <i>informed consent</i> direct terug, waardoor 223 werden geanalyseerd (drie in de VLPDk-groep en één in de LPD-groep).</p>	<p>Volwassenen met CNS stadium 4 of 5 (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) naïef voor VLPD en gemotiveerd om een LPD onder controle van een diëtist te volgen.</p>	<p>VLPD (0,3 g/kg/d) + Ketosteril (0,125 g/kg/dag) n=107</p> <p>Berekende inname: 36 maanden: 0,60</p> <p>• LPD (0,6 g/kg/d) n= 116</p> <p>Berekende inname: 36 maanden: 0,82</p> <p>Beiden in combinatie met een natriumbepert dieet en een calorie-inname van 30-35 kcal/kg/dag.</p> <p>Aanvullend werden patiënten behandeld met supplementen met ijzer, foliumzuur en vitamine B supplementen.</p>	<p>Primaire uitkomst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Renale dood (dood ongeacht oorzaak, ESDR (initiatie van chronische nierdialyse of niertransplantatie)) <p>Daarnaast o.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tijd tot ESRD • Tijd tot dood 	

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Di Iorio <i>et al.</i> (2003 ^[9] en 2004 ^[17])	<p><i>Single centre</i>, prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde studie.</p> <p>Run-in periode: 3 maanden (om stabiliteit van de Hb coëfficiënt te verifiëren)</p> <p>Follow-up duur: 24 maanden</p>	N=20	Patiënten met creatinineklaring \leq 25 ml/min/1,73 m ² die een LPD (0,6 g/kg/d) volgden en erythropoïetine (EPO) gebruikten gedurende 6 tot 12 maanden.	<ul style="list-style-type: none"> • VLPD (0,3 g/kg/d) + Alfa Kappa (1 tablet/5 kg lichaamsgewicht) n=10 <p>Berekende inname: 12 maanden: 0,50 \pm 0,01 g/kg/dag</p> <ul style="list-style-type: none"> • LPD (0,6 g/kg/d) n=10 <p>Berekende inname: 12 maanden: 0,79 \pm 0,02 g/kg/dag</p> <p>Beiden in combinatie met een natriumbepert dieet en een calorie-inname van 35 kcal/kg/dag.</p> <p>Aanvullend werden patiënten behandeld met EPO, ijzersupplementen, antihypertensiva, natriumbicarbonaat, foliumzuur, vitamine B12 supplementen, fosfaatbinders.</p>	<p>Primaire uitkomst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procentuele afname in EPO-dosering <p>Daarnaast o.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESKD (start chronische dialyse behandeling) 	Drie patiënten in elke groep (30%) hadden diabetesse nierziekte.

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Garneata <i>et al.</i> 2016 ^[10]	<p><i>Single centre, prospectieve, open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie</i></p> <p>Run-in periode: 3 maanden (waarin patiënten een LPD dieet volgden en werd nagegaan of de patiënt compliant is. Alleen dan werd de patiënt gerandomiseerd (207 van de 1413 (14,6%))</p> <p>Follow-up duur: 15 maanden</p>	N=207	Niet-diabetische volwassenen met stabiele eGFR <30 ml/min/1,73 m ² terwijl compliant op een LPD (0,6 g/kg/d) gedurende 3 maanden voor randomisatie. Patiënten stemmen in met volhouden van het dieet en het schema te monitoren.	<p>VLPD (0,3 g <u>plantaardig</u> eiwit/kg/dag) + Ketosteril (0,125 g/kg/dag; 1 capsule/5 kg lichaamsgewicht/dag) n=104</p> <p>Berekende inname: 15 maanden: 0,29 (95%-BI: 0,29 – 0,31) g/kg/dag</p> <p>LPD (0,6 g/kg/dag) n=103</p> <p>Berekende inname: 25 maanden: 0,58 (95%-BI: 0,57 – 0,59) g/kg/dag</p> <p>Beiden in combinatie met een calorie-inname van 30 kcal/kg/dag.</p> <p>Aanvullend werden patiënten behandeld met antihypertensiva, statines of fibraten, ijzersupplementen, calcium, fosfaatbinders, vitamine D, natriumcarbonaat, wateroplosbare vitamines, erythropoëtine-stimulerende middelen.</p>	<p>Primaire uitkomst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • samengestelde uitkomstmaat: initiatie renale vervangingstherapie of >50% verlaging van de initiële GFR <p>Daarnaast o.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Start dialyse • Door ongeacht oorzaak • Ongunstige effecten en stakers 	Informatie over <i>sequence generation</i> en <i>allocation concealment</i> is in de Cochrane review van Hahn <i>et al.</i> (2018) ^[11] nagevraagd bij auteurs en ontvangen. Deze informatie is overgenomen voor de farmacotherapeutische beoordeling van het Zorginstituut.

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Malvy <i>et al.</i> (1999) ^[11]	<p><i>Single centre</i>, prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde studie.</p> <p>Follow-up duur: ≥3 maanden (range: 3 tot 35 maanden^[11])</p>	N=50	Patiënten met creatinineklaring <19 ml/min/1,73 m ² zonder lethale ziekte.	<p>VLPD (0,3 g/kg/dag) + keto/hydroxy-analogen (1 tablet/6 kg/dag^[11]) n=25 Berekende inname: 0,58 g/kg/dag^[11]</p> <p>LPD (0,65 g/kg/dag) n=25 Berekende inname: 0,79 g/kg/dag^[11]</p> <p>Aanvullend werden patiënten behandeld vitamine D3, nicotinezuur, vitamine C, folaat, thiamine, calcium, aluminiumhydroxide, antihypertensiva.</p>	<p>Primaire uitkomst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lichaamsgewicht <p>Daarnaast o.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESKD: CrCl <5 ml/min/1,73 m² of uremische intolerantie gediagnosticeerd bij twee nefrologen waarvoor dialyse nodig is. • Dood ongeacht oorzaak 	In de Cochrane review van Hahn <i>et al.</i> (2018) ^[11] waren de aantallen die ESKD bereikten aangedragen door Dr. Bagros. Deze aantallen zijn overgenomen voor de analyse in dit farmacotherapeutische rapport.

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Mircescu <i>et al.</i> (2007) ^[12]	<p><i>Single-centre, open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie. RCT</i></p> <p>Baselinefase: 12 weken (waarin LPD dieet werd gevolgd (0,6 g/kg/dag) met calorie-inname van 30 kcal/kg))</p> <p>Follow-up duur: 48 weken</p>	N=53	<p>Volwassen met eGFR 30 mL/min/1,73 m² volgens de MDRD formule en stabiele renale functie voor tenminste 12 weken voorafgaand aan deelname (vermindering in eGFR ≤4 mL/min/jaar), proteinurie <1 g/g urinair creatinine, goede nutritionele status en gemotiveerd om een dieet te volgen.</p>	<p>VLPD (0,3 g/kg/dag plantaardig eiwit) + Ketosteril (1 capsule/5 kg ideaal lichaamsgewicht/dag) n=27</p> <p>Berekende inname: 48 weken: 0,32 ± 0,07 g/kg/dag</p> <p>LPD (0,6 g/kg/dag) n = 26</p> <p>Berekende inname: 48 weken: 0,59 ± 0,08 g/kg/dag</p> <p>Beiden in combinatie met een calorie-inname van 30 kcal/kg/dag.</p> <p>Aanvullend werden patiënten behandeld met calcium en wateroplosbare vitamine supplementen, intraveneuze ijzersuppletie.</p>	<p>Primaire uitkomsten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum ureum en creatinine; • Serum calcium, serum fosfaat, calcium-fosfaat producten; • Serum bicarbonaat. <p>Daarnaast o.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dood ongeacht oorzaak; • ESKD en aanvang dialyse; • Ongunstige effecten; • Stakers. 	<p>Het was aan de ethische commissie van het ziekenhuis om op basis van de bioschemische status van de patiënt te beslissen of een patiënt over diende te gaan op nierfunctie vervangende therapie. Dat de patiënt deelnam aan een klinische studie was bekend bij de ethische commissie. De commissie was niet op de hoogte van de behandeling die de patiënt ontving.</p>

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Hahn <i>et al.</i> (2018) ^[1]	Meta-analyse sluit niet goed aan bij de PICO, omdat onder andere studies zijn geïnccludeerd waarbij LPD <u>zonder</u> toevoeging van keto/hydroxy-analogen vergeleken met <i>normal protein diet</i> in de analyse zijn geïnccludeerd. De studie is wel gebruikt om studies te selecteren voor deze beoordeling (bijlage 1 en 2). De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in deze tabel.
Ihle <i>et al.</i> (1989) ^[18]	Eén van de geïnccludeerde studies in de meta-analyse van Hahn <i>et al.</i> (2018) ^[1] : De studie betreft een vergelijking van patiënten die een LPD volgende <u>zonder</u> toevoeging van keto-hydroxy-analogen t.o.v. patiënten die een <i>normal protein diet</i> volgden.
Rosman Study 2 (1984) ^[19]	Eén van de geïnccludeerde studies in de meta-analyse van Hahn <i>et al.</i> (2018) ^[1] : De studie betreft een vergelijking van patiënten die een LPD volgende <u>zonder</u> toevoeging van keto-hydroxy-analogen t.o.v. patiënten die een <i>normal protein diet</i> volgden.
MDRD Feasibility Study B (1989)	Eén van de geïnccludeerde studies in de meta-analyse van Hahn <i>et al.</i> (2018) ^[1] : Niet beschikbaar.
MDRD Study 2 (1989)	Eén van de geïnccludeerde studies in de meta-analyse van Hahn <i>et al.</i> (2018) ^[1] : Niet beschikbaar.
Anonymous Study 2 (1990)	Eén van de geïnccludeerde studies in de meta-analyse van Hahn <i>et al.</i> (2018) ^[1] : Niet beschikbaar.
Chauveau <i>et al.</i> (1986) ^[20]	Eén van de geïnccludeerde studies in de meta-analyse van Hahn <i>et al.</i> (2018) ^[1] : Franstalig.
Jungers <i>et al.</i> (1987) ^[21]	Eén van de geïnccludeerde studies in de meta-analyse van Hahn <i>et al.</i> (2018) ^[1] : Supplement van het geëxcludeerde Franstalige artikel van Chauveau <i>et al.</i> (1986)
Garneata <i>et al.</i> (2013) ^[22]	Eén van de geïnccludeerde studies in de meta-analyse van Hahn <i>et al.</i> (2018) ^[1] : Geen RCT. Nog niet gepubliceerde data van de klinische studie van Garneata (2016) ^[10] worden besproken. Die publicatie is wel geïnccludeerd.
Brunori <i>et al.</i> (2007) ^[23]	Niet de juiste vergelijking (keto/hydroxy-analogen+VLPD vs. dialyse).

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[2]	2021	Samenvatting van de productkenmerken keto/hydroxy-analogen
Infarmed ^[7]	2020	Decentralised Procedure RMS Final Assessment report keto/hydroxy-analogen
FMS ^[4]	2018	Chronische nierschade (CNS)
FMS ^[6]	2022	Kinderwens en zwangerschap bij nierziekten
NHG ^[3]	2018	NHG-Standaard 'Chronische nierschade'

Bijlage 5: Baseline tabellen per subgroep

Variabele	Subgroep 1: Patiënten die voorafgaand aan randomisatie compliant zijn op een LPD					
	Di Iorio (2003 ^[9] en 2004 ^[17])		Garneata (2016) ^[10]		Mircescu (2007) ^[12]	
	LPD n=10	VLPD+k n=10	LPD n=103	VLPD+k n=104	LPS n=26	VLPD+k n=27
Geslacht (%)						
• man	60%	60%	59%	63%	58%	63%
• vrouw	40%	40%	41%	37%	42%	37%
Leeftijd (jaar) (gemiddeld ± SD)	52 ± 15	57 ± 17	mediaan: 53,6	mediaan: 55,2	53,6 ± 11,0	55,0 ± 12,7
Body mass index (BMI) (kg/m ²) (gemiddeld ± SD)	23,5 ± 1,4	23,2 ± 1,1	23,2 ± (22,7–23,7)	23,6 (23,1–24,2)	22,9 ± 4,7	23,6 ± 3,4
Gewicht (kg)						
eGFR (ml/min/1,73 m ²) (gemiddeld±SD)			17,9 (14,3–19,3)	18,0 (15,5–20,1)	16,1 ± 4,8	17,9 ± 4,8
CKD stadium 4/5 (%)						
Bloeddruk (mmHg) (gemiddeld ± SD)						
• Systolische bloeddruk	135 ± 17	131 ± 12				
• Diastolische bloeddruk	87 ± 5	86 ± 4				
Onderliggende nierziekte (%)						
• Syndroom van Alport						
• Diabetische nefropathie	30%	30%				
• Erfelijk aangeboren afwijking					7%	6%
• Glomerulonefritis	20%	30%	57%	59%		
• Hypertensieve nefropathie	10%	10%				
• Nefroangiosclerose						
• Uropathie						
• Polycystische nierziekte						
• Primaire glomerulaire nefropathie					57%	59%
• Tubulo-interstitiële nefritis	30%	0%	27%	27%	28%	27%
• Vasculaire ziekte					6%	5%
• Onbekend/anders	10%	30%	16%	14%	2%	3%

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) in combinatie met een very low protein diet bij de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met chronische nieraandoening en | 2 februari 2024

Variabele	Subgroep 2: Patiënten die voorafgaand aan randomisatie niet per se een LPD volgden			
	Bellizzi (2022) ^[8]		Malvy (1999) ^[11]	
	LPD n=116	VLPD+k n=107	LPD n=25	VLPD+k n=25
Geslacht (%)				
• man	62%	61%	56%	60%
• vrouw	38%	39%	44%	40%
Leeftijd (jaar) (gemiddeld ± SD)	63,8 ± 14,2	63,8 ± 14,8	53,8 ± 11,0	56,0 ± 14,0
Body mass index (BMI) (kg/m ²) (gemiddeld ± SD)	26,9 ± 4,7	27,1 ± 4,4		
Gewicht (kg)	70,2 ± 14,0	72,4 ± 13,0	60,3 ± 10,7	61,7 ± 10,0
eGFR (ml/min/1,73 m ²) (gemiddeld±SD)				
CKD stadium 4/5 (%)	68/32	62/38		
Bloeddruk (mmHg) (gemiddeld ± SD)				
• Systolische bloeddruk	130 ± 20	135 ± 18	155,4 ± 27,0	158,3 ± 26,8
• Diastolische bloeddruk	77 ± 11	80 ± 12	89,0 ± 14,0	88,1 ± 17,5
Onderliggende nierziekte (%)				
• Syndroom van Alport			4%	0%
• Diabetische nefropathie	28%	21%		
• Erfelijk aangeboren afwijking				
• Glomerulonefritis	10%	12%	16%	28%
• Hypertensieve nefropathie	32%	40%		
• Nefroangiosclerose			20%	20%
• Uropathie			4%	4%
• Polycystische nierziekte	9%	9%	24%	36%
• Primaire glomerulaire nefropathie				
• Tubulo-interstitiële nefritis	5%	1%	24%	12%
• Vasculaire ziekte				
• Onbekend/anders	16%	17%	8%	0%

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Author	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias) - Eindstadium nierfalen (start dialyse)	Blinding of outcome assessment (detection bias) - Sterfte ongeacht oorzaak	Blinding of outcome assessment (detection bias) - Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten	Blinding of outcome assessment (detection bias) - Stakers als gevolg van ongunstige effecten	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bellizzi et al., 2022	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+
Di Iorio et al., 2003	?	?	-	-	+	-	-	+	+	+
Garmeata et al., 2016	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
Malvy et al., 1999	?	?	-	?	+	-	-	?	+	+
Mircescu et al., 2007	?	?	-	+	+	-	-	+	+	+

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

7A: Directe vergelijking keto/hydroxy-analogen in combinatie met een beperkte eiwitname via voeding ≤ 40 g/dag versus eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag bij preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkelijk eiwitmetabolisme bij volwassenen met chronische nieraandoening. Dit geldt voor patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van $</25$ ml/min/1,73 m²: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	K+VLPD	LPD	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Eindstadium nierfalen (follow up: range 3 maanden tot 36 maanden; vastgesteld met: eGFR)												
5	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^b	ernstig ^c	ernstig ^d	niet gevonden	95/273 (34.8%)	133/280 (47.5%)	RR 0.75 (0.62 tot 0.90)	119 minder per 1.000 (from 181 minder tot 47 minder)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
Sterfte ongeacht oorzaak (follow up: range 3 maanden tot 36 maanden)												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^c	zeer ernstig ^f	niet gevonden	45/263 (17.1%)	50/270 (18.5%)	RR 0.97 (0.71 tot 1.33)	6 minder per 1.000 (from 54 minder tot 61 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (follow up: range 48 weken tot 15 maanden)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig ^g	ernstig ^d	niet ernstig ^h	niet gevonden	0/131 (0.0%)	0/129 (0.0%)	Niet te berekenen	Niet te berekenen	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	K+VLPD	LPD	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: range 15 maanden tot 24 maanden)

2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^c	ernstig ⁱ	niet gevonden	5/114 (4.4%)	11/113 (9.7%)	RR 0.45 (0.17 tot 1.17)	54 minder per 1.000 (from 81 minder tot 17 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	--------------	----------------------	----------------------	---------------	--------------	---------------	-----------------------------------	------------------------------------------------------------	-------------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Het betreft een open-label studieopzet.

b. De Chi2-toets is statistisch significant ($p < 0,05$). Dit kan duiden op heterogeniteit. Daarnaast is de I2 - het percentage variatie tussen studies dat niet door toeval verklaard kan worden - >50%. Dit wordt gezien als substantieel.

c. De LPD-controlebehandelingen in de RCTs zijn strikter dan de standaardbehandeling in Nederland: 0,60-0,65 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag vs. 0,80 g eiwit/kg ideaal lichaamsgewicht/dag. Ondanks dat met de toepassing van keto/hydroxy-analogen in de Nederlandse praktijk t.o.v. de klinische studies een grotere reductie van de dagelijkse eiwitname te behalen valt, is niet te voorspellen of de gunstige effecten van keto/hydroxy-analogen in de Nederlandse klinische praktijk gunstiger of ongunstiger uit zullen vallen. Uit de subgroep analyses volgt dat het noodzakelijk is om keto/hydroxy-analogen te combineren met een VLPD van 0,30 g eiwit per kg lichaamsgewicht per dag. Anders zijn de positieve effecten van keto/hydroxy-analogen niet klinisch relevant. Of een patiënt, ondanks zijn motivatie, compliant gaat zijn op een VLPD blijft onzeker en is moeilijk te voorspellen.

d. De puntschatter suggereert een klinisch relevant lagere kans op eindstadium nierfalen bij behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD vs. LPD. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist echter de klinische relevantiegrens van 0,75 waardoor de kans bestaat dat het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD t.o.v. LPD klinisch niet relevant is.

e. Het betreft een open-label studieopzet. Omdat sterfte een harde uitkomstmaat is, geeft dit geen risico op bias.

f. Het betreft een open-label studieopzet. Sterfte is een harde uitkomstmaat. Desondanks blijft er risico op bias bestaan vanwege de *open-label* studieopzet. De patiënt dient keto/hydroxy-analogen te combineren met een VLPD. Kennis over de toebedeelde behandeling kan beïnvloeden hoe trouw de patiënt is in het volgen van het dieet. Dit kan de uitkomst *sterfte ongeacht oorzaak* beïnvloeden.

g. In beide studies traden geen interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten op. Het effect is consistent.

h. Omdat in beide studies geen interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten optraden is een relatief risico niet te berekenen en onnauwkeurigheid niet te beoordelen. Maar omdat in beide studies interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten niet optraden, schatten we het risico op onnauwkeurigheid laag in.

i. De puntschatter suggereert een klinisch relevant lagere kans op staken van de behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD vs. LPD. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist echter de klinische relevantiegrens van 0,75 waardoor de kans bestaat dat het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD t.o.v. LPD klinisch niet relevant is.

7B Subgroep 1: Directe vergelijking keto/hydroxy-analogen in combinatie met een beperkte eiwitname via voeding ≤40 g/dag versus eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag bij preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met chronische nieraandoening **die in staat zijn een LPD te volgen**. Dit geldt voor patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van </25 ml/min/1,73 m²: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	K+VLPD	LPD	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Eindstadium nierfalen (follow up: range 48 weken tot 24 maanden; vastgesteld met: eGFR)

3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	14/141 (9.9%)	45/139 (32.4%)	RR 0.31 (0.18 tot 0.53)	223 minder per 1.000 (from 265 minder tot 152 minder)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	---------------	----------------	-----------------------------------	-----------------------------------------------------------------	--------------	----------

Sterfte ongeacht oorzaak (follow up: range 48 weken tot 15 maanden)

2	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	n.v.t. ^d	ernstig ^b	zeer ernstig ^e	niet gevonden	0/131 (0.0%)	2/129 (1.6%)	RR 0.19 (0.01 tot 3.84)	13 minder per 1.000 (from 15 minder tot 44 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	---------------------	----------------------	---------------------------	---------------	--------------	--------------	-----------------------------------	------------------------------------------------------------	-------------------	----------

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (follow up: range 48 weken tot 15 maanden)

2	gerandomiseerde trials	ernstig ^f	niet ernstig ^g	ernstig ^b	niet ernstig ^h	niet gevonden	0/131 (0.0%)	0/129 (0.0%)	Niet te berekenen		⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------	---------------------------	---------------	--------------	--------------	-------------------	--	--------------	----------

Stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: range 15 maanden tot 24 maanden)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	K+VLPD	LPD	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^f	niet ernstig	ernstig ^g	ernstig ⁱ	niet gevonden	5/114 (4.4%)	11/113 (9.7%)	RR 0.45 (0.17 tot 1.17)	54 minder per 1.000 (from 81 minder tot 17 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- Het betreft een open-label studieopzet. Bij twee de drie studies (260 van de 280 patiënten in deze analyse) besliste een ethische commissie van het ziekenhuis op basis van de biochemische status van de patiënt of een patiënt over diende te gaan op nierfunctievervangende therapie. Dat de patiënt deelnam aan een klinische studie was bekend bij de ethische commissie. De ethische commissie was niet op de hoogte van de behandeling die de patiënt ontving. Desondanks blijft er risico op bias bestaan vanwege de *open-label* studieopzet. De patiënt dient keto/hydroxy-analogen te combineren met een VLPD. Kennis over de toebedeelde behandeling kan beïnvloeden hoe trouw de patiënt is in het volgen van het dieet. Dit kan de uitkomst *eindstadium nierfalen* beïnvloeden.
- De LPD-controlebehandelingen in de RCTs zijn strikter dan de standaardbehandeling in Nederland: 0.60-0.65 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag vs. 0.80 g eiwit/kg ideaal lichaamsgewicht/dag. Ondanks dat met de toepassing van keto/hydroxy-analogen in de Nederlandse praktijk t.o.v. de klinische studies een grotere reductie van de dagelijkse eiwitname te behalen valt, is niet te voorspellen of de gunstige effecten van keto/hydroxy-analogen in de Nederlandse klinische praktijk gunstiger of ongunstiger uit zullen vallen. Uit de subgroepanalyses volgt dat het noodzakelijk is om keto/hydroxy-analogen te combineren met een VLPD van 0,30 g eiwit per kg lichaamsgewicht per dag. Anders zijn de positieve effecten van keto/hydroxy-analogen niet klinisch relevant. Of een patiënt, ondanks zijn motivatie, compliant gaat zijn op een VLPD blijft onzeker en is moeilijk te voorspellen.
- Het betreft een open-label studieopzet. Sterfte is een harde uitkomstmaat. Desondanks blijft er risico op bias bestaan vanwege de *open-label* studieopzet. De patiënt dient keto/hydroxy-analogen te combineren met een VLPD. Kennis over de toebedeelde behandeling kan beïnvloeden hoe trouw de patiënt is in het volgen van het dieet. Dit kan de uitkomst *sterfte ongeacht oorzaak* beïnvloeden.
- Omdat deze analyse slechts twee studies includeerd, waarvan in de studie van Garneata et al. (2016) geen sterfgevallen optreden, is de inconsistentie niet te bepalen en dus niet van toepassing.
- De puntsschatting suggereert een klinisch relevant lagere kans op sterfte ongeacht oorzaak bij behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD vs. LPD. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist echter de klinische relevantiegrenzen van 0,75 en 1,25 waardoor de kans bestaat dat het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD t.o.v. LPD klinisch niet relevant is of de kans op sterfte zelfs hoger is bij behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD.
- Het betreft een open-label studieopzet.
- In beide studies traden geen interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten op. Het effect is consistent.
- Omdat in beide studies geen interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten optraden is een relatief risico niet te berekenen en onnauwkeurigheid niet te beoordelen. Maar omdat in beide studies interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten niet optraden, schatten we het risico op onnauwkeurigheid laag in.
- De puntsschatting suggereert een klinisch relevant lagere kans op staken van de behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD vs. LPD. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist echter de klinische relevantiegrens van 0,75 waardoor de kans bestaat dat het effect van keto/hydroxy-analogen+VLPD t.o.v. LPD klinisch niet relevant is.

7C Subgroep 2: Directe vergelijking keto/hydroxy-analogen in combinatie met een beperkte eiwitname via voeding ≤40 g/dag versus eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag bij preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met chronische nieraandoening **die al dan niet in staat zijn een LPD te volgen**. Dit geldt voor patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van </25 ml/min/1,73 m²: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	K+VLPD	LPD	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Eindstadium nierfalen (follow up: range 3 maanden tot 36 maanden; vastgesteld met: eGFR)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^b	ernstig ^c	niet ernstig	niet gevonden	81/132 (61.4%)	88/141 (62.4%)	RR 0.98 (0.82 tot 1.19)	12 minder per 1.000 (from 112 minder tot 119 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
Sterfte ongeacht oorzaak (follow up: range 3 maanden tot 36 maanden)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	ernstig ^c	zeer ernstig ^e	niet gevonden	45/132 (34.1%)	48/141 (34.0%)	RR 1.01 (0.74 tot 1.39)	3 meer per 1.000 (from 89 minder tot 133 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten - niet gerapporteerd												
2	gerandomiseerde trials	-	-	-	-	-	De incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten is in beide RCTs niet gerapporteerd.		-	-	-	CRUCIAAL
Stakers als gevolg van ongunstige effecten - niet gerapporteerd												
2	gerandomiseerde trials	-	-	-	-	-	De incidentie stakers als gevolg van ernstige ongunstige effecten is in beide RCTs niet gerapporteerd.		-	-	-	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Het betreft een open-label studieopzet.

b. De Chi2-toets is borderline significant ($p=0,07$). Een statistisch significante Chi2-toets kan duiden op heterogeniteit. Daarnaast is de I2 - het percentage variatie tussen studies dat niet door toeval verklaard kan worden - >50%. Dit wordt gezien als substantieel. De puntschatters van beide geïnccludeerde studies wijzen bovendien een andere richting op (wel een klinisch relevant verschil vs. geen klinisch relevant verschil tussen keto/hydroxy-analogen+VLPD v.s. LPD).

c. De LPD-controlebehandelingen in de RCTs zijn strikter dan de standaardbehandeling in Nederland: 0,60-0,65 g eiwit/kg lichaamsgewicht/dag vs. 0,80 g eiwit/kg ideaal lichaamsgewicht/dag. Ondanks dat met de toepassing van keto/hydroxy-analogen in de Nederlandse praktijk t.o.v. de klinische studies een grotere reductie van de dagelijkse eiwitname te behalen valt, is niet te voorspellen of de gunstige effecten van keto/hydroxy-analogen in de Nederlandse klinische praktijk gunstiger of ongunstiger uit zullen vallen. Uit de subgroepanalyses volgt dat het noodzakelijk is om keto/hydroxy-analogen te combineren met een VLPD van 0,30 g eiwit per kg lichaamsgewicht per dag. Anders zijn de positieve effecten van keto/hydroxy-analogen niet klinisch relevant. Of een patiënt, ondanks zijn motivatie, compliant gaat zijn op een VLPD blijft onzeker en is moeilijk te voorspellen.

d. Het betreft een open-label studieopzet. Sterfte is een harde uitkomstmaat. Desondanks blijft er risico op bias bestaan vanwege de *open-label* studieopzet. De patiënt dient keto/hydroxy-analogen te combineren met een VLPD. Kennis over de toebedeelde behandeling kan beïnvloeden hoe trouw de patiënt is in het volgen van het dieet. Dit kan de uitkomst *sterfte ongeacht oorzaak* beïnvloeden.

e. De puntschatter suggereert geen klinisch relevant verschil in de kans op sterfte ongeacht oorzaak bij behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD vs. LPD. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist echter de klinische relevantiegrenzen van 0,75 en 1,25 waardoor de kans bestaat dat de kans op sterfte ongeacht oorzaak bij behandeling met keto/hydroxy-analogen+VLPD lager of hoger is t.o.v. LPD.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) in combinatie met een very low protein diet bij de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met chronische nieraandoening en | 2 februari 2024

Literatuur

1. Hahn D, Hodson EM and Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: Cd001892.
2. EMA. SmPC keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) 2021.
3. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Chronische Nierschade 2018.
4. Federatie Medisch Specialisten. Chronische Nierschade (CNS) 2018.
5. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Hartfalen 2010.
6. Federatie Medisch Specialisten. Kinderwens en Zwangerschap bij Chronische Nierschade 2021.
7. Infarmed. Decentralised Procedure RMS Final Assessment report 2020.
8. Bellizzi V, Signoriello S, Minutolo R, et al. 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; 115: 1404-17.
9. Di Iorio BR, Minutolo R, De Nicola L, et al. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 2003; 64: 1822-8.
10. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, et al. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 2164-76.
11. Malvy D, Maingourd C, Pengloan J, et al. Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 481-6.
12. Mircescu G, Gârneață L, Stancu SH, et al. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2007; 17: 179-88.
13. Fouque D and Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: Cd001892.
14. Bellizzi V, Chiodini P, Cupisti A, et al. Very low-protein diet plus ketoacids in chronic kidney disease and risk of death during end-stage renal disease: a historical cohort controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 71-7.
15. Chauveau P, Couzi L, Vendrely B, et al. Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a keto acid-supplemented very-low-protein diet. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 969-74.
16. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P, et al. Protein-restricted diets plus keto/amino acids--a valid therapeutic approach for chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2012; 22: S1-21.
17. Di Iorio BR, Bellizzi V, Minutolo R, et al. Supplemented very low-protein diet in advanced CRF: is it money saving? *Kidney Int* 2004; 65: 742.
18. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, et al. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 1989; 321: 1773-7.
19. Rosman JB, ter Wee PM, Meijer S, et al. Prospective randomised trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet* 1984; 2: 1291-6.
20. Chauveau P, Lebkiri B, Ployard F, et al. [Effect of keto analogs of essential amino acids on the progress of advanced chronic renal insufficiency: controlled prospective study]. *Nephrologie* 1986; 7: 137-42.
21. Jungers P, Chauveau P, Ployard F, et al. Comparison of ketoacids and low protein diet on advanced chronic renal failure progression. *Kidney Int Suppl* 1987; 22: S67-71.
22. Garneata L and Mircescu G. Effect of low-protein diet supplemented with keto acids on progression of chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2013; 23: 210-3.
23. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, et al. Efficacy and safety of a very-low-protein

diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. Am J Kidney Dis 2007; 49: 569-80.



Budget impact analyse van keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) in combinatie met een very low protein diet bij de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met chronische nieraandoening en een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van ≤ 25 ml/min/1,73m².

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 9 oktober 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2023000485
Volgnummer	2023002437
	KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	Mw. dr. H.A. Geuzinge
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Fresenius-Kabi

DEFINITIEF | Budget impact analyse van keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) in combinatie met een very low protein diet bij de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met chronische nieraandoening en ee | 9 oktober 2023

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—9
2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
2.4	Aannames—10
3	Budgetimpactanalyse—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15
6	Bijlage—17

DEFINITIEF | Budget impact analyse van keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) in combinatie met een very low protein diet bij de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met chronische nieraandoening en ee | 9 oktober 2023

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

1.1 Geregistreerde indicatie

Keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) zijn geregistreerd voor 'preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met een chronische nieraandoening, in combinatie met een beperkte eiwitinname via voeding van ≤ 40 g/dag. Dit geldt voor patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van ≤ 25 ml/min/1,73 m².^[1]

Chronische nierschade

Er is sprake van chronische nierschade (CNS) bij afwijkingen in de nierstructuur of nierfunctie, die gedurende meer dan 3 maanden aanwezig zijn. Voor het stadiëren van nierschade kan er onder andere gekeken worden naar de nierfunctie, uitgedrukt in (geschatte) glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR).

De eGFR kan onderverdeeld worden in zes stadia:

G1. Normaal of hoog (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m²)

G2. Mild afgenomen (eGFR = 60-89 ml/min/1,73m²)

G3a. Mild tot matig afgenomen (eGFR = 45-59 ml/min/1,73m²)

G3b. Matig tot ernstig afgenomen (eGFR = 30-44 ml/min/1,73m²)

G4. Ernstig afgenomen (eGFR = 15-29 ml/min/1,73m²)

G5. Nierfalen (eGFR < 15 ml/min/1,73m²)

De geregistreerde indicatie van keto/hydroxy-analogen betreft dus patiënten in stadium 5 en een deel van de patiënten in stadium 4.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Op basis van de Nederlandse richtlijn voor CNS wordt eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag geadviseerd in geval van een eGFR < 30 ml/min/1,73m².^[2] Dit advies geldt niet voor patiënten die dialyseren.

Het gebruik van keto/hydroxy-analogen kan toegevoegd worden aan het eiwitbeperkte dieet (*low protein diet* [LPD]). Hiermee kan de eiwitinname verder verlaagd worden dan nu in de richtlijn wordt aanbevolen. In dit geval wordt er gesproken van een zeer beperkt eiwitdieet (*very low protein diet* [VLPD]). De beroepsgroep geeft aan dat dit voor een smallere groep patiënten geadviseerd zal worden dan voor de patiëntengroep waarvoor het huidige dieetadvies geldt. Een

VLPD in combinatie met keto/hydroxy-analogen zal waarschijnlijk alleen geadviseerd worden voor a) patiënten met zeer ernstig gestoorde nierfunctie (eGFR <5-10 ml/min/1,73m²) die niet gedialyseerd kunnen of willen worden (zoals ouderen die met conservatieve therapie behandeld worden) of op korte termijn een niertransplantatie kunnen ondergaan; en b) zwangere vrouwen met een eGFR <20-30 ml/min/1,73m² en oplopend ureum.

Gezien de gespecialiseerde problematiek bij deze patiënten, zullen keto/hydroxy-analogen uitsluitend door nefrologen voor worden geschreven; en dus niet in de eerste lijn door huisartsen.

Ook in de richtlijn 'Kinderwens en zwangerschap bij nierziekten' wordt een eiwitbeperkt dieet geadviseerd (minimaal 0,8g/kg ideaalgewicht) voor zwangere vrouwen met CNS. Ook staat beschreven dat een strenger eiwitbeperkt dieet overwogen kan worden bij zwangere vrouwen met (ver)gevorderde CNS, met eventuele aanvulling van aminozuursupplementen.^[3]

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Uit cijfers van de Nieratlas blijkt dat er in 2019 in totaal 23.365 patiënten waren met CNS en een ernstige verminderde nierfunctie, die niet behandeld worden met dialyse of een niertransplantatie.^[4] Het Zorginstituut neemt de cijfers van 2019 als basis in deze BIA, omdat de recentere cijfers uit 2020 beïnvloed zijn door de coronapandemie. Er zijn nog geen recentere data beschikbaar in de database.

Aantal patiënten met zeer ernstig gestoorde nierfunctie zonder nierfunctie- vervangende therapie

Zoals in **paragraaf 1.2** beschreven, zal een VLPD met gebruik van keto/hydroxy-analogen waarschijnlijk geadviseerd worden voor patiënten met een zeer ernstig gestoorde nierfunctie ($eGFR < 5-10$ ml/min/1,73m²), die niet gedialyseerd kunnen of willen worden (zoals ouderen die met conservatieve therapie behandeld worden) of op korte termijn een niertransplantatie kunnen ondergaan. Om een schatting te maken van dit aantal patiënten, wordt er gerekend met de prevalentie op basis van de Nieratlas: 23.365 patiënten in 2019.^[4] Van deze patiënten is echter geen stadiumverdeling bekend. Om toch te kunnen berekenen hoeveel patiënten CNS stadium 4 hebben en hoeveel CNS stadium 5, wordt gebruik gemaakt van een gepubliceerde studie van Van Blijderveen et al.^[5] Op basis van de stadiumverdeling van prevalentie CNS in Nederland in deze studie berekent het Zorginstituut dat 71,7% van de patiënten met een $eGFR < 30$ ml/min/1,73m² CNS stadium 4 heeft ($eGFR = 15-29$ ml/min/1,73m²) en 28,3% CNS stadium 5 ($eGFR < 15$ ml/min/1,73m²) (zie **tabel B1** in de bijlage voor de berekening). In tegenstelling tot de cijfers van de Nieratlas betreft deze stadiumverdeling ook patiënten, die gedialyseerd worden. Om een schatting te maken van het aantal patiënten met een $eGFR < 10-15$ ml/min/1,73m², die niet gedialyseerd worden, moet hiervoor gecorrigeerd worden. In 2019 maakten er in totaal 6.399 patiënten gebruik van nierdialyse → deze patiënten hebben doorgaans CNS stadium 5.^[4] Wanneer deze cijfers gecombineerd worden met bovenstaande, dan zouden er 8.424 patiënten CNS stadium 5 hebben $((23.365 + 6.399) * 28,3\%)$. Hiervan zouden er dan 2.025 geen gebruik maken van dialyse $(8.424 - 6.399)$. In **tabel 1** zijn bovenstaande berekeningen schematisch weergegeven.

Het Zorginstituut vermoedt dat een deel van deze groep patiënten geen dieet wil volgen, of wegens comorbiditeiten of ondervoeding geen VLPD zal volgen. Er zijn weinig studies beschikbaar waarin is onderzocht hoe vaak dit het geval is. Een Italiaanse studie liet zien dat dit bij 23% van de patiënten met CNS stadium 4 en 5 het geval was.^[6] De beroepsgroep heeft echter aangegeven te verwachten dat dit percentage in de Nederlandse praktijk hoger ligt. De beroepsgroep verwacht dat ongeveer 33% van de patiënten, die nu het advies krijgen om een LPD te volgen, ook daadwerkelijk een eiwitname van 0,8 g/kg ideaal gewicht bereikt. Uit de farmacotherapeutische analyse van het Zorginstituut blijkt dat keto/hydroxy-analogen, ter preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme, in combinatie met een VLDP (0,30 g/kg/dag), voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassenen met een chronische nieraandoening ($eGFR < 25$ ml/min/1,73 m²) die reeds compliant zijn op een LPD (0,60 g/kg/dag). Het Zorginstituut concludeert daarom dat alleen bij patiënten die in staat zijn succesvol een LPD te volgen, VLPD + keto/hydroxy-analogen voldoen

aan de stand van de wetenschap en praktijk. Bij patiënten waarbij dit niet vooraf bepaald is, is dat niet het geval.

Het Zorginstituut benadrukt dat het geschatte aantal patiënten een grove schatting is en dat dit mogelijk een overschatting kan zijn van deze specifieke subgroep. De berekening gaat namelijk uit van CNS stadium 5. Daarvan is de grenswaarde van de eGFR 15 ml/min/1,73m². De beroepsgroep heeft echter aangegeven dat zij een plaats ziet voor een VLPD + keto/hydroxy-analogen bij patiënten met een eGFR<5-10 ml/min/1,73m².

Tabel 1: Berekening van het aantal patiënten met een zeer ernstig gestoorde nierfunctie zonder nierfunctievervangende therapie

	Aantal
Prevalentie CNS stadium 4 en 5 (geen nierfunctievervangende therapie)	23.365
Percentage CNS stadium 5	28,3%
Aantal dialysepatiënten (CNS stadium 5)	6.399
Totaal aantal patiënten CNS stadium 5	8.424 ((23.365+6.399)*28,3%)
Totaal aantal patiënten CNS stadium 5 zonder nierfunctievervangende therapie	2.025 (8.424-6.399)
Percentage patiënten succesvol LPD	33%
Aantal patiënten in aanmerking voor VLPD + keto/hydroxy-analogen	668 (2.025*33%)

Gegevens op basis van het jaar 2019
 stadium 4: eGFR=15-29 ml/min/1,73m²
 stadium 5: eGFR<15 ml/min/1,73m²

Aantal zwangere vrouwen

In de leeftijdscategorie 20-44 jaar zijn er 230 vrouwen met een eGFR<30 ml/min/1,73m², die niet behandeld worden met nierfunctievervangende therapie.^[4] Op basis van cijfers van het CBS blijkt dat vrouwen van het geboortecohort 1983 (die nu dus 40 jaar oud zijn) gemiddeld 1,8 kinderen krijgen.^[7] Wanneer het aantal kinderen vermenigvuldigd wordt met de duur van een zwangerschap, betekent dit dat vrouwen in de betreffende periode van 25 jaar (leeftijd 20-44 jaar) gemiddeld 1,35 jaar zwanger zijn ((9*1,8)/12). Omgerekend is dan de kans dat een vrouw in een bepaald jaar tussen leeftijd 20 en 44 zwanger is 5,4% (1,35/25=5,4%). Dit zou betekenen dat er per jaar ongeveer 12 vrouwen met een ernstig verminderde nierfunctie zwanger zijn (5,4%*230). Het Zorginstituut benadrukt dat ook dit een grove schatting is. De beroepsgroep heeft voorafgaande aan de beoordeling aan het Zorginstituut gemeld te verwachten dat zwangere vrouwen met (ver)gevorderde CNS-stadia sterk gemotiveerd zullen zijn een strenger eiwitbeperkt dieet te volgen, aangezien daarmee polyhydramnion bij het kind te voorkomen is en een langere zwangerschapsduur met hoger geboortegewicht te bereiken is, indien het serum ureum <17 mmol/l is.

Totaal aantal patiënten

Op basis van het bovenstaande neemt het Zorginstituut aan dat er in 2019 in totaal ongeveer 680 patiënten in aanmerking zouden zijn gekomen voor een VLPD met gebruik van keto/hydroxy-analogen. Uit cijfers van de Nieratlas blijkt dat de prevalentie van CNS stadium 4 en 5 (eGFR<30ml/min/1,73m²) waarbij geen niervervangende therapie wordt toegepast, stijgende is. In 2015 bedroeg de prevalentie 16.653. Dat is opgelopen naar 23.365 in 2019. Dit staat gelijk aan een stijging van 8,8% per jaar ((23.365/16.653)^(1/4)). Wanneer deze stijging wordt doorgetrokken naar jaar 1, 2 en 3 van deze BIA (respectievelijk 2024, 2025 en

2026), komt het totaal aantal patiënten uit op respectievelijk 1.038, 1.130 en 1.230 patiënten (zie **tabel 2**).

Marktpenetratie

De verwachting ten aanzien van de marktpenetratie is ook voor deze beoordeling nagevraagd bij de beroepsgroep. Zij gaven aan dat in het eerste jaar er slechts een klein aantal patiënten (<100) behandeld zullen worden. In de loop van 3 jaar zal dit naar verwachting toenemen tot (geschat) circa 500 patiënten, als er bij de behandelende nefrologen meer kennis hierover is opgebouwd en er ook meer klinische ervaring mee is opgedaan. Daarom gaat het Zorginstituut in deze BIA uit van een geleidelijke uptake van keto/hydroxy-analogen, van 15% in jaar 1 naar 45% in jaar 3. In het eerste jaar wordt uitgegaan van een lage marktpenetratie, wat oploopt over de tijd naarmate nefrologen meer kennis en ervaring hiermee hebben opgedaan (zie **tabel 2**).

Tabel 2: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks gebruik zal gaan maken van keto/hydroxy-analogen

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor keto/hydroxy-analogen	1.038	1.130	1.230
Marktpenetratie	15%	30%	45%
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks gebruik zal maken van keto/hydroxy-analogen	156	339	553

Indicatieverbreding en off-labelgebruik

Het Zorginstituut verwacht geen indicatie-uitbreidingen en ook geen off-labelgebruik. Het Zorginstituut sluit echter niet uit dat ook patiënten met een eGFR van 15-25 ml/min/1,73m² gebruik zullen gaan maken van keto/hydroxy-analogen, omdat dat binnen de geregistreerde indicatie valt. Aangezien het percentage patiënten dat succesvol een LPD volgt erg laag is, acht het Zorginstituut de kans klein dat dit veelvuldig zal gebeuren.

2.2 Substitutie

Er vindt geen substitutie plaats door inzet van keto/hydroxy-analogen.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Keto/hydroxy-analogen zijn verkrijgbaar in de vorm van filmomhulde tabletten. De apotheekinkoopprijs (AIP) bedraagt €0,75 per tablet. De aanbevolen dosering voor volwassenen met een lichaamsgewicht van 70 kg is 4 tot 8 tabletten drie keer per dag tijdens de maaltijd. De tabletten dienen te worden ingenomen zolang de eGFR lager is dan 25 ml/min/1,73m² en de dagelijkse eiwitname via voeding tegelijkertijd beperkt is tot 40 g/dag of minder.^[1] De behandeling dient te worden voortgezet tot aan dialyse of niertransplantatie.

De registratiehouder gaat in haar schatting van de budgetimpact uit van een gemiddelde inname van 12 tabletten per dag (3x4). Op de website van de registratiehouder is te lezen dat de aanbevolen dosering gebaseerd is op 1 tablet per 5 kg lichaamsgewicht.^[8] Uit een recente klinische studie blijkt dat de studiedeelnemers gemiddeld 72,4 kg en 70,2 kg (in respectievelijk de VLPD- en LDP-groep) wogen op baseline.^[6] Het Zorginstituut gaat daarom in een realistisch scenario uit van een gemiddeld aantal van 14 tabletten per dag (70/5). In een minimaal scenario wordt uitgegaan van 12 tabletten per dag (3x4) en in een

maximaal scenario van 24 tabletten per dag (3x8) (zie **tabel 3**). Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw. De totale kosten per patiënt per jaar komen dan uit op €3.832,50 per patiënt per jaar in het realistische scenario.

Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van keto/hydroxy-analogen

	Realistisch scenario	Minimaal scenario	Maximaal scenario
Aantal tabletten per dag	14 (70kg/5)	12 (3x4)	24 (3x8)
AIP per tablet	€0,75	€0,75	€0,75
Therapietrouw	100%	100%	100%
Aantal ingenomen tabletten per jaar	5.110	4.380	8.760
Kosten per patiënt per jaar	€3.832,50	€3.285,00	€6.570,00

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- In 2019 waren er 2.025 patiënten met CNS stadium 5 die geen gebruik maakten van nierfunctievervangende therapie en hiervan volgt 33% succesvol een LPD.
- Alleen patiënten die eerder succesvol een LPD volgden, komen in aanmerking voor VLPD in combinatie met gebruik van keto/hydroxy-analogen.
- In 2019 zouden 12 zwangere vrouwen met CNS (eGFR<20-30ml/min/1,73m²) in aanmerking komen voor gebruik van keto/hydroxy-analogen.
- De prevalentie van de geïndiceerde populatie stijgt met 8,83% per jaar.
- De marktpenetratie is 15% in jaar 1, 30% in jaar 2 en 45% in jaar 3
- Er worden dagelijks gemiddeld 14 tabletten ingenomen. In een minimaal scenario wordt uitgegaan van 12 tabletten per dag; in een maximaal scenario van 24 tabletten per dag.
- Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw.

3 Budgetimpactanalyse

In **tabel 4** staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer keto/hydroxy-analogen aan het bestaande behandelingsarsenaal worden toegevoegd bij de indicatie patiënten met CNS stadium 4 en 5. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. Op basis van het realistische scenario zullen de kosten in jaar 3 in totaal €2,1 miljoen bedragen.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van keto/hydroxy-analogen aan het behandelarsenaal voor patiënten met CNS stadium 4 en 5

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Realistisch scenario	€597.870	€1.299.218	€2.119.373
Minimaal scenario	€512.460	€1.113.615	€1.816.605
Maximaal scenario	€1.024.920	€2.227.230	€3.633.210

DEFINITIEF | Budget impact analyse van keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) in combinatie met een very low protein diet bij de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met chronische nieraandoening en ee | 9 oktober 2023

4 Conclusie

Rekening houdend met aannames omtrent de patiëntenaantallen, de plaatsbepaling, de marktpenetratie en het aantal in te nemen tabletten zal opname op lijst 1B van het GVS van keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) bij CNS stadium 4 en 5 gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €2,1 miljoen. De totale kosten per patiënt per jaar bedragen €3.832,50. Er zullen naar verwachting 553 patiënten gebruik gaan maken van keto/hydroxy-analogen in jaar 3. Het Zorginstituut benadrukt ervan uit te gaan dat keto/hydroxy-analogen voor een beperktere groep patiënten ingezet zal worden (patiënten met een eGFR<5-10 ml/min/1,73m² en zwangere vrouwen met (ver)gevorderde CNS) dan waar het voor geregistreerd is.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 9 oktober 2023.

DEFINITIEF | Budget impact analyse van keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) in combinatie met een very low protein diet bij de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met chronische nieraandoening en ee | 9 oktober 2023

5 Referenties

1. EMA. SmPC Ketosteril. 2021. Geraadpleegd op via.
2. Federatie Medisch Specialisten. Chronische nierschade (CNS). 2018. Geraadpleegd op 22 oktober 2021 via https://richtlijnen database.nl/richtlijn/chronische_nierschade_cns/startpagina_-_chronische_nierschade_cns.html.
3. Federatie Medisch Specialisten. Kinderwens en zwangerschap bij nierziekten. 2021. Geraadpleegd op 31 januari 2023 via https://richtlijnen database.nl/richtlijn/zwangerschap_en_chronische_nierschade_cns/startpagina_-_zwangerschap_en_chronische_nierschade.html.
4. Nieratlas. Chronische nierschade - aantal patiënten. 2022. Geraadpleegd op 30 januari 2023 via <https://www.nieratlas.nl/thema/aantalpatienten/prevalentie/chronischenierschade>.
5. van Blijderveen JC, Straus SM, Zietse R, et al. A population-based study on the prevalence and incidence of chronic kidney disease in the Netherlands. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 583-92.
6. Bellizzi V, Signoriello S, Minutolo R, et al. 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; 115: 1404-17.
7. CBS. Kerncijfers geboorte; waarneming en prognose, geboortegeneratie. 2020. Geraadpleegd op 30 januari 2023 via <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/84878NED/table?dl=4BB03>.
8. Fresenius Kabi. Ketosteril® - Characteristics - Dosage instructions. Jaar onbekend. Geraadpleegd op 27 januari 2023 via <https://www.fresenius-kabi.com/eg/products/ketosteril>.

DEFINITIEF | Budget impact analyse van keto/hydroxy-analogen (Ketosteril®) in combinatie met een very low protein diet bij de preventie en behandeling van schade als gevolg van een defect of gebrekkig eiwitmetabolisme bij volwassenen met chronische nieraandoening en ee | 9 oktober 2023

6 Bijlage

Tabel B1: prevalentie en verdeling CNS stadium 4 en 5

Ziektestadium	Prevalentie Van Blijderveen et al.^[5]	Stadiumverdeling (% van het totaal met eGFR<30 ml/min/1,73m²)
Stadium 4	0,38%	71,70%
Stadium 5	0,15%	28,30%
Totaal	0,53%	100%