

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Ketosteril filmtabletta, 100x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A készítmény a **V06DD** ATC-kódú **aminosavakat (ketoanalóg aminosavak)** tartalmazza, mely jelenleg kiemelt, indikációhoz kötött támogatási kategóriában az alábbi indikációs ponton támogatott:

EÜ100 33.:

„Krónikus veseelégtelenség mellett fellépő táplálkozási fehérjehiány esetén, amennyiben a GFR 25 ml/perc értéknél kevesebb, és az előírt fehérjebevitel maximum napi 40 g, a diéta kiegészítéseként.”

A kérelem áremelésre irányul, valamint a Kérelmező a nevezett termék indikációs pontjának módosítását kéri:

„Krónikus veseelégtelenség mellett fellépő táplálkozási fehérjehiány esetén, amennyiben a GFR 30 ml/perc értéknél kevesebb, és az előírt fehérjebevitel maximum napi 40 g, a diéta kiegészítéseként indikáció szerint támogatott.”

A Ketosteril filmtabletta alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

- *Krónikus vesebetegség (KVB) III. szakaszában, 60 ml/perc GFR érték alatt, ha a hagyományos alacsony fehérjetartalmú diéta (AFD, 0,6 g/ttkg/nap) mellett a GFR csökkenés mértéke a havi 0,5 ml/perc/1,73 m² értéket meghaladja, a beteg szérum-foszfát értékei hagyományos fehérjebevitel mellett tartósan 1,5 mmol/l feletti, és/vagy az esszenciális aminosavak bevitele a hagyományos tápanyagokkal akadályokba ütközik (gyomor-bél panaszok).*
- *A krónikus veseelégtelenség IV szakaszában 30 ml/perc GFR érték alatt. Mivel szupplementálás nélkül az ekkor indokolt 0,4 g/ttkg/nap AFD biztosan fehérje-malnutricióhoz vezet, ezt kiegészíti az anyagcserét modifikáló ketosav/aminosav adása.*
- *Nem veseelégtelen, proteinúriás betegek (pl. nefrózis szindróma, diabéteszes nefropátia) súlyos fehérjehiányának (szérum-albumin < 30 g/l) korrekciójára, a szérum-albumin szint normalizálását célzó kezelés részeként.*
- *Dializált betegek (HD, PD, HDF) diétájának pótlására (szupplementálás), ha megfelelő energia*- és fehérjebevitel, valamint dialízis adag** mellett alultápláltság/sorvadás jelei észlelhetők. Az adagolás ebben az esetben az alultápláltság/ sorvadás jeleinek megszűnéséig (szérum-albumin, BMI, SZTF)*** tart. A Ketosterilt ekkor a betegek a hagyományos étrend mellett szedik. (* ≥ 30 kcal/ttkg/nap; ** az érvényes MNT-ADU*

szerint; *** szérum-albumin 35 g/l felett, BMI norm. tartomány, SZTF pontszám max. 6, ill. A-kategória)

- Dializált betegek terápiarezisztens, az előírt hagyományos fehérjebevitel és per os foszfátkötők mellett nem uralható hiperfoszfatémiaja, szekunder hiperparatireózisra utaló iPTH értékekkel.

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Ketosteril filmtabletta, 100x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H. Németország
Forgalomba hozatali engedély száma:	OGYI-T-4359/01
Forgalomba hozatal dátuma:	1995.02.08
Engedélyezés jogalapja:	Önálló teljes
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2021-10-13-án érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2021-12-02-i véleményezési határidővel. A kérelem megfelel a formai és tartalmi követelményeknek.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Krónikus veseelégtelenség esetén alkalmazott nagyon alacsony fehérjetartalmú étrend (VLPD: very low-protein diet) kiegészítésére alkalmas a készítmény. Alkalmazásával a fehérjealultápláltság kialakulása nélkül lehetséges tartósan alkalmazni a diétát. Jelenleg a nemzetközi irányelvek alapján a fehérjebevitel mértékét $<30 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ eGFR érték esetén $0,8 \text{ g/ttkg/nap}$ szintre ajánlott csökkenteni. Az ilyen mértékű fehérjebevitel szoros követést igényel, ugyanakkor kiegészítő ketosav alkalmazását már nem említi az áttekintett ajánlások legtöbbje.

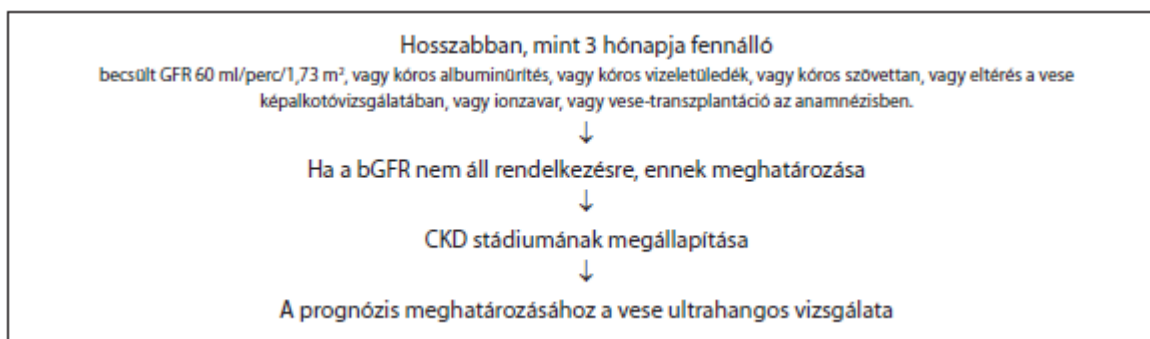
2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A megjelölt indikációs ponton a kérelemben szereplő termék két kiszerelése támogatott, ettől eltérő törzskönyvezett készítmény jelenleg nem érhető el.

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

A releváns terápiás terület bemutatása

Idült vesebetegség (chronic kidney disease, CKD) esetén a vese strukturális vagy funkcionális eltérése 3 hónapnál hosszabb ideje fennáll és hatása van az egyén egészségére (D: Az ajánlást hazai szakértői vélemények támasztják alá), illetve önmagában, ha a GFR érték legalább 3 hónapja $< 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$. Hazánkban az 1,5 millióhoz közelíthet, vagy azt meg is haladhatja a CKD-ban szenvedők száma. A legjelentősebb hazai mortalitási ok, a kardiovaszkuláris halálozás hátterében álló jelentős kockázati tényező a CKD.¹



1. ábra: A CKD definíciója, stádium megállapítása, aktivitásának követése és progressziójának becslése.

A vese ultrahangos vizsgálata során a veseméretet és a veseparenchyma-állomány vastagságát kell meghatározni.

Forrás: Szakmai irányelv¹

A CKD osztályozásakor az alapbetegség, valamint a glomeruláris filtráció ráta (GFR) és fehérjevizelés (proteinuria vagy albuminuria) mértékének figyelembevétele javasolt (B: Az ajánlást elfogadhatóan megbízható bizonyítékok támasztják alá).



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levél cím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

1. táblázat: A CKD definíciója, stádiummegállapítása, a progresszió, az általános és kardiovaszkuláris halálozás kockázatának becslése a GFR és a fehérjevizelés (albuminuria) alapján

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased < 30 mg/g < 3 mg/mmol	Moderately increased 30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	Severely increased > 300 mg/g > 30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥ 90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	< 15			

Forrás KDIGO 2021² zöld: alacsony; sárga: mérsékelt, narancs: nagy; vörös: igen nagy kardiovaszkuláris halálozás kockázata

Kezelési lehetőségek:

nem gyógyszeres kezelési lehetőségek:

- optimális testsúly (testtömegindex, body mass index, BMI) elérése,
- fizikai aktivitás,
- a dohányzás abbahagyása és az alkoholfogyasztás mérséklése,
- diéta vagy étrendi kezelés

gyógyszeres kezelési lehetőségek:

- hipertónia kezelésére RAS-gátló
- kóros albuminürítés esetén hipertónia nélkül is ACE-gátló vagy ARB
- kalcium-antagonisták, diuretikumok (furosemid), béta-blokkolók
- diabetes esetén SGLT-2 gátlók, glukagonszerű-peptid-1-receptor-agonista
- anaemia esetén eritropoiesis stimuláló faktorok (ESA)
- krónikus glomeruláris betegségek esetén alkalmazható immunszuppresszív szer, nagy dózisú szteroid stb.

Az egyes stádiumokhoz tartozó általános terápiás lehetőségeket a 2. táblázat foglalja össze.



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

2. táblázat: Egyes CKD stádiumok esetén ajánlott kezelések

Szűrés diagnózis stádium	Kezelés	Orvos
CKD-szűrés ¹ CKD-diagnózis ²		Nefrológus, nem nefrológus, nem háziorvos szakorvos, háziorvos
CKD1 ³	Specifikus kezelés Nem specifikus kezelés: RAAS-gátlás, SGLT-2-gátlás*, antihipertenzívum, statin	Nefrológus, nem nefrológus, nem háziorvos szakorvos, háziorvos
CKD2 ⁴	Specifikus kezelés Nem specifikus kezelés: RAAS-gátlás, SGLT-2-gátlás*, antihipertenzívum, statin	Nefrológus, nem nefrológus, nem háziorvos szakorvos, háziorvos
CKD3 ⁵	Specifikus kezelés Nem specifikus kezelés: RAAS-gátlás, SGLT-2-gátlás*, antihipertenzívum, statin	Nefrológus, nem nefrológus, nem háziorvos szakorvos, háziorvos
CKD4 ⁶	Specifikus kezelés Nem specifikus kezelés: RAAS-gátlás, SGLT-2-gátlás*, antihipertenzívum, statin, kacs-diuretikum, ESA MBD, alkalizálás	Nefrológus
CKD5 ⁷	Specifikus kezelés Nem specifikus kezelés: RAAS-gátlás, antihipertenzívum, statin, kacs-diuretikum, ESA MBD, alkalizálás	Nefrológus
CKD5D ⁸	Specifikus kezelés Nem specifikus kezelés: RAAS-gátlás, antihipertenzívum, statin, kacs-diuretikum, ESA MBD, alkalizálás Vesepótló-kezelés	Nefrológus

¹: a szűrés elsősorban a bGFR < 60 ml/perc/1,73 m²-re és a kóros albuminuriára (proteinuriára) alapozott, kivétel

² felállításához alkalmazni kell. ³⁻⁷: Nem specifikus kezelés a RAAS-gátlás és ³⁻⁶ az SGLT-2-gátlás is. ⁶⁻⁸: jelenleg szakmai vita tárgya az, hogy a RAAS-gátlást el kell-e hagyni, csökkenteni kell-e a dózist a bGFR-nek megfelelően, vagy ezeket nem kell tenni. *: Az SGLT-2-gátlók közül a dapagliflozinra áll rendelkezésre bizonyíték (az alkalmazási előirat szerint bGFR = 25 ml/perc/1,73 m²-ig adható), a nem diabetesesek elsősorban a következők voltak: IgA-nephropathia, FSGS és hipertenzív nephropathia; kizárásra kerültek: ANCA-vasculitis, ADPKD, lupus nephropathia, kétoldali arteria renalis stenosis. Rövidítések jegyzéke: CKD = idült vesebetegség, CKD1-5 = az idült vesebetegség stádiumai, CKD5D = CKD5 dialízissel, RAAS = renin-angiotenzinaldoszteronrendszer, SGLT-2 = nátrium-glukóz-kotranszporter-2, ESA = eritropoezist stimuláló anyag, MBD = csont- és ásványianyagcsere-zavar, vesepótló-kezelés = hemodialízis, peritoneális dialízis, vesetranszplantáció, szimultán vese-pancreas-transzplantáció.

Forrás: Szakmai irányelv¹

A magas összfehérje bevitel, különösen a nem tejtermékekből származó állati fehérje magas bevitele felgyorsíthatja a vesefunkció romlását. A <30 ml/perc/1,73 m² eGFR érték esetén az irányelvek ajánlásai alapján a fehérjebevitelt 0,80 g/kg/nap-ra célszerű korlátozni (3. táblázat).

**OGYÉI**Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu**3. táblázat: Krónikus veseelégtelenségben a fehérjebevitellel kapcsolatos ajánlások**

Irányelv	Ajánlás
ESPEN 2006³ ESPEN 2009⁴	A 2006-ban megjelent enterális táplálásról és a 2009-ben megjelent parenterális táplálásról szóló irányelvben a fehérje-bevitellel kapcsolatban az alábbi ajánlásokat teszi: - GFR 25-70 ml/perc/1,73 m² 0,55-0,60 g/ttkg/nap fehérjebevitel - GFR <25-70 ml/perc/1,73 m² 0,55-0,60 g/ttkg/nap fehérjebevitel vagy 0,28 g/ttkg/nap fehérjebevitel essenciális aminosav/essenciális aminosav+ketosav kombinációjával Az irányelvekben alkalmazott GFR értékek alapján a jelenlegi indikációsponzt szövegezése megfelelő.
ESPEN 2021⁵	A 2021-ben publikált ajánlás a hospitalizált betegek táplálásáról szól, a stabil CKD-s betegek kezeléséről nem rendelkezik. Az alacsony fehérjebevitelt/konzervatív táplálást a <0,7 g/ttkg/nap protein esetén határozta meg.
KDIGO 2012⁶	Az irányelv a fehérje-bevitellel kapcsolatban az alábbi ajánlásokat teszi: - CDK 4 és 5-ös stádiumú betegek esetén (<30 ml/perc/1,73 m²) 0,8 g/ttkg/nap-ra csökkenteni a fehérjebevitelt diabetes társbetegséggel (2C: ajánlás alacsony szintű evidencia alapján) vagy anélkül (2B: ajánlás közepes szintű evidencia alapján), megfelelő betegdukáció mellett - a progresszió kockázatával járó krónikus vesebetegségben ajánlott a magas fehérjebevitelt (41,3 g/ttkg/nap) kerülni (2C: ajánlás alacsony szintű evidencia alapján)
KDOQI 2020⁷	Az irányelv a fehérje-bevitellel kapcsolatban az alábbi ajánlásokat teszi: - CDK 3 - 5-ös stádiumú (<60 ml/perc/1,73 m²), metabolikusan stabil, nem dializált betegek esetén (a végállapotú veseelégtelenség/halálozás rizikójának csökkentése 1A, és az életminőség javítása 2C) - alacsony fehérjebevitel: 0,55 - 0,60 g/ttkg/nap vagy - nagyon alacsony fehérjebevitel, 0,28 – 0,43 g/ttkg/nap kiegészítve ketosavval - CDK 3 - 5-ös stádiumú (<60 ml/perc/1,73 m²), diabetesben szenvedő betegek esetén 0,60- 0,80 g/ttkg/nap fehérjebevitel javasolt (szakértői vélemény alapján)
NICE 2021⁸	A nagyon alacsony fehérjebevitel (<0,6-0,8 g/ttkg/nap) nem ajánlott felnőttek részére.
Renal Association 2019⁹	A nem dializált 4. és 5. stádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek számára a 0,8-1,0 g/ttkg/nap fehérjebevitel alkalmazható (1C: erős ajánlás mérsékelt szintű evidencia alapján).
Jelenleg érvényben lévő (2021.10.19-2024.10.15) hazai	A diétás fehérjemegszorítás csökkenti a GFR romlását (B), a különböző stádiumokban különböző hatásfokkal. Az ajánlott fehérje mennyiségét, mindig személyre szabott a páciens aktuális laboreredményeinek és egészségi állapotának függvényében javasolt módosítani. - A kezelés során a 0,8 g /ideális testsúly kg fehérjebevitelt érdemes tartani (B). - Nem dializált CKD-s cukorbetegeknek 0,8 g/testsúly kg/nap a javasolt fehérjebevitel (A) A: Az ajánlást erősen megbízható bizonyítékok támasztják alá

szakmai irányelv¹	B: Az ajánlást elfogadhatóan megbízható bizonyítékok támasztják alá
UpToDate 2021¹⁰	Az optimális étrend az eGFR értéktől, a vesebetegség típusától és egyéb társbetegségek jelenlététől függően változik. Csökkent veseműködés esetén eGFR <60 ml/perc/1,73 m ²) 0,8 g/ttkg/nap fehérjebevitel ajánlott, a nagyon alacsony fehérjebevitel (<0,6 g/ttkg/nap) hosszútávú eredmények alapján nem ajánlott. A csökkent fehérjebevitel mellett szükséges 6 havonta a megfelelő energiabevitel és a fehérje alultápláltság vizsgálata.

Forrás: saját szerkesztés

Ketosavak:

A ketosavak az esszenciális aminosavak nitrogénmentes előanyagai, melyek a szervezetbe jutva a nem esszenciális aminosavakkal kapcsolódva esszenciális aminosavakká metabolizálódnak, úgy, hogy közben nem növelik a szérum kreatininértékét. Alkalmazásuk 0,5-0,6 g/ttkg/nap fehérjemegszorítás mellett indokolt, mivel mintegy felére csökkentik a nitrogénbevitelt. Az alacsony fehérjebevitel ketosavakkal történő kiegészítése a kalcium és foszfor-anyagcserét és a szekunder hyperparathyreosist kedvezően befolyásolhatja. Az alacsony fehérjebevitel ketosavakkal történő kiegészítésének célja hosszú távon a tápláltsági állapot megőrzése.^{11,12}

A növényi eredetű alacsony fehérjebevitel (0,3 g/ttkg/nap) ketosavval történő kiegészítésének hatását vizsgálva alacsony fehérjebevitellel (0,6 g/ttkg/nap) szemben kedvezőbbnek bizonyult (eGFR érték csökkenésben, a dialízis elkerülésében) hasonló biztonságossági profil mellett. Ugyanakkor ebben a hatásban a ketosavak szerepe nehezen meghatározható.¹³ A 2019-ben egy kongresszuson bemutatott frissített eredmények alapján a nagyon alacsony növényi eredetű fehérjebevitel ketosavval kombinációban hosszútávon alkalmazhatónak és biztonságosnak tűnik, növelheti a betegek túlélését és csökkentheti a vesék állapotának romlását, ugyanakkor a frissített eredményekről absztrakt érhető el.¹⁴

A Hahn és munkatársai által 2018-ban publikált Cochrane metaanalízis¹⁵ a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén alkalmazott fehérjedietákat hasonlította össze:

- normál: $\geq 0,8$ g/ttkg/nap
- alacsony: 0,5-0,6 g/ttkg/nap
- nagyon alacsony: 0,3-0,4 g/ttkg/nap
- kiegészítésként esszenciális aminosavak és/vagy ketosavak

A 2020-ban megjelent frissített verzióban¹⁶ a kérelem alapján releváns indikációban új eredmények nem születtek. A metaanalízisben szereplő vizsgálati eredmények alapján a szerzők a nagyon alacsony fehérjebevitel (0,3-0,4 g/ttkg/nap+ esszenciális aminosavak és/vagy ketosavak) a 4. és 5. stádiumból végstádiumba progrediáló betegek számát az alacsony vagy normál fehérjebevitelhez képest, ugyanakkor kevés adat áll rendelkezésre a nemkívánatos hatásokról (súlykülönbségek, fehérjeenergiavesztés), életminőségről, amelyek az étrend betarthatóságával állhatnak összefüggésben.

4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A kérelem az EÜ100 33. indikációs pont módosítását kérelmezi a Ketosteril filmtabletta, 100x készítmény jelenleginél magasabb termelői ára mellett.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek kezelésében alkalmazandó Ketosteril filmtabletta költségét vetette össze az alacsony fehérjetartalmú diétával szemben. Feltételezése alapján a Ketosteril-terápia hatékonyan tolja ki dialízis megkezdését, ami a költségek szempontjából számszerűsíthető nyereséget jelent a finanszírozó számára.

A Kérelmező által kalkulált eredmények alapján a kérelmezett készítmény befogadásának második évétől költségmegtakarítás érhető el az alacsony fehérjetartalmú diétával szemben.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Ketosteril filmtabletta, 100x készítmény jelenleg társadalombiztosítási támogatásban részesül az EÜ100 33. indikációs ponton. A kérelmezett termék kérelemben megjelölt termelői ára magasabb a 2021 novemberi publikus gyógyszer törzsben publikált termelői áránál, így a benyújtott kérelem a tartalmát tekintve áremelési kérelemnek felel meg.

A Kérelmező által benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés a kérelmezett terápia költségét veti össze az alacsony fehérjetartalmú diétával, ugyanakkor nem vizsgálja a Ketosteril filmtabletta, 100x készítmény áremelésének hatását a jelenlegi árral összevetve. Továbbá nem tér ki az indikációs pont módosítása miatt bekövetkező betegszám változásra.

4.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A benyújtott kérelem esetében a Ketosteril filmtabletta, 100x készítmény termelői ára közel XXX%-kal XXX Ft-ról XXX Ft-ra, bruttó fogyasztói ára XXX Ft-ról XXX Ft-ra nő.

4.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A benyújtott kérelem esetében a Ketosteril filmtabletta, 100x készítmény termelői ára XXX Ft-ról XXX Ft-ra, bruttó fogyasztói ára XXX Ft-ról XXX Ft-ra nő. A nevezett készítmény 1 tablettára jutó költsége bruttó fogyasztói áron kalkulálva XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedik. Az alkalmazási előirat alapján 1 tablettára 5 kg szerint 70 kg-os átlagos testtömeg esetén a napi terápiás költség XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedik, míg az éves terápiás költsége XXX Ft-ról XXX Ft-ra. Az éves terápiás költség különbsége egy beteg esetén XXX Ft.

4.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja, hogy a benyújtott elemzés nem vizsgálja a Ketosteril filmtabletta, 100x készítmény áremelésének hatását a jelenlegi árral összevetve. Továbbá nem tér ki az indikációs pont módosítása miatt bekövetkező betegszám változásra.

5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1. Becsült betegszám

A NEAK publikusan elérhető forgalmi adatai alapján az elmúlt 3 évben a Ketosteril filmtabletta, 100x készítmény forgalma 8 654 – 8 392 – 7 171 doboz volt, míg a Ketosteril filmtabletta, 300x készítmény esetében 16 447 – 17 454 – 17 259 doboz fogyott.

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

Az áremelés következtében a Ketosteril filmtabletta, 100x készítmény termelői ára XXX Ft-ról XXX Ft-ra, bruttó fogyasztói ára XXX Ft-ról XXX Ft-ra nő. A bruttó fogyasztói áron számolt finanszírozót terhelő költség a 100%-os kérelmezett támogatás esetén a 300 Ft-os dobozdíj figyelembevételével XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedik, tehát dobozonként XXX Ft-tal nő.

5.3. Költségvetési hatás

A Ketosteril filmtabletta, 100x készítmény áremelése, évi 8 000 doboz készítmény esetén a jelenlegi helyzethez viszonyítva hozzávetőlegesen évi XXX millió forint nettó költségvetési hatást eredményezne.

6. A benyújtott elemzés limitációi

6.1. Orvosszakmai limitációk

Limitáció áremeléssel kapcsolatban

A kérelem áremelésre irányul. A készítmény hosszú ideje forgalomban van, alkalmazásával kapcsolatban biztonságossági aggály nem merült fel.

Limitáció EÜ pont módosítással kapcsolatban

Az indikációs pont módosítása megfelel a veseelégtelenség meghatározására alkalmazott határértéknek, ugyanakkor ennek a módosításnak a betegszámra történő hatása nem határozható meg. A módosítást követően a betegkör továbbra is a középsúlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeket foglalja magában.

Az ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) 2006-os ajánlásában megadott 25-70 ml/perc eGFR érték mellett ajánlott 0,55-0,6 g/ttkg/nap-ra csökkenteni a fehérjebevitelt, ha 25 ml/percnél alacsonyabb, akkor az előzővel megegyezik, vagy 0,28 g/ttkg/nap + esszenciális aminosav, vagy esszenciális aminosav ketoanalógokkal kiegészítve.³

A jelenleg érvényben lévő hazai szakmai irányelv az indikációban szereplő fehérjebevitelnél magasabb értéket határoz meg: 0,8 mg/ttkg/nap. A hazai és az áttekintett nemzetközi ajánlások egyikében sem szerepel, hogy ilyen mennyiségű fehérjebevitel mellett szükséges lenne ketosavakkal történő kiegészítésre.

6.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja, hogy a benyújtott elemzés nem vizsgálja a Ketosteril filmtabletta, 100x készítmény áremelésének hatását a jelenlegi árral összevetve. Továbbá nem tér ki az indikációs pont módosítása miatt bekövetkező betegszám változásra.

7. Nemzetközi kitekintés

A francia HAS 2015-ben megfogalmazott értékelésében a Ketosteril és a nagyon alacsony fehérjetartalmú diéta kombinációja esetében hozzáadott értéket nem azonosított.

A többi, áttekintett HTA iroda a készítménnyel nem végzett értékelést (2021-10-28).

8. Konklúzió

A kérelem a termék áremelésére irányul, mely az adott indikációban több éve elérhető.

Azonos hatóanyag-tartalmú, orálisan alkalmazható készítmény a nagyobb kiszerelésen kívül nem rendelkezik támogatással.

Az orvosszakmai ajánlások alapján azonos beviteli formában terápiás alternatíva nem áll rendelkezésre.

Ugyanakkor az áttekintett legfrissebb irányelvi ajánlások többségében a nagyon alacsony fehérjebevitel nem szerepel az ajánlások között, az irányelvekben megadott 0,8 g/ttkg/nap határérték esetén a kiegészítő ketosavak alkalmazása nem szerepel.

A benyújtott kérelem esetében a Ketosteril filmtabletta, 100x készítmény termelői ára közel XXX%-kal XXX Ft-ról XXX Ft-ra, bruttó fogyasztói ára XXX Ft-ról XXX Ft-ra nő. A nevezett termék terápiás költsége hozzávetőlegesen XXX%-kal emelkedik.

Hivatkozások

- ¹ Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a felnőttkori idült vesebetegség diagnosztikájáról és kezeléséről, 2021. EüK 18., hatályos: 2024.10.15.
- ² Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S):S1–S87.
- ³ Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, Toigo G, Druml W; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Kuhlmann M, Mann H, Hörl WH; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. *Clin Nutr.* 2006 Apr;25(2):295–310. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.023. Epub 2006 May 12. PMID: 16697495.
- ⁴ Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, Lindholm B, Teplan V, Fouque D, Guarnieri G; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr.* 2009 Aug;28(4):401–14. doi: 10.1016/j.clnu.2009.05.016. Epub 2009 Jun 17. PMID: 19535181.
- ⁵ Fiaccadori E, Sabatino A, Barazzoni R, Carrero JJ, Cupisti A, De Waele E, Jonckheer J, Singer P, Cuerda C. ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. *Clin Nutr.* 2021 Apr;40(4):1644–1668. doi: 10.1016/j.clnu.2021.01.028. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33640205.
- ⁶ KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/ckd.php
- ⁷ Ikizler TA, Burrows JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, Fouque D, Friedman AN, Ghaddar S, Goldstein-Fuchs DJ, Kaysen GA, Kopple JD, Teta D, Yee-Moon Wang A, Cuppari L. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020 Sep;76(3 Suppl 1):S1–S107. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006. Erratum in: *Am J Kidney Dis.* 2021 Feb;77(2):308. PMID: 32829751.
- ⁸ NICE guideline Chronic kidney disease: assessment and management [NG203] (2021.08.25.) www.nice.org.uk/guidance/ng203
- ⁹ Wright M, Southcott E, MacLaughlin H, Wineberg S. Clinical practice guideline on undernutrition in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2019 Oct 16;20(1):370. doi: 10.1186/s12882-019-1530-8. PMID: 31619185; PMCID: PMC6796390.
- ¹⁰ Cho ME, Beddhu S. Dietary recommendations for patients with nondialysis chronic kidney disease © 2021 UpToDate utoljára frissítve: 2020-02-21 <https://www.uptodate.com/contents/dietary-recommendations-for-patients-with-nondialysis-chronic-kidney-disease/>
- ¹¹ Molnár M, Szekeresné Izsák M, Nagy J, Figler M. Ketosavakkal kiegészített fehérjeszegény diéta hatásának vizsgálata krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken [The effect of low-protein diet supplemented with ketoacids in patients with chronic renal failure]. *Orv Hetil.* 2009 Feb 1;150(5):217–24. Hungarian. doi: 10.1556/OH.2009.28540. PMID: 19158020.
- ¹² Koppe L, Cassani de Oliveira M, Fouque D. Ketoacid Analogues Supplementation in Chronic Kidney Disease and Future Perspectives. *Nutrients.* 2019;11(9):2071. Published 2019 Sep 3. doi:10.3390/nu11092071
- ¹³ Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mircescu G. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Jul;27(7):2164–76. doi: 10.1681/ASN.2015040369. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26823552; PMCID: PMC4926970.
- ¹⁴ Liliana Garneata, Carmen Antonia Mocanu, Andreea Elena Mocanu, Tudor Petrisor Simionescu, Ana Maria Firta, Mugurel Jafal, Gabriel Mircescu, FO012
VEGETARIAN SEVERE HYPOPROTEIC DIET SUPPLEMENTED WITH KETO-ANALOGUES FOR PRE-DIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS: THE INFLUENCE ON LONG TERM PROGNOSIS, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 34, Issue Supplement_1, June 2019, gfz096.FO012, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz096.FO012>



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

¹⁵ Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018;10(10):CD001892. Published 2018 Oct 4. doi:10.1002/14651858.CD001892.pub4

¹⁶ Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020;10(10):CD001892. Published 2020 Oct 29. doi:10.1002/14651858.CD001892.pub5