



Rekomendacja nr 23/2021

z dnia 3 marca 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego
Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 2,5:1 LQ MCT
Multifibre,
we wskazaniu: padaczka lekooporna**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

- Ketocal 3:1, proszek, puszka á 300 g,
- Ketocal 4:1, proszek, puszka á 430 g,
- Ketocal 4:1 LQ, płyn, kartonik á 200 ml/ Ketocal 4:1 LQ Multifibre, płyn, kartonik á 200 ml,
- Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre, płyn, kartonik á 200 ml,

we wskazaniu: padaczka lekooporna.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre, we wskazaniu: padaczka lekooporna.

Należy podkreślić, że śsspż Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ oraz Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna) były przedmiotem oceny Agencji w ww. wskazaniu odpowiednio w 2017 oraz w 2014 roku. Zarówno w 2014, jak i w 2017 roku wydano pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości oraz pozytywne Rekomendacje Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego ww. śsspż we wskazaniu: padaczka lekooporna.

Mając na uwadze powyższe obecna ocena ma na celu aktualizację danych w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej.



W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie RCT (Karimzadeh 2019) oraz dwa badania prospektywne (Weijenberg 2018, Sampaio 2017) odnoszące się do populacji pediatrycznej. Zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi w populacji pediatrycznej wykazano skuteczność produktów KetoCal (stosowanych w ramach diety ketogenicznej) w redukcji liczby napadów padaczkowych o co najmniej 50% w porównaniu do klasycznej diety ketogenicznej, co pozostaje spójne z wynikami przedstawionymi w ramach uprzedniej oceny produktów Ketocal.

Natomiast w odniesieniu do populacji dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną wnioskowanie dotyczące skuteczności na podstawie odnalezionego badania jest ograniczone i opiera się na wynikach jednego badania RCT (McDonald 2018). Zgodnie z wynikami badania nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą otrzymującą KetoCal ze zmodyfikowaną dietą Atkinsa (MAD) i grupą stosującą tylko MAD w zakresie oceny napadów (częstości napadów tygodniowo oraz redukcji napadów).

Profil bezpieczeństwa ocenianych preparatów jest akceptowalny. W zakresie zdarzeń niepożądanych raportowano wyłącznie pojedyncze przypadki kamicy moczowej, osłabienia funkcji poznawczych, wzrost/zmianę napadów, biegunkę, ból brzucha/wzdęcia, ból głowy i nieregularną menstruację. W ramach najczęstszych powodów przerwania badania wymieniono nawrót napadów padaczkowych i/lub nietolerancję diety.

Odnaleziono także przegląd systematyczny Martin - McGill 2020 (w którym uwzględniono m.in. ww. badanie McDonald 2018). Według autorów przeglądu odnalezione dowody jednoznacznie sugerują, że dieta ketogeniczna może wykazywać skuteczność wśród dzieci z padaczką lekooporną.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne wskazują dietę ketogeniczną jako opcję terapeutyczną i/lub nieodłączny element postępowania w przypadku padaczki lekoopornej, szczególnie w populacji pediatrycznej.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, koszt refundacji ocenianych produktów leczniczych we wnioskowanych wskazaniach w 2020 r. wynosił ok. 2,1 mln PLN.

Mając na uwadze wyniki analizy klinicznej, odnalezione wytyczne kliniczne oraz dotychczasowe koszty refundacji preparatów za zasadne uznaje się finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz):

- Ketocal 3:1, proszek, puszka á 300 g,
- Ketocal 4:1, proszek, puszka á 430 g,
- Ketocal 4:1 LQ, płyn, kartonik á 200 ml/ Ketocal 4:1 LQ Multifibre, płyn, kartonik á 200 ml,
- Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre, płyn, kartonik á 200 ml,

we wskazaniu: padaczka lekooporna, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.).

Należy podkreślić, że śsspz Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ oraz Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna) były przedmiotem oceny Agencji w ww. wskazaniu odpowiednio w 2017

oraz w 2014 roku. Zarówno w 2014, jak i w 2017 roku wydano pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości oraz pozytywne Rekomendacje Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego ww. śsspż we wskazaniu: padaczka lekooporna.

Mając na uwadze powyższe obecna ocena ma na celu aktualizację danych w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej.

Problem zdrowotny

Padaczka lekooporna charakteryzuje się brakiem kontroli napadów po dwóch, kolejnych próbach interwencji lekowych (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych). Minimalny czas remisji to okres 12 miesięcy lub 3-krotność odstępu międzynaapadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia. W konkretnym przypadku, stosując obydwie kryteria, wybiera się dłuższy okres.

W Polsce padaczka dotyczy 260-400 tys. osób, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych. Od 50 do 60% napadów padaczkowych ujawnia się u osób poniżej 16 r.ż. Drugi szczyt zachorowań występuje w starszym wieku i jest związany głównie z chorobami naczyniowymi mózgu (ok. 50% przypadków padaczki powyżej 65 r.ż.). Umieralność jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie diety ketogennej u pacjentów z padaczką lekooporną, jednak nie wskazują konkretnych produktów.

Na podstawie informacji przedstawionych przez Ministerstwo Zdrowia można przyjąć, że alternatywne śsspż we wnioskowanym wskazaniu to produkty: Keyo, Liquigen, MCT Oil, MCT Procal oraz Milupa Basic-p.

Opis wnioskowanego świadczenia

ŚSSPŻ Ketocal to produkty kompletne pod względem odżywczym o bardzo wysokiej zawartości tłuszczu i niskiej zawartości węglowodanów, które są wskazane w postępowaniu dietetycznym w lekoopornej padaczce i innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta ketogenna.

Przedmiotem oceny są produkty Ketocal 3:1, Ketocal 4:1 w postaci proszku oraz Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 4:1 LQ Multifibre i Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre w postaci płynu, gdzie 4:1, 3:1, 2,5:1 oznacza stosunek: tłuszcz: węglowodany + białko. W zależności od produktu w składzie śsspż w postaci proszku zawarte mogą być białka mleka, mieszanina olejów, dodatek aminokwasów, węglowodany, witaminy, składniki mineralne, pierwiastki śladowe oraz błonnik. Ketocal 4:1 LQ jest dietą w płynie, zawierającą białka mleka, dodatek aminokwasów, dodatek błonnika i długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych: kwasu dokozaheksaenowego (DHA) i kwasu arachidonowego (AA). Produkt Ketocal 3:1 jest odpowiedni do stosowania jako jedyne źródło pożywienia lub jako uzupełnienie diety u niemowląt i dzieci od urodzenia do 6. roku życia lub jako uzupełnienie diety u dzieci powyżej 6 lat. Produkty Ketocal 4:1 i Ketocal 4:1 LQ są odpowiednie do stosowania jako jedyne źródło pożywienia lub jako uzupełnienie diety u dzieci w wieku 1-10 lat lub jako uzupełnienie diety u pacjentów w wieku powyżej 10 lat.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia oceniane śsspż były refundowne w roku 2020 w ramach importu docelowego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które

w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Wnioskowane produkty były przedmiotem oceny Agencji w 2017 r. W związku z powyższym przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2017 roku celem odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianych śsspż we wskazaniu padaczka lekooporna.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono:

- 1 opracowanie wtórne

- przegląd systematyczny Martin-McGill 2020, do którego włączono łącznie 13 badań (RCT), w tym uwzględniono m.in. ww. badanie McDonald 2018. Celem przeglądu systematycznego Martin-McGill 2020 była ocena skuteczności diety ketogenicznej wśród pacjentów z lekooporną padaczką.

- 4 badania pierwotne

- badanie randomizowane (RCT) Karimzadeh 2019, w którym porównywano skuteczność klasycznej diety ketogenicznej (KDK) z dietą ketogeniczną opartą na produkcie KetoCal 4:1 (w formie proszku, KD KetoCal) wśród dzieci w wieku 1-3 lat z padaczkami lekoopornymi. Czas obserwacji: 6 mies. (co najmniej); oceny dokonywano w 1., 3. oraz 6. mies. od *baseline*. Liczba pacjentów: 45 Grupa KD KetoCal: N=24 Grupa KDK: N=21;
- RCT McDonald 2018, w którym porównywano skuteczność zmodyfikowanej diety Atkinsa (MAD) z MAD + KetoCal 4:1 (w formie płynu) wśród pacjentów dorosłych z padaczkami lekoopornymi. Oceny dokonywano w 1., 2. i 6. miesiącu obserwacji. Liczba pacjentów: 80 Grupa KetoCal + MAD: N=40, Grupa MAD: N=40;
- badanie prospektywne Weijenberg 2018, w którym oceniano skuteczność diety ketogenicznej opartej na produkcie KetoCal 4:1 LQ (w formie płynu) u dzieci w wieku 2-14 lat z padaczkami lekoopornymi;
- badanie prospektywne Sampaio 2017, w którym oceniano skuteczność diety ketogenicznej opartej na produkcie KetoCal 4:1 (w formie proszku) u dzieci w wieku 9 mies. - 16 lat z padaczkami lekoopornymi.

Metodyka badania Karimzadeh 2019 została opisana w ograniczonym zakresie, zgodnie z oceną wg Cochrane Handbook nie zidentyfikowano informacji umożliwiających ocenę ryzyka poszczególnych błędów: ryzyko wystąpienia błędów selekcji (w zakresie utajnienia kodu randomizacji), wykonania oraz detekcji oceniono jako niejasne. W badaniu McDonald 2018 nie zastosowano zaślepienia w żadnym zakresie, w związku z czym ryzyko błędów wykonania i detekcji oceniono na wysokie.

Badania prospektywne oceniono w skali NICE. Badanie Weijenberg 2018 uzyskało 6 z 8 możliwych punktów (badanie jednośrodkowe, wyników nie przedstawiano w podziale na podgrupy pacjentów). Badanie Sampaio 2017 uzyskało 5 z 8 pkt (brak wystarczających informacji o liczbie ośrodków, w którym przeprowadzono badanie, brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania, wyników nie przedstawiano w podziale na podgrupy pacjentów).

Przegląd systematyczny Martin-McGill 2020 oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR II jako przegląd niskiej jakości.

Skuteczność

Opracowania wtórne

Martin-McGill 2020

Według autorów przeglądu odnalezione dowody jednoznacznie sugerują, że dieta ketogeniczna może wykazywać skuteczność wśród dzieci z padaczką lekooporną. Natomiast, dowody na zastosowanie diety ketogenicznej u pacjentów dorosłych pozostają niepewne – zidentyfikowano ograniczoną liczbę badań o niskich liczebnościach badanych prób. Z uwagi na związane z tym ryzyko błędu systematycznego oraz nieprecyzyjność dowody oceniono jako niskiej lub bardzo niskiej wiarygodności.

Dieta ketogeniczna jest istotną opcją terapeutyczną w odniesieniu do pacjentów z padaczką lekooporną lub pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego.

Autorzy podkreślili brak dowodów oceniających wpływ diety ketogenicznej na wyniki poznawcze i behawioralne pacjentów oraz ich jakość życia.

Badania pierwotne

Populacja pediatryczna

Wyniki badania randomizowanego Karimzadeh 2019

W ocenie redukcji napadów, w każdym z w/w punktów końcowych wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść diety ketogenicznej prowadzonej w połączeniu z produktem KetoCal w porównaniu z KDK ($p < 0,05$).

Dodatkowo, w badaniu wskazano, że w grupie KetoCal KD, w momencie włączenia do badania tylko u jednego pacjenta (4%) raportowano normalny zapis EEG, natomiast po 6 mies. badania u 6 (z 10 pozostałych) raportowano normalny zapis EEG. Różnice były istotne statystycznie ($p < 0,05$). W grupie przyjmującej KDK nie było możliwości oceny i porównania zapisów EEG.

Wyniki badań prospektywnych

Weijenberg 2018

Zgodnie z wynikami badania tylko 4 z 16 dzieci osiągnęło odpowiedź (tj. $>50\%$ redukcja w częstotliwości napadów), wszystkie z nich osiągnęły ją w ciągu 4 tyg. po rozpoczęciu diety ketogenicznej. Nie obserwowano innych odpowiedzi w kolejnych okresach obserwacji (okres obserwacji wyniósł ≥ 1 rok).

Mediana czasu do osiągnięcia stabilnej ketozy wyniosła 7 dni (u 15 z 16 dzieci). Jedno z dzieci nie osiągnęło pożądanego poziomu ketozy.

Łącznie 8 dzieci (w tym 4, które odpowiedziały) było na diecie ketogenicznej przez 26 tyg. (wskaźnik retencji w 26 tyg. wyniósł 50% zarówno u tych z doustną podażą, jak i korzystających z tuby). Dietę kontynuowano nie tylko ze względu na redukcję częstotliwości napadów, ale także ze względu na zmiany w ich typie (były one krótsze i/lub mniej ciężkie); mniejszą potrzebę dodatkowych leków i poprawę czujności (ang. alertness), funkcji kognitywnych (np. powrót mówienia, chodzenia) i/lub stanu fizycznego (np. zdolność do codziennego chodzenia do szkoły).

U 8 dzieci, które przerwały dietę po 6 tyg., obserwowano brak skuteczności i/lub innych korzyści, które przeważałyby nad trudnościami w prowadzeniu diety. W tym okresie nie zmieniły się również ich schematy przyjmowania leków przeciwpadaczkowych.

Sampaio 2017

Zgodnie z wynikami badania u 6 pacjentów mierzono poziom ketozy, który wyniósł 3-5 mmol/L i był osiągnięty w 7.-10. dniu. U 2 chorych mierzono poziom ketonów w moczu i wskazał on ++/+++ w 7. i 15. dniu u każdego z nich; pozostała 2 dzieci nie miała mierzonego poziomu ketonów przez pierwsze 3 tyg.

Po 3 miesiącach u 60% (6/10) pacjentów obserwowano wskaźnik odpowiedzi ($\geq 50\%$ redukcji częstości napadów), a 10% (1/10) dzieci było wolnych od napadów.

Schemat leków przeciwpadaczkowych nie zmienił się podczas 3-miesięcznego okresu badania.

Populacja dorosłych

Wyniki badania randomizowanego McDonald 2018

Zgodnie z wynikami badania nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą otrzymującą KetoCal z MAD a MAD w zakresie oceny napadów (częstości napadów tygodniowo oraz redukcji napadów). W obu grupach ponad 50% pacjentów osiągnęła co najmniej 50-procentową redukcję napadów w 1. miesiącu: KetoCal + MAD: 55%, MAD: 52%.

Ponadto, w badaniu podano, że w analizie ITT 1-miesięczny wskaźnik redukcji napadów o co najmniej 50% wyniósł 47,5% (n/N=19/40) w gr. KetoCal + MAD oraz 37,5% (n/N=15/40) w gr. MAD. Różnice nie były istotne statystycznie (p=0,498).

Dodatkowo, w gr. KetoCal + MAD raportowano istotną statystycznie redukcję w częstości występowania napadów padaczkowych w porównaniu do *baseline* (p<0,05). W grupie MAD nie raportowano różnicy istotnej statystycznie w ocenie tego punktu końcowego.

Ponadto w publikacji podano, że mediana czasu osiągnięcia ketozy wyniosła 4-4,5 dnia w obu ramionach badania. Nie raportowano różnic istotnych statystycznie między grupami pod względem stężenia ciał ketonowych w moczu lub β -hydroksymaślanu w surowicy krwi ocenianych w 1. miesiącu.

Bezpieczeństwo

Opracowania wtórne

Martin-McGill 2020

Według autorów przeglądu, w badaniu McDonald 2018 stwierdzono, że produkt KetoCal jest tolerowany przez dorosłych pacjentów (w okresie jednego miesiąca) przy czym wskaźnik redukcji napadów zmniejszył się o około 55%.

Badania pierwotne

Populacja pediatryczna

Wyniki badania randomizowanego Karimzadeh 2019

W ramach powikłań w grupie KetoCal KD raportowano oporną kamicę moczową u jednego pacjenta oraz nieodwracalne pogorszenie stanu psychicznego (osłabienie funkcji poznawczych) u dwóch pacjentów.

W grupie KetoCal KD w ramach najczęstszych powodów przerwania badania wymieniono nawrót napadów padaczkowych i/lub nietolerancję diety. Żadnego z pacjentów z tej grupy nie utracono z powodu braku produkcji ciał ketonowych. Powodem przerwania badania w grupie KDK wśród pacjentów była nietolerancja diety oraz brak produkcji ciał ketonowych.

Wyniki badań prospektywnych

Weijenberg 2018

Ogólnie dieta ketogeniczna była dobrze tolerowana. Zaparcia, które były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, były łatwe do kontrolowania przez środki przeczyszczające. 2 dzieci potrzebowało

wysokiej lewatywy w początkowej fazie badania. Żadne z dzieci nie doświadczyło nasilenia wymiotów lub innych problemów żołądkowo-jelitowych. Wprowadzenie diety było bezpieczne u pacjentów ambulatoryjnych, 2 dzieci miało 1 lub 2 epizody wymiotów, głównie z powodu wysokiej ketozy w połączeniu z hipoglikemią w pierwszym tygodniu (wymagających hospitalizacji i łatwo kontrolowanych dodatkowymi węglowodanami). Okazało się, że u 1 z tych dzieci dieta była za szybko wprowadzana przez matkę (w ciągu 2 dni) bez zastosowania kroków z instrukcji dotyczącej diety. 1 z dzieci miało niewytłumaczalnie wysoką ketozę w pierwszym tygodniu, bez innych objawów, z normalnym poziomem glukozy we krwi, która była regulowana dodatkowymi węglowodanami.

Sampaio 2017

Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były: głód, zaparcia, senność i hipoaktywność, a 1 dziecko otrzymujące tylko formułę miało intensywną wysypkę w okolicy krocza w następstwie kontaktu jego kału ze skórą. U 8 dzieci raportowano poprawę uwagi i aktywności.

W ocenie autorów formuła była dobrze tolerowana i akceptowana przez większość dzieci i tylko 1 z nich nie lubiło jej smaku. Pacjenci i klinicyści uznali, że formuła była prosta w użyciu oraz ułatwiała wprowadzenie i przestrzeganie diety ketogenicznej.

Populacja dorosłych

Wyniki badania randomizowanego McDonald 2018

Zgodnie z wynikami badania, zarówno w grupie KetoCal + MAD, jak i w grupie MAD raportowano wzrost poziomu cholesterolu i LDL w porównaniu do *baseline*, przy czym zmianę istotną statystycznie raportowano w grupie KetoCal + MAD. U żadnego z pacjentów nie raportowano zmian w poziomie HDL lub trójglicerydów.

W grupie KetoCal + MAD zaparcia raportowano u 5,7% (n/N=2/35) pacjentów, natomiast w grupie MAD – u 21,2% (n/N=7/33). Różnice nie były istotne statystycznie (p=0,079).

Zdarzenia niepożądane (ZN) raportowano ogółem – bez podziału na ramiona badania. Autorzy publikacji wskazali, że ZN były zbyt rzadko raportowane, aby określić ich ryzyko w podziale na grupę badaną i kontrolną. Najczęściej raportowano: wzrost/zmianę napadów (n=8), biegunkę (n=7), ból brzucha/wzdęcia (n=3), ból głowy (n=3), nieregularną menstruację (n=3).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących stosowania ocenianych śssp.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń przedstawionej analizy należą następujące kwestie:

- Wnioskowanie opiera się na ograniczonej liczbie badań. Ponadto, zarówno badania prospektywne, jak i RCT zostały przeprowadzone z udziałem niskiej liczebności prób (od 10 do 80 pacjentów); w publikacji Sampaio 2017 (badanie prospektywne) podano, że było to spowodowane małą ilością produktu dostępnego w ramach badania;
- Zidentyfikowane badania charakteryzują się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (od 1 mies. do ok. 1 roku);
- Badania włączone do analizy klinicznej dotyczą głównie pacjentów pediatrycznych (< 18 r.ż.), wnioski nt. skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii w populacji pacjentów dorosłych opiera się na 1 badaniu RCT McDonald 2018;
- W żadnej z włączonych publikacji nie analizowano jakości życia pacjentów (i/lub ich rodzin/opiekunów);
- Badania prospektywne nie były badaniami porównawczymi (brak grup kontrolnych);

- W badaniu Karimzadeh 2019 różnica w medianie okresu obserwacji pomiędzy porównywanymi w badaniu grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$);
- W badaniu McDonald 2018 wykazano różnice istotne statystycznie w charakterystyce porównywanych grup w zakresie średniej masy ciała ($p = 0,039$) oraz BMI ($p < 0,007$); natomiast w ocenie pozostałych cech (wiek, płeć, czas choroby, wcześniejsze leczenie, częstość napadów) nie wykazano różnic istotnych statystycznie;
- Odnalezione badania odnosiły się do produktu Ketocal 4:1. Natomiast nie zidentyfikowano badań dotyczących produktu Ketocal w stosunku 3:1 i 2,5:1 (tłuszcze: węglowodany + białka).

Reasumując, powyższe kwestie wpływają na wiarygodność wnioskowania w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych śsspż.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Z danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia, dotyczących refundacji ocenianych śsspż, wynika, że w 2020 r. produkty Ketocal zrefundowano w analizowanym wskazaniu ogółem dla 110 pacjentów, zaś w latach 2016-2017 dla 78 pacjentów.

Łącznie koszt refundacji ww. produktów wynosił w 2020 r. 2 146 379,70 PLN. Natomiast łączna kwota refundacji produktów Ketocal w latach 2016-2017 była niższa i wyniosła 1 676 914,63 PLN netto.

Na podstawie danych dotyczących udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia koszt netto za 1 opakowanie ocenianych produktów wynosi odpowiednio:

- Ketocal 3:1, proszek, puszka á 300 g – 243,10 PLN,
- Ketocal 4:1, proszek, puszka á 300 g – 240,90 PLN,
- Ketocal 4:1 LQ, płyn, kartonik á 200 ml, opakowanie zbiorcze po 32 kartoniki / Ketocal 4:1 LQ Multifibre, płyn, kartonik á 200 ml, opakowanie zbiorcze po 32 kartoniki – 1 407,99 PLN, cena za 1 kartonik 43,97 PLN,

- Ketocal LQ Multi Fibre Vanilla 2,5:1, płyn, kartonik á 200 ml, opakowanie zbiorcze po 32 kartoniki – 1 578,00 PLN, cena za 1 kartonik 49,31 PLN.

Ww. ceny dla produktów Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ są niższe niż oszacowanie w 2017 r. Koszt netto za 1 opakowanie w 2017 r. wynosił dla ww. produktów odpowiednio:

- Ketocal 3:1 – 278,24 PLN,
- Ketocal 4:1 – 264,99 PLN,
- Ketocal 4:1 LQ – 46,15 PLN (cena za 1 kartonik),
- Ketocal LQ Multi Fibre Vanilla 2,5:1 nie był przedmiotem oceny w 2017 r.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Koszt netto refundacji poszczególnych produktów, liczba pacjentów, oraz średni koszt netto na 1 pacjenta w 2020 r. wyniosły odpowiednio:

- Ketocal 3:1, proszek, puszka á 300 g – 1 039 252,50 PLN, 54 pacjentów, 19 245,42 PLN,
- Ketocal 4:1, proszek, puszka á 300 g – 890 848,20 PLN, 42 pacjentów, 21 210,67 PLN,
- Ketocal 4:1 LQ, płyn, kartonik á 200 ml, opakowanie zbiorcze po 32 kartoniki / Ketocal 4:1 LQ Multifibre, płyn, kartonik á 200 ml, opakowanie zbiorcze po 32 kartoniki – 198 527 PLN, 13 pacjentów, 15 271,31 PLN,
- Ketocal LQ Multi Fibre Vanilla 2,5:1, płyn, kartonik á 200 ml, opakowanie zbiorcze po 32 kartoniki – 17 752 PLN, 1 pacjent, 17 752 PLN.

Natomiast koszt opakowania dla pacjenta jest równy wysokości dopłaty świadczeniobiorcy w kwocie opłaty ryczałtowej – 3,20 zł (pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia, co zostało spełnione w analizowanych przypadkach).

Jednakże z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących dawkowania, czasu leczenia i liczebności populacji docelowej, u której miałyby być stosowane wnioskowane produkty odstąpiono od oszacowań wpływu finansowania ocenianych technologii na budżet płatnika publicznego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego odnaleziono 6 wytycznych klinicznych dotyczących ocenianych wskazań, opublikowanych od 2017 r.:

- NICE – National Institute for Health and Care Excellence 2020 (Wielka Brytania),
- BGE – Belgijska Grupa Ekspercka 2020 (Belgia),
- IKDSG 2018 International Ketogenic Diet Study Group (międzynarodowa),
- PTE – Polskie Towarzystwo Epileptologii 2018 (Polska),
- SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2018 (Szkocja),
- PGE – Portugalska Grupa Ekspercka 2018 (Portugalia).

Podsumowując, wszystkie odnalezione wytyczne wskazują dietę ketogeniczną jako opcję terapeutyczną i/lub nieodłączny element postępowania w przypadku padaczki lekoopornej (PTE 2018, IKDSG 2018, NICE 2020, BGE 2020, SIGN 2018, PGE 2018). Zgodnie z ww. rekomendacjami, dieta ketogeniczna ma szczególne zastosowanie w populacji dziecięcej. Ponadto, w zaleceniach polskich (PTE 2018), belgijskich (BGE 2020) i portugalskich (PGE 2018) wskazano, że dieta ketogeniczna może stanowić opcję terapeutyczną także u pacjentów dorosłych.

Odnalezione w ramach aktualizacji wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi w trakcie uprzedniej oceny produktów Ketocal we wskazaniu padaczka lekooporna przeprowadzonej w 2017 r. Według większości odnalezionych wówczas wytycznych klinicznych dieta ketogenna proponowana była jako opcja terapeutyczna w przypadku nieskuteczności leczenia farmakologicznego. W pięciu z ośmiu odnalezionych publikacji postępowanie takie było rekomendowane, natomiast w pozostałych trzech dieta ketogenna była wymieniana jako potencjalna metoda terapeutyczna ze wskazaniem na brak wystarczających danych, aby ją rekomendować.

W odnalezionych wytycznych (zarówno w trakcie aktualnej jak i poprzedniej oceny) nie odnoszono się do produktów KetoCal.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.01.2021 r. (data wpływu) Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1533.2020.AD) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego we wskazaniu: padaczka lekooporna, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 23/2021 z dnia 23 lutego 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 4:1 LQ Multifibre, Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2021 z dnia 23 lutego 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 4:1 LQ Multifibre, Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre.
2. Raport nr: OT.4211.1.2021 „Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ/Ketocal 4:1 LQ Multifibre, Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre we wskazaniu: padaczka lekooporna”, data ukończenia: 17 lutego 2021 r.