



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Keyo

we wskazaniach:

padaczka lekooporna;
deficyt transportera glukozy GLUT-1;
deficyt dehydrogenazy pirogronianu

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.16.2021

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.10.2017)

Data ukończenia: 09.06.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców - nie dotyczy.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
CI	przedział ufności
CZN	cena zbytu netto
DK	dieta ketogenna
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GLUT-1	transporter glukozy typu 1
GLUT1DS	zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (ang. Glut1 deficiency syndrome)
HTA	ocena technologii medycznych
IKDSG	International Ketogenic Diet Study Group
KD	dieta ketogeniczna
LGIT	dieta niskoglikemiczna (ang. Low Glycemic Index Treatment)
MCT	średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. medium-chain triglycerides)
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba pacjentów
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PDC / PDH	dehydrogenaza pirogronianowa
PDCD	deficyt dehydrogenazy pirogronianu
PTE	Polskie Towarzystwo Epileptologii
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
śsspż	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UHL	University Hospitals of Leicester
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone Ameryki Północnej
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (. Dz. U. z 2021 r. poz. 523)
VAT	podatek od towarów i usług
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	11
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	11
3.2. Opis badań włączonych do analizy	11
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	11
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	11
3.5. Podsumowanie	11
4. Opinie ekspertów klinicznych	13
5. Podsumowanie	14
6. Źródła	17
7. Załączniki	18
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji	18

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z 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 2021 r., poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.10.2017. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2018¹ (nr w BIP 181/2017) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 24/2018² (nr w BIP 181/2017) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo we wskazaniach:

- padaczka lekooporna,
- deficyt transportera glukozy GLUT-1,
- deficyt dehydrogenazy pirogronianu.

W Stanowisku Rady Przejrzystości nr 25/2018 z dnia 19 marca 2018 roku wskazano m.in., że: *Dieta ketogenna jest uznaną klinicznie i potwierdzoną naukowo metodą leczenia padaczki lekoopornej oraz zespołów neurometabolicznych, a ś.s.p.ż. Keyo wydaje się być wartościową technologią ułatwiającą stosowanie tej diety. Postać i walory smakowe warunkują jego wysoką akceptowalność przez dzieci, co ułatwia bilansowanie posiłków zwłaszcza u dzieci uczęszczających do przedszkola, szkoły, albo przebywających w podróży. Dotychczasowe dane dotyczące stosowania preparatu Keyo oraz środków alternatywnych pozwalają przypuszczać, że obciążenie płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanego środka nie będzie nadmierne.*

Z kolei według Rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 24/2018 z dnia 22 marca 2018 r.: *Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne w omawianych wskazaniach zalecają stosowanie diety ketogennej, która polega na zmniejszonej podaży węglowodanów i zwiększonej podaży tłuszczu. Oceniany środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, dzięki odpowiednim proporcjom makroskładników, może stanowić uzupełnienie zbilansowanej diety. Istotnym aspektem wpływającym na pozytywną rekomendację Prezesa Agencji jest fakt, że produkt ten stosowany będzie w populacji pediatrycznej, w której utrzymanie zbilansowanej diety może być utrudnione. Oceniany produkt leczniczy może zatem stanowić poszerzenie dostępnych opcji żywieniowych dla wskazanej grupy pacjentów. Niemniej jednak należy wskazać, że w ramach przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono badań możliwych do włączenia do przeglądu, które dostarczyłyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej. Przedstawione wyniki badania, otrzymane od podmiotu odpowiedzialnego, stanowią dane niepublikowane, co obniża ich wiarygodność. W badaniu oceniano jedynie wpływ zastosowanego preparatu na poziom ketonów, który jest surogatowym punktem końcowym i nie pozwala na pełne wnioskowanie w zakresie skuteczności terapii w omawianych wskazaniach. W zakresie danych kosztowych dostępne dane dotyczące stosowania preparatu Keyo oraz środków alternatywnych pozwalają przypuszczać, że obciążenie płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanego środka nie będzie nadmierne.*

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu nr OT.4311.10.2017w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak pisma: PLD.45341.408.2021.1.AB dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) Keyo w podziale na wskazania wraz z kosztem śsspż. W załączeniu do zlecenia MZ nie przedstawiono cen innych produktów leczniczych lub śsspż sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach.

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/181/SRP/U_10_72_180319_stanowisko_25_Keyo_import.pdf (data dostępu: 01.06.2021 r.)

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/181/REK/RP_24_2018_Keyo.pdf (data dostępu: 01.06.2021 r.)

Cena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo, emulsja doustna wynosi 1 403,25 zł za opakowanie. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 05.05.2021 r.).

Otrzymane dane zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 1. Cena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo

Produkt leczniczy	Postać, dawka, wielkość opakowania	Cena netto opakowanie [^] [PLN]
Keyo	Emulsja doustna, saszetki à 100 g, opakowanie po 48 saszetek	1 403,25 zł

[^] zgodnie z informacją od MZ podana cena netto zawiera marżę hurtową (10%)

Tabela 2. Refundacja środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo w ramach importu docelowego w roku 2020.

Wskazanie	Liczba populacji (unikalne nr PESEL)	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację [PLN]	Kwota refundacji	Inne produkty lecznicze lub śsspz sprowadzane w ramach importu docelowego
padaczka lekooporna	65	94	203	284 859,75	MCT Oil Liquigen Betaquik Carb Zero Synacthen Inovelon Petnidan Orfiril Aurora Depamide Zonegran Bedrocan Bedica Bediol Fycompa Epidiolex Taloxa
deficyt transportera glukozy GLUT-1	16	21	44	61 743,00	BetaQuik Liquigen MCT Procal Carb Zero MCT Oil
deficyt dehydrogenazy pirogronianu	8	10	23	32 274,75	MCT Oil MCT Procal FruitiVits

Zgodnie z informacjami przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu nr OT.4311.10.2017, średnia cena zbytu netto za saszetkę 100 g śsspz Keyo w 2018 r. wynosiła 24,68 zł (ok. 1 184,64 zł za opakowanie 48 x 100 g), czyli obecnie preparat jest droższy. W 2017 r. sprowadzono łącznie 1 158 opakowań jednostkowych śsspz Keyo na łączną kwotę refundacji wynoszącą 28 576,04 zł netto dla 11 pacjentów z analizowanymi wskazaniami. Podana kwota nie zawiera VATu, marży hurtowej oraz marży detalicznej produktu ani dopłaty świadczeniobiorców. W 2020 r. kwota refundacji wzrosła do 378 877,50 zł (uwzględniono marżę hurtową), a zgody na refundację Keyo otrzymało 89 pacjentów (unikalne nr PESEL) w ocenianych wskazaniach.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 31.05.2021 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu nr OT.4311.10.2017.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2017 roku przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov/);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search);
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych związanych z neurologią dziecięcą,
- wyszukiwarka www.google.com.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: epilepsy, pyruvate dehydrogenase deficiency, glucose transporter protein syndrome, Keyo, ketogenic diet / dieta ketogenna.

Odnaleziono wytyczne 8 instytucji, w tym Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE) z 2018 r., międzynarodowe zalecenia International Ketogenic Diet Study Group (IKDSG) z 2018 r., wytyczne międzynarodowej grupy badawczej Glut1DS z 2020 r., wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2021 r., wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) z 2021 r., belgijskie zalecenia konsensusu ekspertów z 2020 r., zalecenia konsensusu ekspertów z Portugalii z 2018 r. oraz brytyjskie wytyczne University Hospitals of Leicesters NHS Trust (UHL) z 2019 r. Odnaleziono zalecenia odnoszące się do stosowania diety ketogennej w padaczce odpornej na leczenie, deficycie transportera glukozy GLUT-1 i deficycie dehydrogenazy pirogronianu. W żadnej z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się wprost do śsspż Keyo.

Odnaleziono w ramach niniejszego opracowania wytyczne zalecające stosowanie diety ketogennej przy padaczce odpornej na leczenie jako alternatywnej opcji leczenia, szczególnie w populacji dziecięcej (PTE 2018). Według IKDSG 2018 dieta ketogeniczna jest uznanym, skutecznym niefarmakologicznym sposobem leczenia u dzieci i młodzieży, u których napady padaczkowe nie ustępują po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych (NICE 2021,) oraz u których zawiodły dwa leki przeciwpadaczkowe (IKDSG 2018, SIGN 2021, UHL 2019). Według belgijskiego konsensusu ekspertów z 2020 r. dieta ketogeniczna jest istotną opcją leczenia u dzieci oraz dorosłych z padaczką oporną na leczenie i zalecana jest nie jako ostatnia opcja leczenia, ale wcześniej. Zalecenia portugalskiego konsensusu ekspertów z 2018 wskazują dietę ketogeniczną jako alternatywną terapię super-opornych stanów padaczkowych, ale wytyczne odnoszą się głównie do diety o wysokiej zawartości tłuszczu i niskiej zawartości węglowodanów (stosunek 4:1) oraz zmodyfikowanej diety Atkinsa.

Wytyczne IKDSG 2018, SIGN 2021 i zalecenia belgijskiego konsensusu ekspertów z 2020 r. wskazują, że dieta ketogeniczna jest leczeniem z wyboru w przypadku zaburzeń metabolicznych: deficytu transportera glukozy GLUT-1 i deficytu dehydrogenazy pirogronianu. W przypadku tych chorób IKDSG 2018 silnie zaleca wprowadzenie diety ketogenicznej jak najwcześniej w przebiegu leczenia (88% konsensus). Również międzynarodowa grupa badawcza Glut1DS zaleca terapię dietą ketogeniczną jako leczenie z wyboru (jak najwcześniejsze) w przypadku niedoboru transportera GLUT-1. Także według UHL 2019 dieta ketogeniczna jest wskazana do stosowania u dzieci z niedoborem transportera GLUT-1 i deficycie dehydrogenazy pirogronianu.

Należy zauważyć, że klasyczna dieta ketogeniczna jest określona jako stosunek gramów tłuszczu do gramów białka i węglowodanów łącznie. Określa się również tzw. proporcję ketogeną, czyli wagowy stosunek tłuszczu do łącznej ilości białek i węglowodanów (4:1, 3:1, 2:1). W przypadku śsspż Keyo proporcja tłuszczu do węglowodanów i białka wynosi 3:1. Według IKDSG 2018 dieta o proporcji tłuszczu do białka 3:1 lub niższym może być stosowana alternatywnie (względem diety standardowej 4:1) w celu zwiększenia spożycia białka lub węglowodanów; jest też bardziej odpowiednia jako dieta wprowadzająca u niemowląt. Zalecenia zarówno IKDSG 2018 jak i międzynarodowej grupy badawczej Glut1DS wskazują, że u dzieci w wieku poniżej dwóch lat leczeniem z wyboru jest dieta ketogeniczna w proporcji tłuszczu do węglowodanów i białka 3:1. Pozostałe

wytyczne nie różnicują zaleceń względem proporcji ketogennej tłuszczu do łącznej ilości białek i węglowodanów w diecie.

Czas stosowania diety ketogenicznej

Według IKDSG 2018 dieta ketogeniczna u dzieci z padaczką oporną na leczenie powinna być stosowana minimum przez 3 miesiące, a gdy skutkuje prawie całkowitą kontrolą napadów padaczkowych (powyżej 90%) i niewielką liczbą działań niepożądanych, może być kontynuowana przez kilka lat. W podobnym tonie wypowiada się również SIGN 2021, wskazując na możliwość kilkuletniego stosowania diety. Z kolei PTE 2018 wskazuje, że efekty terapii dietą ketogenną mogą pojawić się po kilku dniach lub tygodniach. Przy deficycie transportera glukozy GLUT-1 IKDSG 2018 zaleca, aby dieta była utrzymana do okresu dojrzewania, ale może być przydatna także długoterminowo w dorosłym wieku. Podobnie przy niedoborze dehydrogenazy pirogronianu IKDSG 2018 wskazuje, że może być potrzebne dłuższe stosowanie diety ketogenicznej. Według międzynarodowej grupy badawczej Glut1DS należy kontynuować dietę ketogeniczną tak długo, dopóki toleruje ją pacjent.

Działania niepożądane

IKDSG 2018 wskazuje, że dieta ketogeniczna ma potencjalne działania niepożądane, jednak ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych jest niskie. W przypadku większości zdarzeń nie występuje konieczność przerwania diety, a najczęściej raportowane są dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Według międzynarodowej grupy badawczej Glut1DS pacjenci powinni być regularnie monitorowani pod kątem wystąpienia długotrwałych skutków ubocznych diety ketogenicznej, takich jak kamienie nerkowe, opóźnienie wzrostu i choroby układu krążenia. Według UHL 2019 działania niepożądane związane ze stosowaniem diety ketogenicznej obejmują podwyższony poziom lipidów w surowicy, nadmierną ketozę i kwasicę, kamienie nerkowe, upośledzenie / opóźnienie wzrostu, problemy kostne.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Odnalezione w ramach aktualizacji wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu Agencji (OT.4311.10.2017). Według odnalezionych wówczas dwunastu wytycznych dieta ketogenna była zalecana w padaczce lekoopornej, szczególnie w postaci uogólnionej, czy zespole Westa, głównie w przypadkach gdy nie można zastosować leczenia chirurgicznego. Dodatkowo w sześciu z nich dietę ketogenną zalecano jako leczenie z wyboru w zespole deficytu białka transportującego glukozę oraz deficycie dehydrogenazy pirogronianowej. Podobnie jak w niniejszym raporcie, w wytycznych nie odnoszono się do śsspż Keyo.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>PTE 2018 Polska Konflikt interesów: zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w stanach padaczkowych (u dzieci i dorosłych) – poniżej opisano stany oporne na leczenie.</p> <p>Dieta ketogeniczna została wymieniona jako alternatywna opcja leczenia. Wskazano, że ma ona zastosowanie szczególnie w populacji dziecięcej. Czasami jest rekomendowana dla osób z opornymi na leczenie stanami padaczkowymi. Efekty terapii dietą ketogenną mogą pojawić się po kilku dniach lub tygodniach.</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</p>
<p>IKDSG 2018 międzynarodowe Konflikt interesów: zadeklarowano</p>	<p>Wytyczne dotyczą optymalnej terapii dietetycznej u dzieci z padaczką.</p> <p>Ketogenne terapie dietetyczne są uznanymi, skutecznymi niefarmakologicznymi sposobami leczenia w nieuleczalnej padaczce dziecięcej.</p> <p>W zaleceniach wymieniono zespoły i stany padaczkowe, w przypadku których dieta ketogeniczna wiąże się z korzyściami w postaci redukcji napadów, są to: zespół Angelmana, padaczki w chorobach mitochondrialnych, zespół Dravet, padaczka z napadami miokloniczno-atonicznymi (zespół Doose'a), deficyt transportera glukozy GLUT-1, zespół padaczkowy zależny od infekcji przebiegającej z gorączką, napady zgięciowe (zespół Westa), zespół Ohtahary, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, super-oporne stany padaczkowe, zespół stwardnienia guzowatego. W przypadku w/w stanów silnie zaleca się wprowadzenie diety ketogenicznej jak najwcześniej w przebiegu leczenia (88% konsensus).</p> <p>Dieta ketogeniczna powinna być silnie rozważana w przypadku dzieci, u których zawiodły dwa leki przeciwpadaczkowe. Jest to leczenie z wyboru w przypadku dwóch specyficznych zaburzeń metabolizmu mózgu (deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu).</p> <p>Istnieją specyficzne zalecenia zależne od wieku, dotyczące stosowania diet ketogenicznych w Glut1DS. U niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym, zaleca się stosowanie klasycznej diety ketogenicznej. Jeśli jest skuteczna i tolerowana, powinna być utrzymywana tak długo, jak to możliwe. Zmodyfikowana dieta Atkinsa jest skuteczna u dzieci w wieku szkolnym, młodzieży i dorosłych z Glut1DS i stanowi dobrą alternatywę dla klasycznej diety ketogenicznej szczególnie w sytuacjach gdzie są problemy z tolerancją klasycznej diety ketogenicznej stosowanej długoterminowo. Dieta z niskim indeksem glikemicznym nie jest zalecana do leczenia Glut1DS lub PDHD, ponieważ zapewnia niewystarczającą ketozę.</p>

	<p>Większość ekspertów uważa (96%), że dieta ketogeniczna powinna być stosowana w pierwszej linii leczenia w Glut1DS przed triheptanoiną, nawet u pacjenta bez napadów (np. z zaburzeniami ruchu).</p> <p>Przy niedoborze dehydrogenazy pirogronianu przebieg choroby jest zwyrodnieniowy stąd monitorowanie skuteczności diety ketogenicznej często jest trudne, szczególnie w przypadku braku napadów. Dane opierają się głównie na opisach przypadków, nie ma publikacji dotyczących stosowania zmodyfikowanej diety Atkinsa., średniołańcuchowej diety trójglicerydowej i diety z niskim indeksem glikemicznym.</p> <p>W przypadku zespołu Angelmana, zespołu Dravet, napadów zgięciowych, padaczki z napadami miokloniczno-atonicznymi i zespołu stwardnienia guzowatego dietę ketogenną można zaproponować wcześniej. Co do stosowania terapii dietetycznej u pacjentów z możliwością leczenia chirurgicznego, wyrażano niejednoznaczne opinie.</p> <p>Wytyczne wskazują, że klasyczna dieta ketogeniczna jest określona jako stosunek gramów tłuszczu do gramów białka i węglowodanów łącznie. Najbardziej powszechny stosunek to 4 g tłuszczu na 1 g białka plus węglowodany (opisane jako „4:1”); 90% kalorii pochodzi z tłuszczu. Dieta o proporcji tłuszczu do białka 3:1 lub niższym może być stosowana alternatywnie w celu zwiększenia spożycia białka lub węglowodanów; jest też bardziej odpowiednia jako dieta wprowadzająca u niemowląt.</p> <p>Rodzaj diety ketogennej powinien być dobrany indywidualnie, w zależności od sytuacji dziecka. Dzieci poniżej 2 r.ż. powinny rozpocząć klasyczną dietę ketogeniczną (dowody naukowe III klasy), przy czym pomocna w tej grupie pacjentów może być dieta ketogeniczna oparta o gotowe formuły (ang. formula-based ketogenic diet).</p> <p>Istnieją dowody przemawiające za stosowaniem diety opartej na trójglicerydach średniołańcuchowych – MCT (dowody naukowe III klasy), zmodyfikowanej diety Atkinsa (dowody naukowe III klasy) i diety opartej na niskim indeksie glikemicznym – LGIT.</p> <p>Wskazano, że na rynku dostępne są gotowe produkty ketogeniczne (nie podano nazw konkretnych produktów). Autorzy wytycznych wskazali, że wydają się one bezpieczne w użyciu i mogą poprawić przestrzeganie oraz tolerancję diety jednocześnie utrzymując stan ketozy, jednak nie są one wymagane.</p> <p>Wszystkie dzieci powinny otrzymywać suplementy multiwitaminowe oraz wapń z odpowiednią dawką witaminy D. Doustnie przyjmowane cytryniany wydają się zapobiegać powstawaniu kamieni nerkowych (dowody naukowe III klasy).</p> <p>Podobnie jak wszystkie terapie medyczne, dieta ketogeniczna powoduje potencjalne działania niepożądane, jednak ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych jest niskie. W przypadku większości działań niepożądanych nie występuje konieczność przerwania diety. Najczęściej raportowane są dolegliwości żołądkowo-jelitowe.</p> <p>Dieta ketogeniczna u dzieci powinna być stosowana minimum przez 3 miesiące, a gdy skutkuje prawie całkowitą kontrolą napadów padaczkowych (powyżej 90%) i niewielką liczbą działań niepożądanych, może być kontynuowana przez kilka lat. W Glut1DS zaleca się aby była utrzymana do okresu dojrzewania, ale może być przydatna także długoterminowo w dorosłym wieku. Także przy niedoborze dehydrogenazy pirogronianu może być potrzebne dłuższe stosowanie diety ketogenicznej.</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: Wytyczne powstały w drodze konsensusu międzynarodowych ekspertów. Nie podano definicji poziomu dowodów naukowych.</p>
<p>NICE 2021 Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w padaczce i zespołach padaczkowych (u dzieci i dorosłych).</p> <p>Dieta ketogeniczną należy rozważyć u dzieci i młodzieży, u których napady padaczkowe nie ustępują po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych.</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</p>
<p>Konsensus ekspertów Belgia 2020 Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p>Zalecenia dotyczą leczenia padaczki u dorosłych i dzieci.</p> <p>Wytyczne wskazują, że dieta ketogeniczna jest istotną opcją leczenia u dzieci oraz dorosłych z padaczką oporną na leczenie. Powinna być oferowana nie jako ostatnia opcja leczenia, ale wcześniej. W niektórych chorobach, takich jak deficyt transportera glukozy GLUT-1, a także w niektórych chorobach mitochondrialnych jest to leczenie pierwszego rzutu. Dieta ketogeniczna jest również coraz częściej stosowana w opornych na leczenie stanach padaczkowych i niektórych ciężkich padaczkach zapalnych (np. nowo rozpoznany oporny stan padaczkowy).</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</p>
<p>SIGN 2021 Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p>Zalecenia dotyczące postępowania przy padaczce u dzieci i młodych ludzi.</p> <p>U dzieci z padaczką oporną na leczenie należy zaproponować dietę ketogeniczną jako opcjonalną formę terapii. Dieta ketogeniczna powinna być rozważona, gdy dziecko nie odpowiedziało na leczenie dwoma lekami przeciwpadaczkowymi. Dieta ketogeniczna powinna być stosowana przez co najmniej 3 miesiące u dzieci z padaczką lekooporną celem oceny skuteczności, z uwzględnieniem jej kontynuacji w oparciu o bilans korzyści i ryzyka przy każdej wizycie i po 2 latach ciągłego stosowania. (poziom rekomendacji: 1++).</p> <p>Dieta ketogeniczna jest zalecana u dzieci z deficytem transportera glukozy 1 i powinna być wprowadzona jak najszybciej po diagnozie. (poziom rekomendacji: R). Powinna być kontynuowana w późniejszym wieku. (poziom rekomendacji: dobra praktyka).</p> <p>U dzieci z deficytem dehydrogenazy pirogronianu powinna być rozważona jak najwcześniej, jako opcja leczenia, najlepiej jako część badania klinicznego (poziom rekomendacji: 1++) i kontynuowana w wieku dorosłym. (poziom rekomendacji: dobra praktyka).</p> <p>Siła rekomendacji: silna rekomendacja – interwencję należy zastosować (ang. should be used), a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód LUB interwencji nie należy stosować, a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej szkód niż korzyści; warunkowa rekomendacja – interwencję należy rozważyć (ang. should be considered) do zastosowania, a twórcy wytycznych są przekonani, że dla większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód; wybór tej</p>

	<p>interwencji zależy od preferencji i lekarz powinien dokładnie przedyskutować tę opcję leczenia z pacjentem; dobra praktyka – rekomendowana najlepsza praktyka oparta na klinicznym doświadczeniu autorów wytycznych.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: 1++ wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1+: prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1-: metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego; 2++: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych oraz wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem błędu; 2+: prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu; 2-: badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędu; 3: badania nieanalityczne (ang. non-analytic studies), opisy i serie przypadków; 4: opinia ekspercka.</p>
<p>Konsensus ekspertów Portugalia 2018 Konflikt interesów: zadeklarowano brak konfliktu</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia super-opornych stanów padaczkowych.</p> <p>Dieta ketogeniczna została wymieniona jako alternatywna terapia super-opornych stanów padaczkowych (oparte na opisach przypadków), wytyczne odnoszą się głównie do diety o wysokiej zawartości tłuszczu i niskiej zawartości węglowodanów (stosunek 4:1) oraz zmodyfikowanej diety Atkinsa. Najczęstszym powikłaniem jest hipoglikemia, stąd wymagane jest częste monitorowanie glikemii.</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie określono.</p>
<p>Konsensus ekspertów Glut1DS 2020 Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Zalecenia międzynarodowej grupy badawczej Glut1DS.</p> <p>Dieta o niskim indeksie glikemicznym nie jest zalecana w postępowaniu z Glut1DS (12/13, 92%).</p> <p>Terapia dietą ketogeniczną (KD) jest leczeniem z wyboru w przypadku niedoboru transportera GLUT-1 (Glut1DS), interwencję żywieniową należy rozpocząć jak najwcześniej (13/13, 100%*). Wszyscy eksperci zalecają kontynuowanie KD tak długo, jak toleruje to pacjent.</p> <p>Wczesne leczenie KD koreluje z lepszym poziomem intelektualnym i umiejętnościami społecznymi.</p> <p>U dzieci w wieku poniżej dwóch lat leczeniem z wyboru jest dieta ketogeniczna w proporcji tłuszczu do węglowodanów i białka 3:1. Przeważająca część ośrodków w praktyce kontynuuje klasyczną KD w celu uzyskania wysokiego stopnia ketozy, aby pokryć zapotrzebowanie energetyczne rozwijającego się mózgu. Większość ośrodków uznaje również, że zmodyfikowana dieta Atkinsa stanowi dobrą alternatywę dla klasycznej KD dla młodzieży, dorosłych i pacjentów nie przestrzegających zaleceń (12/13, 92%*).</p> <p>Wszystkie ośrodki zalecają kontynuowanie KD tak długo, dopóki jest tolerowana przez pacjenta.</p> <p>Suplementy są niezbędne w KD, za wyjątkiem stosowania suplementów karnityny. Aktualne dane dotyczące leków przeciwdrgawkowych w Glut1DS są kontrowersyjne i niewystarczające. Obecnie nie ma podstaw do zalecania jakiegokolwiek leku przeciwdrgawkowego w leczeniu Glut1DS i istnieją przeciwskazania dotyczące potencjalnych szkodliwych interakcji z KD.</p> <p>Pacjenci powinni być regularnie monitorowani pod kątem wystąpienia długotrwałych skutków ubocznych KD, takich jak kamienie nerkowe, opóźnienie wzrostu i choroby układu krążenia.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: nie podano</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>* – określona na podstawie zgodności ocen grona ekspertów recenzujących wzajemnie swoje stanowiska, ekspertów biorących udział w głosowaniu – 13 (100%), nie podano kategorii siły rekomendacji w zależności od wartości procentowej zgodności.</p>
<p>UHL 2019 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Zalecenia dotyczące diety ketogenicznej w epilepsji dziecięcej.</p> <p>Dieta ketogeniczna jest wskazana do stosowania u dzieci nieodpowiadających na leczenie przynajmniej dwoma lekami przeciwpadaczkowymi, m.in. przy niektórych zespółach padaczkowych (w tym super-opornych stanów padaczkowych) oraz u dzieci z chorobami metabolicznymi: niedoborze transportera GLUT-1 i deficycie dehydrogenazy pirogronianu. Działania niepożądane obejmują podwyższony poziom lipidów w surowicy, nadmierną ketozę i kwasicę, kamienie nerkowe, upośledzenie / opóźnienie wzrostu, problemy kostne.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: nie podano</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p>

Glut1DS – zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (ang. Glut1 deficiency syndrome); IKDSG – International Ketogenic Diet Study Group; LGIT – dieta niskoglikemiczna (ang. Low Glycemic Index Treatment); MCT – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. medium-chain triglycerides); NICE – National Institute for Health and Care Excellence; KD – dieta ketogeniczna; PTE – Polskie Towarzystwo Epileptologii; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; UHL – University Hospitals of Leicester

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego 29.01.2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania śsspż Keyo we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt Glut1 i deficyt dehydrogenazy pirogronianu. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.05.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.10.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: Pacjenci z padaczką lekooporną, deficytem transportera glukozy Glut1 lub deficytem dehydrogenazy pirogronianu.

Interwencja: Keyo.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Keyo w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 do niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji nie znaleźli żadnych badań, spełniających kryteria selekcji do niniejszego opracowania.

Analogicznie jak w przypadku poprzedniego opracowania Agencji, podczas aktualizacji przeglądu nie brano pod uwagę publikacji dotyczących szeroko pojętego stosowania diety ketogennej, która jest zalecanym sposobem postępowania w analizowanych wskazaniach wg wytycznych klinicznych.

Dodatkowo przeszukano rejestry badań (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w wyniku których odnaleziono 1 badanie: Evaluation of Keyo in Children With Epilepsy (Keyo), obejmujące populację pacjentów od 3 roku życia z padaczką trudną do leczenia lub zespołem deficytu transportera glukozy na diecie ketogenicznej (n=17). Na stronie rejestru aktualnie nie są dostępne wyniki z niniejszego badania (jako datę jego zakończenia wskazano czerwiec 2016 r.) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02915211?term=Keyo&rank=1>.

W dniu 01.06.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie także na stronach URPL, EMA, FDA i WHO i nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania śsspż Keyo.

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

3.5. Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego analitycy Agencji nie znaleźli żadnego badania dotyczącego śsspż Keyo w ocenianych wskazaniach. W rejestrze badań odnaleziono jedynie informacje o przeprowadzeniu badania (bez podania wyników) dotyczącego produktu Keyo wśród pacjentów od 3 roku życia z padaczką trudną do leczenia lub zespołem deficytu transportera glukozy, będących na diecie ketogenicznej. Analogicznie jak w przypadku poprzedniego opracowania Agencji, podczas aktualizacji przeglądu nie brano pod

uwagę publikacji dotyczących szeroko pojętego stosowania diety ketogennej, która jest zalecanym sposobem postępowania w analizowanych wskazaniach wg wytycznych klinicznych.

W poprzednim opracowaniu Agencji nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych spełniających kryteria selekcji, opisane w roz. 3.1. niniejszego opracowania. Przedstawiono natomiast wyniki nieopublikowanego, 7-dniowego badania dotyczącego środka Keyo, udostępnione przez producenta. Badanie obejmowało 20 uczestników, z których 15 (w wieku 4-17 lat) zakończyło i wypełniło dziennik oceny. Wszyscy uczestnicy byli na diecie ketogennej pod kierunkiem dietetyka i przyjmowali produkt Keyo jako uzupełnienie restrykcyjnej diety (często jako przekąskę). 3 osoby otrzymywały żywienie przez tubę. Większość uczestników przyjmowało 1 pulę środka Keyo dziennie. Badanie zakończyło 15 osób (4-17 lat). U 26,7% (n=4/15) uczestników raportowano zmianę poziomu ketonów we krwi, w tym u 3 – poprawę w poziomie ketonów (u 1 z nich zarejestrowano kontrolę napadów, bez napadów klonicznych w nocy). Większość osób (n=10-13) oceniło pozytywnie wygląd, zapach, smak i teksturę produktu Keyo. Uczestnicy badania wskazali, że był on bardzo łatwy lub całkiem łatwy do zastosowania. U 26,7% (n=4/15) osób zaobserwowano łagodne objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, odbijanie, problemy ze stolicem), które ustąpiły w okresie badania.

Głównym ograniczeniem opracowań jest brak opublikowanych dowodów naukowych dotyczących śsspż Keyo w ocenianych wskazaniach.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Ze względu na fakt, iż w ramach obecnego zlecenia nie dokonano zmian analizowanych wskazań, nie zwrócono się z prośbą o opinie eksperckie.

5. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z 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 2021 r., poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.10.2017 (nr zlecenia w BIP 181/2017).

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację danych zawartych w powyższym raporcie w zakresie wytycznych praktyki klinicznej oraz dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Ocenianą technologię stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Keyo, emulsja doustna, we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu.

Cena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo, emulsja doustna wynosi 1 403,25 zł za opakowanie (48 x 100g). Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową. Zgodnie z informacjami przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu nr OT.4311.10.2017, średnia cena zbytu netto za saszetkę 100 g Keyo w 2018 r. wynosiła 24,68 zł (ok. 1184,64 zł za opakowanie 48 x 100 g). W 2017 r. sprowadzono łącznie 1 158 opakowań jednostkowych środka Keyo na łączną kwotę refundacji wynoszącą 28 576,04 zł netto dla 11 pacjentów z analizowanymi wskazaniami. Podana kwota nie zawiera VATu, marży hurtowej oraz marży detalicznej produktu ani dopłaty świadczeniobiorców. W 2020 r. kwota refundacji wzrosła do 378 877,50 zł (uwzględniono marżę hurtową), a zgody na refundację Keyo otrzymało 89 pacjentów (unikalne nr PESEL) w ocenianych wskazaniach.

Na podstawie opracowania nr OT.4311.10.2017 wydane zostało pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2018 (nr w BIP 181/2017) oraz pozytywna Rekomendacja Prezesa nr 24/2018 (nr w BIP 181/2017) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej Keyo we wskazaniach:

- padaczka lekooporna,
- deficyt transportera glukozy GLUT-1,
- deficyt dehydrogenazy pirogronianu.

W Stanowisku Rady Przejrzystości nr 25/2018 z dnia 19 marca 2018 roku wskazano m.in., że: *Dieta ketogenna jest uznaną klinicznie i potwierdzoną naukowo metodą leczenia padaczki lekoopornej oraz zespołów neurometabolicznych, a ś.s.p.ż. Keyo wydaje się być wartościową technologią ułatwiającą stosowanie tej diety. Postać i walory smakowe warunkują jego wysoką akceptowalność przez dzieci, co ułatwia bilansowanie posiłków zwłaszcza u dzieci uczęszczających do przedszkola, szkoły, albo przebywających w podróży. Dotychczasowe dane dotyczące stosowania preparatu Keyo oraz środków alternatywnych pozwalają przypuszczać, że obciążenie płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanego środka nie będzie nadmierne.*

Z kolei według Rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 24/2018 z dnia 22 marca 2018r.: *Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne w omawianych wskazaniach zalecają stosowanie diety ketogennej, która polega na zmniejszonej podaży węglowodanów i zwiększonej podaży tłuszczu. Oceniany środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, dzięki odpowiednim proporcjom makroskładników, może stanowić uzupełnienie zbilansowanej diety. Istotnym aspektem wpływającym na pozytywną rekomendację Prezesa Agencji jest fakt, że produkt ten stosowany będzie w populacji pediatrycznej, w której utrzymanie zbilansowanej diety może być utrudnione. Oceniany produkt leczniczy może zatem stanowić poszerzenie dostępnych opcji żywieniowych dla wskazanej grupy pacjentów. Niemniej jednak należy wskazać, że w ramach przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono badań możliwych do włączenia do przeglądu, które dostarczałyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej. Przedstawione wyniki badania, otrzymane od podmiotu odpowiedzialnego, stanowią dane niepublikowane, co obniża ich wiarygodność. W badaniu oceniano jedynie wpływ zastosowanego preparatu na poziom ketonów, który jest surogatowym punktem końcowym i nie pozwala na pełne wnioskowanie w zakresie skuteczności terapii w omawianych wskazaniach. W zakresie danych kosztowych dostępne dane dotyczące stosowania preparatu Keyo oraz środków alternatywnych pozwalają przypuszczać, że obciążenie płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanego środka nie będzie nadmierne.*

Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych przeprowadzono w dniu 31 maja 2021 r., w celu zaktualizowania informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2018 r. (OT.4311.10.2017). Do analizy włączano publikacje opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie OT.4311.10.2017.

Odnaleziono wytyczne 8 instytucji, w tym Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE) z 2018 r., międzynarodowe zalecenia International Ketogenic Diet Study Group (IKDSG) z 2018 r., zalecenia międzynarodowej grupy badawczej Glut1DS z 2020 r., wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2021 r., wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) z 2021 r., belgijskie zalecenia konsensusu ekspertów z 2020 r., zalecenia konsensusu ekspertów z Portugalii z 2018 r. oraz brytyjskie wytyczne University Hospitals of Leicesters NHS Trust (UHL) z 2019 r. Wszystkie odnalezione zalecenia odnoszą się do stosowania diety ketogennej w padaczce odpornej na leczenie, deficycie transportera glukozy GLUT-1 i deficycie dehydrogenazy pirogronianu. W żadnej z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się wprost do śsspż Keyo.

Wytyczne odnalezione w ramach niniejszego opracowania zalecają stosowanie diety ketogennej przy padaczce odpornej na leczenie jako alternatywną opcję leczenia, szczególnie w populacji dziecięcej (PTE 2018). Według IKDSG 2018 dieta ketogeniczna jest uznanym, skutecznym niefarmakologicznym sposobem leczenia u dzieci i młodzieży, u których napady padaczkowe nie ustępują po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych (NICE 2021) i u których zawiodły dwa leki przeciwpadaczkowe (IKDSG 2018, SIGN 2021, UHL 2019). Według belgijskiego konsensusu ekspertów z 2020 r. dieta ketogeniczna jest istotną opcją leczenia u dzieci oraz dorosłych z padaczką oporną na leczenie i zalecana jest nie jako ostatnia opcja leczenia, ale wcześniej. Zalecenia portugalskiego konsensusu ekspertów z 2018 r. wskazują dietę ketogeniczną jako alternatywną terapię superopornych stanów padaczkowych, ale wytyczne te odnoszą się głównie do diety o wysokiej zawartości tłuszczu i niskiej zawartości węglowodanów (stosunek 4:1) oraz zmodyfikowanej diety Atkinsa.

Wytyczne IKDSG 2018, SIGN 2021 i zalecenia belgijskiego konsensusu ekspertów z 2020 r. wskazują, że dieta ketogeniczna jest leczeniem z wyboru w przypadku zaburzeń metabolicznych: deficytu transportera glukozy GLUT-1 i deficytu dehydrogenazy pirogronianu. W przypadku tych chorób IKDSG 2018 silnie zaleca wprowadzenie diety ketogenicznej jak najwcześniej w przebiegu leczenia (88% konsensus). Również międzynarodowa grupa badawcza Glut1DS zaleca terapię dietą ketogeniczną jako leczenie z wyboru (jak najwcześniejsze) w przypadku niedoboru transportera GLUT-1. Także według UHL 2019 dieta ketogeniczna jest wskazana do stosowania u dzieci z niedoborem transportera GLUT-1 i deficycie dehydrogenazy pirogronianu.

Należy zauważyć, że klasyczna dieta ketogeniczna jest określona jako stosunek gramów tłuszczu do gramów białka i węglowodanów łącznie. Określa się również tzw. proporcję ketogenną, czyli wagowy stosunek tłuszczu do łącznej ilości białek i węglowodanów (4:1, 3:1, 2:1). W przypadku śsspż Keyo proporcja tłuszczu do węglowodanów i białka wynosi 3:1. Według IKDSG 2018 dieta o proporcji tłuszczu do białka 3:1 lub niższym może być stosowana alternatywnie (względem diety standardowej 4:1) w celu zwiększenia spożycia białka lub węglowodanów; jest też bardziej odpowiednia jako dieta wprowadzająca u niemowląt. Zalecenia zarówno IKDSG 2018 jak i międzynarodowej grupy badawczej Glut1DS wskazują, że u dzieci w wieku poniżej dwóch lat leczeniem z wyboru jest dieta ketogeniczna w proporcji tłuszczu do węglowodanów i białka 3:1. Pozostałe wytyczne nie różnicują zaleceń względem proporcji ketogennej tłuszczu do łącznej ilości białek i węglowodanów w diecie.

Odnalezione w ramach aktualizacji wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu Agencji (OT.4311.10.2017). Według odnalezionych wówczas dwunastu publikacji dieta ketogenna była zalecana w padaczce lekoopornej, szczególnie w postaci uogólnionej, czy zespole Westa, głównie w przypadkach gdy nie można zastosować leczenia chirurgicznego. Dodatkowo w sześciu z nich dietę ketogenną zalecano jako leczenie z wyboru w zespole deficytu białka transportującego glukozę oraz deficycie dehydrogenazy pirogronianowej. Podobnie jak w niniejszym raporcie, w wytycznych nie odnoszono się do zastosowania śsspż Keyo.

Wskazanie dowodów naukowych

W dniu 31 maja 2021 r. przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 r., w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania śsspż Keyo we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt GLUT-1 i deficyt dehydrogenazy pirogronianu. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2018 r., tj. włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby opracowania nr OT.4311.10.2017.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego analitycy Agencji nie odnaleźli żadnego badania dotyczącego śsspż Keyo w ocenianych wskazaniach. W rejestrze badań odnaleziono jedynie informacje o przeprowadzeniu badania (bez podania wyników) dotyczącego produktu Keyo wśród pacjentów od 3 roku życia z padaczką trudną do leczenia lub zespołem deficytu transportera glukozy, będących na diecie ketogenicznej.

Analogicznie jak w przypadku poprzedniego opracowania Agencji, podczas aktualizacji przeglądu nie brano pod uwagę publikacji dotyczących szeroko pojętego stosowania diety ketogennej, która jest zalecanym sposobem postępowania w analizowanych wskazaniach wg wytycznych klinicznych.

W poprzednim opracowaniu Agencji również nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych spełniających kryteria selekcji, opisane w roz. 3.1. niniejszego opracowania. Przedstawiono natomiast wyniki nieopublikowanego, 7-dniowego badania dotyczącego środka Keyo (udostępnionego przez producenta). Badanie obejmowało 20 uczestników, z których 15 (w wieku 4-17 lat) zakończyło i wypełniło dziennik oceny. Wszyscy uczestnicy byli na diecie ketogennej pod kierunkiem dietetyka i przyjmowali produkt Keyo jako uzupełnienie restrykcyjnej diety (często jako przekąskę). 3 osoby otrzymywały żywność przez tubę. Większość uczestników przyjmowała 1 pulę środka Keyo dziennie. Badanie zakończyło 15 osób (4-17 lat). U 26,7% (n=4/15) uczestników raportowano zmianę poziomu ketonów we krwi, w tym u 3 – poprawę w poziomie ketonów (u 1 z nich zarejestrowano kontrolę napadów, bez napadów klonicznych w nocy). Większość osób (n=10-13) oceniło pozytywnie wygląd, zapach, smak i teksturę produktu Keyo. Uczestnicy badania wskazali, że był on bardzo łatwy lub całkiem łatwy do zastosowania. U 26,7% (n=4/15) osób zaobserwowano łagodne objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, odbijanie, problemy ze stolcem), które ustąpiły w okresie badania.

Głównym ograniczeniem opracowań jest brak opublikowanych dowodów naukowych dotyczących śsspż Keyo w ocenianych wskazaniach.

Opinie ekspertów klinicznych (jeżeli dotyczy)

Nie dotyczy.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

6. Źródła

Rekomendacje kliniczne

Belgia 2020	P. Boon, et al. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update; <i>Acta Neurologica Belgica</i> (2021) 121:241–257 https://link.springer.com/article/10.1007/s13760-020-01488-y (dostęp: 2.06.2021)
Glut1DS 2020	J. Klepper, et al.. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group; <i>Epilepsia Open</i> . 2020;5:354–365 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/epi4.12414 (dostęp 2.06.2021)
IKDSG 2018	E. H. Kossoff, et al. Optimal clinical management of children receiving diet ary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group; <i>Epilepsia Open</i> , 3(2):175–192, 2018 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/epi4.12225 (dostęp 2.06.2021)
NICE 2021	Epilepsies: diagnosis and management. NICE. Clinical guideline 11 January 2012, Last updated 12 May 2021 https://www.nice.org.uk/Guidance/CG137 (dostęp 2.06.2021)
Portugalia 2018	D. Gomes, et al. Consensus Protocol for the Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus; <i>Acta Med Port</i> 2018 Oct;31(10):598-605 https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/9679 (dostęp 2.06.2021)
PTE 2018	J. Jędrzejczak, et al. Convulsive status epilepticus management in adults and children: Report of the Working Group of the Polish Society of Epileptology; <i>Neurologia i Neurochirurgia Polska</i> 52 (2018) 419–42 https://journals.viamedica.pl/neurologia_neurochirurgia_polska/article/view/61375 (dostęp 2.06.2021)
SIGN 2021	Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. A national clinical guideline May 2021. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 159 https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf (dostęp 2.06.2021)
UHL 2019	N. Hussain, et al. Ketogenic Diet for Childhood Epilepsy UHL Childrens Medical Guideline; May 2019, University Hospitals of Leicester NHS https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Ketogenic%20Diet%20for%20Childhood%20Epilepsy%20UHL%20Childrens%20Medical%20Guideline.pdf (dostęp 2.06.2021)

Pozostałe publikacje

Raport nr OT.4311.10.2017	Keyo we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, data ukończenia: 14 luty 2018.
Ulotka Keyo	Keyo Keyo datacard, Vitaflo, Pack Size / Weight 48 x 100g
Stanowisko RP Keyo	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2018 z dnia 19 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/181/SRP/U_10_72_180319_stanowisko_25_Keyo_import.pdf (dostęp 7.06.2021)
Rekomendacja Prezesa Keyo	Rekomendacja nr 24/2018 z dnia 22 marca 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo, emulsja doustna, saszetka á 100 g we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/181/REK/RP_24_2018_Keyo.pdf (dostęp 7.06.2021)

7. Załączniki

7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline dla interwencji Keyo (data ostatniego wyszukiwania: 31.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#32	Search (((((((Ataxia with Lactic Acidosis) OR ((Deficien*) AND (((PDH) OR Pyruvate Decarboxylase) OR Pyruvate Dehydrogenase) OR PDHC)))))) OR "Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease"[Mesh]) AND keyo)) OR (((De Vivo disease) OR (((Glucose transporter type1) OR GLUT-1) OR Glucose Transporter Protein)) AND Deficien*)) AND keyo)) OR (((((((Epilep*) AND ((Medicatio*) OR drug*)) AND ((Resistant) OR Refractory))) OR "Drug Resistant Epilepsy"[Mesh]) AND keyo)	0
#31	Search (((((((Ataxia with Lactic Acidosis) OR ((Deficien*) AND (((PDH) OR Pyruvate Decarboxylase) OR Pyruvate Dehydrogenase) OR PDHC)))))) OR "Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease"[Mesh]) AND keyo	0
#30	Search (((Ataxia with Lactic Acidosis) OR ((Deficien*) AND (((PDH) OR Pyruvate Decarboxylase) OR Pyruvate Dehydrogenase) OR PDHC)))) OR "Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease"[Mesh]	300
#29	Search (Ataxia with Lactic Acidosis) OR ((Deficien*) AND (((PDH) OR Pyruvate Decarboxylase) OR Pyruvate Dehydrogenase) OR PDHC)	300
#28	Search Ataxia with Lactic Acidosis	76
#27	Search (Deficien*) AND (((PDH) OR Pyruvate Decarboxylase) OR Pyruvate Dehydrogenase) OR PDHC)	272
#26	Search (((PDH) OR Pyruvate Decarboxylase) OR Pyruvate Dehydrogenase) OR PDHC	2543
#25	Search "Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease"[Mesh]	19
#23	Search (((De Vivo disease) OR (((Glucose transporter type1) OR GLUT-1) OR Glucose Transporter Protein)) AND Deficien*)) AND keyo	0
#22	Search (De Vivo disease) OR (((Glucose transporter type1) OR GLUT-1) OR Glucose Transporter Protein)) AND Deficien*)	363
#21	Search (((Glucose transporter type1) OR GLUT-1) OR Glucose Transporter Protein)) AND Deficien*	333
#20	Search Deficien*	93549
#19	Search ((Glucose transporter type1) OR GLUT-1) OR Glucose Transporter Protein	4412
#18	Search Glucose Transporter Protein	4212
#17	Search GLUT-1	380
#16	Search Glucose transporter type1	10
#15	Search De Vivo disease	74
#14	Search "Glut1 Deficiency Syndrome" [Supplementary Concept]	51
#12	Search (((((((Epilep*) AND ((Medicatio*) OR drug*)) AND ((Resistant) OR Refractory))) OR "Drug Resistant Epilepsy"[Mesh]) AND keyo)	0
#11	Search (((Epilep*) AND ((Medicatio*) OR drug*)) AND ((Resistant) OR Refractory))) OR "Drug Resistant Epilepsy"[Mesh]	3900
#10	Search ((Epilep*) AND ((Medicatio*) OR drug*)) AND ((Resistant) OR Refractory)	3905
#9	Search (Resistant) OR Refractory	270433
#8	Search (Medicatio*) OR drug*	827199
#7	Search Medicatio*	88175
#6	Search drug*	782191
#5	Search Epilep*	29421
#4	Search "Drug Resistant Epilepsy"[Mesh]	1470
#1	Search keyo	3

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla interwencji Keyo (data ostatniego wyszukiwania: 31.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	keyo.af.	43
2	exp drug resistant epilepsy/	1397
3	"Epilep*".af.	29541
4	"drug*".af.	899864
5	"Medicatio*".af.	120438
6	4 or 5	945936
7	Resistant.af.	88694
8	Refractory.af.	38307
9	7 or 8	120482
10	3 and 6 and 9	4831
11	2 or 10	4831
12	1 and 11	0
13	exp glucose transporter 1/	902
14	GLUT1.af.	1308
15	SLC2A1.af.	375
16	Glucose Transporter Protein.af.	70
17	De Vivo disease.af. OR ((exp glucose transporter 1/ or GLUT1.mp. or SLC2A1.mp. or Glucose Transporter Protein.mp. or Glucose transporter type1.mp.) and "Deficien*").af.Glucose transporter type1.af.	2
18	13 or 14 or 15 or 16 or 17	1301
19	"Deficien*".af.	106107
20	18 and 19	149
21	De Vivo disease.af.	1
22	20 or 21	639
23	1 and 22	0
24	exp pyruvate dehydrogenase complex deficiency/	33
25	PDH.af.	680
26	Pyruvate Decarboxylase.af.	102
27	Pyruvate Dehydrogenase.af.	1617
28	PDHC.af.	57
29	25 or 26 or 27 or 28	2011
30	19 and 29	601
31	Ataxia with Lactic Acidosis.af.	2
32	30 or 31	602
33	24 or 32	195
34	1 and 33	0
35	12 or 23 or 34	0

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla Keyo (data ostatniego wyszukiwania: 31.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	keyo (Word variations have been searched)	0