



## **Rekomendacja nr 228/2014**

**z dnia 13 października 2014 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna) we wskazaniu: padaczka lekooporna**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna) we wskazaniu: padaczka lekooporna.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna) we wskazaniu: padaczka lekooporna.

Odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie diety ketogennej u dzieci i młodzieży jako leczenia wspomagającego u pacjentów z padaczką lekooporną.

Badania kliniczne wskazują, że dieta ketogenna stosowana u dzieci w krótkiej i średniej perspektywie działa korzystnie na zwiększenie kontroli liczby napadów padaczkowych z efektem porównywalnym do leczenia farmakologicznego.

Należy mieć na uwadze, że dieta ketogenna jest dietą o wysokim reżimie dietetycznym, w związku z tym wprowadzenie jej powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza neurologa dziecięcego.

Ekspert kliniczny zwraca uwagę na fakt, że stosowanie diety ketogennej może przyczynić się do zmniejszenia liczby i/lub dawek leków przeciwpadaczkowych u pacjentów z padaczką lekooporną.

#### **Przedmiot wniosku**

Produkt leczniczy Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna), proszek á 300 g, nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i brak jest go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium PR oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych.



Produkt ten może jednak być sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

### **Problem zdrowotny**

Padaczka jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego cechującą się występowaniem nieprovokowanych napadów – stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez chorego lub jego otoczenie.

Należy zaznaczyć, że nie istnieje jedna, obowiązująca definicja padaczki lekoopornej. Jedna z przyjętych definicji pozwala na rozpoznanie tego typu padaczki, gdy zastosowanie trzech klasycznych i dwóch nowych, właściwych dla danego typu napadów, leków przeciwpadaczkowych wysokich, tolerowanych dawkach przez 2 lata nie prowadzi do uzyskania kontroli nad napadami (redukcja napadów mniejsza niż 50% względem stanu wyjściowego).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna), proszek á 300 g (gdzie 4:1 lub 3:1 oznacza stosunek tłuszczu: węglowodany + białko) to niearomatyzowany, o bardzo wysokiej zawartości tłuszczu i niskiej węglowodanów, kompletny sproszkowany środek spożywczy. Ketocal Vanilla 4:1 zawiera dodatkowo aromat wanilii.

Zgodnie z ulotką producenta, produkt Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna) wskazany jest w leczeniu: niedoboru dehydrogenazy (PDH), niedoboru transportera glukozy typu-1, a także w innych zaburzeniach, w których dieta ketogenna jest wskazana. Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 może być zastosowany jako jedyne źródło pożywienia od narodzin do 6 roku życia, lub jako uzupełnienie żywienia.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Obecnie w Polsce finansowanych jest siedem substancji czynnych (obwieszczenie Ministra Zdrowia z 22 sierpnia 2014 roku) stosowanych we wskazaniu: padaczka oporna na leczenie: gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, tiagabinum, topiramát, vigabatrinum.

W opinii eksperta klinicznego, podczas stosowania diety ketogennej, może ulec zmniejszeniu liczba stosowanych leków p/padaczkowych lub może nastąpić zmniejszenie dawek leków p/padaczkowych takich jak: kwas walproinowy, karbamazepina, wigabatryna, lamotrygina.

### **Skuteczność kliniczna**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących skuteczności ocenianych preparatów: Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1. W ramach przeglądu baz danych odnaleziono 4 przeglądy (Lefevre 2000, Li 2013, Levy 2012, Henderson 2006) dotyczące skuteczności stosowania diety ketogennej.

#### Lefevre 2000

Celem analizy była ocena skuteczności diety ketogennej jako opcji terapeutycznej w leczeniu padaczki lekoopornej. Przeszukiwano bazy MEDLINE, The Cochrane Library of clinical trials, a także Google

Scholar w celu odnalezienia badań dotyczących diety ketogennej. Jako punkty końcowe przyjęto: 1) całkowite wyeliminowanie napadów, 2) > 90% spadku częstotliwości napadów i 3) > 50% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych.

Zidentyfikowano 11 badań do oceny: 9 badań dotyczy retrospektywnych serii chorych, dwa badania są perspektywiczne, z których 1 jest badaniem wielośrodkowym. Wyniki tych badań wskazują, że niektóre dzieci uzyskują korzystny efekt stosowania diety ketogennej - zaobserwowano znaczne zmniejszenie częstotliwości napadów.

Analiza wykazała całkowite zaprzestanie napadów u 16% dzieci (95% [CI]: 11,0 -21,7); większą niż 90% redukcję napadów w 32% (95% CI: 25.3-39.8); oraz większą niż 50% redukcję napadów w 56% (95% CI: 41.2- 69.7).

Pomimo braku kontrolowanych badań klinicznych, dowody umożliwiają wnioskowanie, że dieta ketogenna jest skuteczna w zmniejszaniu częstości ataków padaczkowych u dzieci z padaczką oporną na leczenie.

### Li 2013

Celem analizy była ocena skuteczności diety ketogennej w leczeniu padaczki lekoopornej. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w bazie MEDLINE a także w Google Scholar odnaleziono 38 badań spełniających kryteria włączenia ().

W badaniach retrospektywnych skuteczność diety w leczeniu padaczki wyniosła 58,4% (95% przedział ufności (95% CI) = 48,7% - 69,9%) po 3 miesiącach (n = 336); 42,8% (95% CI = 36,3% - 50,3%), w ciągu 6 miesięcy (n = 492) i 30,1% (95% CI = 24,3% - 37,2%) na 12 miesięcy (n = 387). W badaniach prospektywnych skuteczność diety zaobserwowana została w 53,9% (95% CI: 45,5% - 63,8%) po 3 miesiącach (n = 474); 53,2% (95% CI = 44,0% - 64,2%) w ciągu 6 miesięcy (n = 321) i 55,0% (95% CI = 45,9% - 65,9%) na 12 miesięcy (n = 347).

Przeprowadzona metaanaliza wykazała skuteczność diety ketogennej w leczeniu pacjentów z padaczką.

### Levy 2012

W celu odnalezienia dowodów z randomizowanych badań klinicznych dotyczących wpływu diety ketogennej i podobnych diet, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Cochrane Epilepsy Group's Specialised Register, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE i EMBASE.

Kryteria wyboru obejmowały badania dotyczące diety ketogennej i podobnych diet dla osób z padaczką. Zidentyfikowano cztery badania RCT, opisane w pięciu publikacjach: Kossoff 2007, Bergqvist 2005, Seo 2007, Neal 2008 and Neal 2009. W badaniach leczono łącznie 289 dzieci i młodzieży, bez dorosłych.

Metaanalizy nie można było przeprowadzić ze względu na niejednorodność badań. Odnaleziono także siedem badań prospektywnych i 4 badania retrospektywne.

Badania sugerują, że u dzieci dieta ketogenna w krótkiej i średniej perspektywie daje korzyści w kontroli napadów padaczkowych, z efektem porównywalnym do nowoczesnych leków przeciwpadaczkowych. Jednak w jednym z badań długoterminowych zaobserwowano wysoki wskaźnik przerwania diety u pacjentów w diecie. To sugerowałoby, że wielu pacjentów źle toleruje takie leczenie. Główne powody przerwania diety to: żołądkowo-jelitowe działania niepożądane i niechęć do diety. Odnaleziono trzy badania dotyczące stosowania diety u osób dorosłych, ale żadne nie było badaniem randomizowanym.

Autorzy wnioskują, iż dla osób z padaczką oporną na leczenie farmakologiczne lub tych, u których operacja jest niemożliwa, dieta ketogenna może poprawić kontrolę napadów, ale jej tolerancja jest niska.

### Henderson 2006

Skuteczność diety ketogennej oceniano u dzieci chorych na padaczkę. Dziewiętnaście badań spełniało kryteria włączenia. Wielkość próby to 1084 pacjentów (średni wiek w chwili rozpoczęcia  $5,78 \pm 3,43$  roku). Zsumowany iloraz szans w modelu losowym jako sukces leczenia ( $> 50\%$  redukcja napadów) u pacjentów przebywających na diecie w stosunku do tych, którzy zaprzestali stosowania diety wynosił 2,25 (95% przedział ufności = 1.69-2.98). Powody przerwania diety obejmują niepowodzenie diety ( $<50\%$  redukcji napadów)(47,0%), restrykcyjność diety (16,4%), działania niepożądane (13,2%).

*Inne badania odnalezione w drodze przeszukiwania baz danych: Neal 2008, Caraballo 2011, Suo 2013.*

### Suo 2013

Celem tego badania prospektywnego była ocena skuteczności stosowania diety ketogennej u dzieci z padaczką lekooporną.

W latach 2004 i 2011 włączono 317 dzieci z padaczką oporną do leczenia za pomocą diety ketogennej i obserwowano przez co najmniej rok. Wyniki były mierzone jako częstotliwość napadów padaczkowych przed i po diecie, zmiany przeciwdrgawkowe i niekorzystne efekty diety. Oceniano także wpływ różnych zmiennych (wiek, czas trwania padaczki) na wyniki.

Analiza Intention-to-treat wykazała, że po 3, 6 i 12 miesiącach, 62,8%, 42,0% i 24,3% pozostało na diecie, 35,0%, 26,2% i 18,6% wykazało  $> 50\%$  zmniejszenia napadów, włączając 20,8%, 13,6% i 10,7% wyeliminowanie występowania napadów. Czas trwania padaczki na początku diety, typy napadowe i etiologia nie wykazały istotnego wpływu na skuteczność. Najczęściej zgłaszane powikłania obejmowały zaburzenia przewodu pokarmowego, odmowa jedzenia i hipoproteinemię.

Wnioskuje się, że dieta ketogenna jest bezpieczna i skuteczna jako sposób leczenia lekoopornej padaczki dziecięcej.

### Caraballo 2011

Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe w którym oceniano skuteczność i tolerancję diety ketogennej (KD) dla różnych zespołów padaczki. Analizowano dokumentację medyczną 216 pacjentów którzy rozpoczęli KD między 01 marca 1990 roku i 31 grudnia 2010 roku. Stu czterdziestu pacjentów (65%) pozostawało na diecie na koniec badania. Dwadzieścia dziewięć osób (20,5%) nie miało napadów i u 50 dzieci (36%) stwierdzono spadek o 75-99% w częstotliwości napadów. 56,5% pacjentów miało kontrolę napadów o ponad 75% większą niż przed leczeniem. Najlepsze rezultaty zaobserwowano u chorych z padaczką z napadami mioklonicznymi-Astatic, zespołem Lennox-Gastauta, z zespołem Westa. Dobre wyniki stwierdzono również u pacjentów z zespołem Dravet'a.

Mediana okresu obserwacji po zaprzestaniu diety wyniosła 6 lat. Dwudziestu pacjentów przerwało dietę, ale napady powtórzyły się u pięciu (25%) pacjentów. Spośród 40 pacjentów z redukcji napadów padaczkowych o ponad 50%, którzy przegrali dietę, w 10 przypadkach zaobserwowano napady nawrotowe.

Autorzy badania wnioskują, że dieta ketogenna jest dobrym rozwiązaniem w leczeniu padaczki lekoopornej. Zaprzestanie diety wiąże się z nawrotowymi napadami padaczkowymi u pacjenta.

### Neal 2008

Celem badania była ocena skuteczności stosowania diety ketogennej u dzieci z padaczką lekooporną.

Badanie objęło 145 dzieci w wieku od 2 do 16 lat, które miały minimum jeden napad dziennie lub ponad siedem napadów na tydzień, nie wykazały odpowiedzi na zastosowane leczenie farmakologiczne (zastosowanie minimum 2 leków przeciwpadaczkowych) i nie stosowały wcześniej diety ketogennej w ramach badania RCT. Dzieci losowo przypisano do diety bezpośrednio

po rozpoczęciu badania, albo po upływie 3 miesięcy, bez innych zmian leczenia (grupa kontrolna). Pierwsza kontrola miała miejsce po 3 miesiącach, częstotliwość napadów oceniano po 3 miesiącach w porównaniu z próbami kontrolnymi. Głównym punktem końcowym było zmniejszenie liczby napadów. Analiza była zgodna z zaplanowanym leczeniem. Tolerancja diety była oceniana na podstawie kwestionariusza co 3 miesiące.

Do diety ketogennej przypisano 73 dzieci i 72 dzieci w grupie kontrolnej. Dane od 103 dzieci były analizowane: 54 z dietą ketogenną i 49 kontroli. Z tych, które nie ukończyły badania, 16 dzieci nie otrzymało interwencji, 16 nie dostarczyło odpowiednich danych i 10 osób się wycofało z leczenia przed okresem pierwszych 3 miesięcy, sześć zrezygnowało z powodu nietolerancji diety.

Po 3 miesiącach częstotliwość napadów była niższa w grupie z dietą niż w grupie kontrolnej (62% vs 136,9%, 75% spadek, 95% CI: 42,4-107,4%;  $p < 0,0001$ ). U 28 dzieci (38%) stosujących dietę zmniejszyły się napady o więcej niż 50% w porównaniu do czterech z kontroli (6%) ( $p < 0,0001$ ), a 5 dzieci (7%) w grupie diety miało więcej niż 90% redukcję napadów w stosunku do kontroli bez diety ( $p = 0,0582$ ).

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Nie odnaleziono danych związanych z bezpieczeństwem stosowania produktów Ketocal Vanilla 4:1, Ketocal 4:1, Ketocal 3:1. Odnaleziono 3 badania raportujące wyniki odnoszące się do oceny bezpieczeństwa stosowania diety ketogennej.

#### Suo 2013

Najczęstsze działania niepożądane które wystąpiły u dzieci stosujących dietę ketogenną: odmowa jedzenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i hipoproteinemia. Trzydzieścioro dziewięścioro (12,3%) dzieci doświadczyło hipoproteinemii. Z wyjątkiem jednego 12-letniego dziecka wszystkie przypadki hipoproteinemii wystąpiły u dzieci poniżej 5 lat. Dziewięścioro dzieci przerwało dietę ze względu na hipoproteinemię. Siedmioro dzieci miało kamienie nerkowe, wśród których 4 zakończyło dietę z tego powodu. Troje dzieci miało małopłytkowość i 2 dzieci wycofało się z diety, liczba płytek krwi powróciło do normy po 2 tygodniach u trzeciego dziecka.

#### Caraballo 2011

Trzech z sześciu pacjentów, u których wykryto kamienie nerkowe otrzymało topiramát. Pięciu chorych zmarło w czasie leczenia dietą ketogenną. Przyczyną śmierci było zapalenie płuc (2 pacjentów), sepsa (1 osoba), stan padaczkowy (1 pacjent) i z nieznanych przyczyn u 1 pacjenta. Wśród działań niepożądanych zaobserwowano (liczba osób): wymioty (15), biegunka (12), anoreksja (8), zaparcia (18), ból brzucha (13), przyrost masy (5), hipercholesterolemia (10), hipertriglicerynemii (11), hipokarnitynemii? (8), kwasica metaboliczna (6), hiperkalciuria (15), kamienie nerkowe (60), wydłużony odcinek QT (4), hipoglikemia (12), odwodnienie (14), niedokrwistość (5), otępienie (50), kwasica kanalików nerkowych (1), (1) neuropatia nerwu wzrokowego, choroba zakaźna(2), leukopenia (2), odwodnienie + kwasica metaboliczna + wymioty (1).

#### Neal 2008

W badaniu do najczęstszych działań niepożądanych zaobserwowanych po 3 miesiącach leczenia dietą należą (dane dla 55 dzieci): wymioty u 13 dzieci (24%), biegunka u 7 dzieci (13%), ból brzucha - 5 dzieci (9%) , zaparcia - 18 dzieci (33%), potrzebne były leki na zaparcia u 13 dzieci (24%), brak energii zaobserwowano u 13 dzieci (24%), poczucie głodu u 12 dzieci (22%).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Z uwagi na brak danych, w tym dotyczących efektywności klinicznej, nie wykonano oszacowań.

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Na podstawie danych przekazanych przez Departament Polityki Lekowej Ministerstwa Zdrowia, w latach 2012 - 2014 (styczeń-sierpień) udzielono łącznie 80 zgód (80 wniosków) na sprowadzenie i refundowanie produktu Ketocal we wskazaniu padaczka lekooporna.

Ketocal Vanilla 4:1 sprowadzono w 2012 roku w liczbie 124 opakowań (21 wniosków i tyle samo zgód) za łączną kwotę 30 144,00zł; w 2013 roku zrefundowano 596 opakowań na łączną kwotę 165 831,00zł (33 wnioski i tyle samo zgód) a w 2014 roku sprowadzono 192 opakowania na łączną kwotę 53 422,00zł (13 wniosków i tyle samo zgód). Łącznie na przestrzeni lat 2012-2014 sprowadzono 912 opakowań za łączną kwotę 249 397,00zł. Średnia cena za opakowanie wyniosła 273,46 zł (netto).

Ketocal 4:1 w 2013 roku zrefundowano 10 opakowań (1 wniosek i 1 zgoda) na kwotę 2 190,00 zł, a w 2014 roku sprowadzono 197 opakowań (6 wniosków i 6 zgód) na kwotę 43 143,00zł. W latach 2013-2014 sprowadzono łącznie 207 opakowań na kwotę 45 333,00zł. Średnia cena za opakowanie wyniosła 219,00zł (netto).

Ketocal 3:1 w 2013 roku sprowadzono 306 opakowań (3 wnioski, 3 zgody) za kwotę 67 014,00zł a w 2014 roku sprowadzono 284 opakowań (3 wnioski i 3 zgody) na kwotę 62 196,00zł. W latach 2013-2014 sprowadzono łącznie 590 opakowań na kwotę 129 210,00zł. Średnia cena za opakowanie wyniosła 219,00zł (netto).

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji dotyczących leczenia padaczki lekoopornej. W 4 rekomendacjach (SIGN 2003 *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, AAN 2004 *American Academy of Neurology*, AAN 2012 *American Academy of Neurology*, Epilepsy society 2011) nie znaleziono informacji dotyczącej stosowania diety ketogennej. W 5 rekomendacjach (NICE 2004 *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE 2012 *National Institute for Health and Care Excellence*, AHRQ 2003 *Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Report/Technology Assessment*, NCGC 2012 *National Clinical Guideline Centre*, NGC 2012 *National Guideline Clearinghouse*) zaleca się stosowanie diety ketogennej w ramach leczenia wspomagającego u dzieci i młodych ludzi.

Odnaleziono jeden dokument zalecający refundację Ketocalu 3:1 w przedmiotowym wskazaniu w Nowej Zelandii.

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25 czerwca 2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-20064-1073/AB/14), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna), proszek á 300 g we wskazaniu: padaczka lekooporna, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 300/2014 z dnia 13 października 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna) we wskazaniu: padaczka lekooporna.

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 300/2014 z dnia 13 października 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna) we wskazaniu: padaczka lekooporna.

2. Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna), proszek á 300 g we wskazaniu: padaczka lekooporna Raport skrócony ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-BP-431-23/2014