

Rekomendacja nr 83/2017

z dnia 8 grudnia 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ we wskazaniu: padaczka lekooporna

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ we wskazaniu: padaczka lekooporna.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz opinie eksperckie uzasadniają wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ): Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ we wskazaniu: padaczka lekooporna. Podkreślenia wymaga fakt, że produkty Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal Vanilla 4:1 były już przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu padaczka lekooporna. W 2014 r. zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za zasadne wydawanie zgód na refundację ww. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Natomiast ŚSSPŻ Ketocal 4:1 LQ nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa Ketocalu u pacjentów z padaczką lekooporną oparto na 3 badaniach wtórnych (przeglądy systematyczne) oraz 5 badaniach pierwotnych, w tym 3 RCT, oceniających dietę ketogenną (KD) lub porównujących dietę ketogenną z postępowaniem alternatywnym (inne diety stosowane u pacjentów z padaczką lekooporną np. zmodyfikowana dieta Atkinsa (MAD); opieka standardowa). Wyniki badań RCT wskazują na skuteczność diety ketogennej w zmniejszaniu ilości napadów padaczkowych u pacjentów z lekooporną padaczką. Różnice istotne statystycznie na korzyść KD osiągnięto porównując KD z opieką standardową w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących średniej częstości napadów po 4 miesiącach w porównaniu do wartości wyjściowej oraz spadku wskaźnika nasilenia napadów. Istotną statystycznie przewagę KD vs MAD wykazano u pacjentów w wieku 1-2 lat dla częstości ustąpienia napadów padaczkowych w 3 miesiącu po rozpoczęciu terapii dietetycznej. W większości badań zwraca się uwagę na stosunkowo niską tolerancję KD. Jednakże wyniki badania Ashrafi 2017 sugerują, że produkt Ketocal może wpływać pozytywnie na tolerancję diety ketogennej. Ocena bezpieczeństwa wykazała, że do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Jednakże należy mieć na uwadze, że

analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi z jakością badań, co obniża jej wiarygodność.

Aktualne wytyczne w większości rekomendują stosowanie diety ketogennej u pacjentów z padaczką lekooporną. Niektóre, w tym wytyczne Polskiej Grupy Ekspertów z 2014 r., wskazują dietę ketogenną jako potencjalną metodę postępowania we wnioskowanym wskazaniu. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych zalecających finansowanie ocenianej technologii.

Eksperci kliniczni, w swoich opiniach, pozytywnie odnieśli się do finansowania produktów Ketocal ze środków publicznych, a ponadto zwrócili uwagę na skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ 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 2017 r. poz. 1844).

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 międzynapadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia. W konkretnym przypadku, stosując obydwa 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 w większości rekomendują stosowanie diety ketogennej u pacjentów z padaczką lekooporną, jednak nie wskazują konkretnych produktów.

Na podstawie informacji przedstawionych przez Ministerstwo Zdrowia można przyjąć, że jedynym alternatywnym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego we wnioskowanym wskazaniu jest produkt Keyo.

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 oraz Ketocal 4:1 LQ, gdzie 4:1 lub 3:1 oznacza stosunek: tłuszcz : węglowodany + białko.

Ketocal 3:1 jest produktem w postaci proszku (puszka 300 g) zawierającym białka mleka, dodatek aminokwasów, węglowodany, witaminy, składniki mineralne oraz pierwiastki śladowe. Produkt 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.

Ketocal 4:1 jest produktem w postaci proszku (puszka 300 g) zawierającym mieszaninę olejów, białka mleka (kazeinę i serwatkę), dodatek aminokwasów, węglowodany, witaminy, składniki mineralne, pierwiastki śladowe oraz błonnik. Produkt jest odpowiedni 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.

Ketocal 4:1 LQ jest dietą w płynie (200 ml) zawierającą białka mleka, dodatek aminokwasów, dodatek błonnika i długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych: kwasu dokozaheksaenowego (DHA) i kwasu arachidonowego (AA). Produkt jest odpowiedni do stosowania jako jedyne źródło pożywienia u dzieci w wieku 1-10 lat lub jako uzupełnienie diety u dzieci w wieku powyżej 10 lat.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia ww. produkty były refundowane w latach 2016-2017 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.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oparto na dowodach odnoszących się ogółem do diety ketogennej (KD):

- 3 przeglądach systematycznych:
 - Cai 2017: celem przeglądu była ocena bezpieczeństwa i tolerancji KD stosowanej w terapii odpornej na leczenie epilepsji u dzieci na podstawie danych z badań prospektywnych. Przeprowadzono wyszukanie badań, które monitorowały działania niepożądane u dzieci po otrzymaniu klasycznej lub opartej na średnio-łańcuchowych trójglicerydach KD w leczeniu padaczki lekoopornej. Uwzględniono 45 badań, w tym 7 randomizowanych badań kontrolowanych. Liczba pacjentów wynosiła 2 702 osoby w wieku 0-18 lat. Okres obserwacji wynosił od 3 miesięcy do 6 lat;
 - Prezioso 2017: celem przeglądu było zebranie i przeanalizowanie badań RCT i badań obserwacyjnych oceniających skuteczność KD u pacjentów z napadami zgięciowymi (IS - infantile spasms). Skuteczność interwencji oceniano w okresie obserwacji od 1 do 6 miesięcy, pod względem zmniejszenia częstości napadów (redukcja liczby napadów o >50%) oraz okresu wolnego od napadów. Ostatecznie oceniano odsetek pacjentów bez napadów w okresie 12 i 24 miesięcy. Uwzględniono trzynaście badań obserwacyjnych. Liczba pacjentów wynosiła 341 osób;
 - Martin 2016: celem przeglądu była ocena skuteczności i tolerancji KD i podobnych diet na podstawie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych. Do przeglądu włączono 7 badań RCT. Łączna liczba pacjentów wyniosła 427 osób (dzieci, młodzież oraz dorośli). Nie przeprowadzono metaanalizy z powodu niejednorodności badań;

- 3 badaniach RCT:
 - Lambrechts 2017: celem badania była ocena skuteczności i tolerancji KD w porównaniu do opieki standardowej (CAU – care-as-usual) podczas pierwszych 4 miesięcy w ramach randomizowanego kontrolowanego badania u pacjentów z padaczką oporną na leczenie w wieku 1-18 lat. Do badania włączono dzieci i młodzież z padaczką lekooporną, które nie kwalifikują się do operacyjnego leczenia padaczki. Po 1 miesiącu od początku badania pacjenci zostali losowo przydzieleni do KD lub do CAU. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem częstości napadów po 4 miesiącach. Drugorzędowe punkty końcowe to średni odsetek napadów, nasilenie napadów i profil bezpieczeństwa. Badanie zostało zarejestrowane w Holenderskim Rejestrze (NTR2498). 57 pacjentów zostało zrandomizowanych, w tym 26 w grupie KD i 22 w grupie CAU, a 9 zostało wyłączonych z badania;
 - IJff 2016: celem badania była ocena efektywności klinicznej KD w porównaniu do opieki standardowej (CAU – care-as-usual) podczas pierwszych 4 miesięcy randomizowanego kontrolowanego badania u dzieci i młodzieży. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy KD lub do grupy kontrolnej (CAU). Ocenę zdolności poznawczych i zachowania przeprowadzono około 4 miesiące po rozpoczęciu KD wykorzystując odpowiedni kwestionariusz dla rodziców dziecka oraz indywidualnie dobrane testy psychologiczne dla dzieci. Do badania zakwalifikowano 50 pacjentów, 28 pacjentów do grupy KD i 22 pacjentów do grupy CAU;
 - Kim 2016: celem badania było porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji zmodyfikowanej diety Atkinsa (MAD) z klasyczną KD w leczeniu odpornej padaczki dziecięcej. Badanie zostało zaprojektowane jako jednoośrodkowe randomizowane badanie kliniczne (ClinicalTrials.gov, numer NCT02100501). Od marca 2011 r. do marca 2014 r. 104 pacjentów w wieku 1-18 lat z padaczką oporną na leczenie było losowo przydzielanych do każdej z badanych grup. W celu oszacowania efektywności porównywano częstość napadów w momencie początkowym badania z danymi w trzecim i szóstym miesiącu po rozpoczęciu terapii dietetycznej. 51 pacjentów przydzielono do grupy KD, a 53 pacjentów do grupy MAD.

Jakość badań RCT wyznaczono na podstawie oceny ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration i odnotowano:

- ryzyko wysokie w przypadku: zaślepienia uczestników badania oraz badaczy, zaślepienia oceny wyników (Lambrechts 2017, IJff 2016, Kim 2016), kompletności danych (IJff 2016);
- ryzyko niskie w przypadku: losowego przydziału do grup, wybiórczego raportowania (Lambrechts 2017, IJff 2016, Kim 2016), ukrycia kodu randomizacji (Kim 2016), kompletności danych (Lambrechts 2017, Kim 2016).

W ramach informacji dodatkowych uwzględniono dwa badania o niższej wiarygodności:

- Ashrafi 2017 - jednoramienne, otwarte badanie kliniczne, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję produktu Ketocal 4:1 w postaci proszku u niemowląt i dzieci < 5 r.ż. z opornymi na leczenie napadami, którzy niechętnie stosują domową dietę ketogenną. Badanie przeprowadzono w Dziecięcym Centrum Medycznym w Teheranie (Iran) w okresie między styczniem 2014 r. a wrześniem 2015 r. Próba jest zarejestrowana w irańskim rejestrze badań klinicznych pod nr IRCT20121001690N5. Do badania zakwalifikowano dwadzieścia siedem niemowląt i dzieci w wieku od 12 miesięcy do 5 lat, przy czym do końca okresu obserwacji pozostało 22 pacjentów;

- Lambrechts 2015 - prospektywne badanie oceniające długoterminową (tj. 24-miesięczną) skuteczność diety ketogennej (KD) jako terapii dodanej u dzieci z padaczką oporną na leczenie. W celu oceny efektywności klinicznej analizowano częstość napadów, nasilenie napadów i tolerancję diety. Większość pacjentów leczono dietą opartą o średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. Medium Chain Triglicerydes, MCT). Do badania włączono 48 pacjentów.

Skuteczność

Przeglądy systematyczne

Prezioso 2017

Mediana pacjentów wolnych od napadów wyniosła 34,61%. Mediana pacjentów, u których wystąpiła redukcja napadów >50% wyniosła 64,7%. Długookresowe dane wykazały medianę pacjentów wolnych od napadów na poziomie 9,54%.

Autorzy konkludują, iż pomimo braku wysokiej jakości badań, uzyskane wyniki sugerują potencjalną korzyść ze stosowania KD dla pacjentów z lekoopornością IS.

Martin 2016

Zgłaszana częstość uwolnienia od napadów padaczkowych osiągnęła 55%, a zgłaszane wskaźniki zmniejszenia napadów sięgnęły 85% w grupie 4:1 KD po trzech miesiącach. W jednym badaniu nie stwierdzono istotnej różnicy między nagłym a stopniowym przejściem na KD w zakresie uwolnienia od napadów padaczkowych, natomiast odnotowano większy odsetek zmniejszenia napadów w grupie KD o stopniowym początku. Badania oceniające skuteczność MAD raportowały uwolnienie od napadów padaczkowych do 10% pacjentów i odsetek zmniejszenia napadów do 60% pacjentów. W jednym badaniu porównywano MAD do 4:1 KD, ale nie raportowano częstości napadów padaczkowych ani zmniejszenia napadów. Żadne badania nie oceniały wpływu interwencji dietetycznych na jakość życia lub funkcjonowanie poznawcze lub behawioralne.

Autorzy przeglądu zauważają, na podstawie uwzględnionych badań, obiecujące wyniki w zakresie stosowania diet ketogennych w epilepsji. Jednak ograniczona liczba badań, mała liczebność prób i dostępność danych jedynie dla populacji pediatrycznej skutkują niską ogólną jakością dowodów. Ponadto autorzy konkludują, że wskaźniki pozostawania na diecie były problemem we wszystkich odmianach KD i we wszystkich badaniach, a przyczyną tego był brak zaobserwowanej skuteczności i tolerancji dietetycznej. Inne bardziej smaczne, ale powiązane diety, takie jak dieta ketogenna MAD, mogą mieć podobny wpływ na kontrolę napadów jak klasyczna KD, ale potwierdzenie tego założenia wymaga więcej badań. Zdaniem autorów dla pacjentów, którzy mają trudną do opanowania epilepsję lub osób, z przeciwwskazaniami do interwencji chirurgicznej, KD pozostaje ważną opcją, jednak wymagane są dalsze badania w tym zakresie.

Badania RCT

Lambrechts 2017

13 z 26 pacjentów (50%) leczonych KD i 4 z 22 pacjentów (18,2%) z grupy CAU odpowiedziało na terapię. Średnia częstość napadów po 4 miesiącach w porównaniu do wartości wyjściowej (po usunięciu dwóch wartości odstających w grupie KD) była istotnie statystycznie niższa (parametr $p = 0,024$) w grupie KD (56%) (95% CI: 36-76) niż w grupie CAU (99%) (95% CI: 65-133%). Dwukrotnie więcej pacjentów w grupie KD miało istotny spadek wskaźnika nasilenia napadów (parametr $p = 0,070$).

Zdaniem autorów badanie potwierdza, że KD jest skuteczną terapią u dzieci i młodzieży z padaczką oporną na leczenie w porównaniu z CAU.

Ijff 2016

Grupa KD wykazała niższe poziomy zaburzeń lękowych i zaburzeń nastroju i została oceniona jako bardziej produktywna. Testy kognitywne wykazały poprawę aktywacji w grupie KD.

Autorzy konkludują, że badanie wykazało pozytywny wpływ KD na funkcjonowanie behawioralne i poznawcze u dzieci i młodzieży z padaczką oporną na leczenie.

Kim 2016

Grupa KD miała niższy średni procent napadów w porównaniu z grupą MAD po 3 miesiącach (38,6% dla KD, 47,9% dla MAD) i po 6 miesiącach (33,8% dla KD, 44,6% dla MAD), jednak różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. U pacjentów w wieku 1-2 lat wyniki leczenia były lepsze u pacjentów spożywających KD w porównaniu do osób spożywających MAD - częstość ustąpienia napadów padaczkowych w 3 miesiącu po rozpoczęciu terapii dietetycznej była istotnie statystycznie wyższa (53% dla KD, 20% dla MAD; parametr $p = 0,047$).

Autorzy badania konkludują, że MAD może być uznana za podstawowy wybór w leczeniu padaczki opornej u dzieci, ale klasyczna KD jest bardziej odpowiednia jako pierwsza linia terapii dietetycznej u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Dodatkowe badania o niższej wiarygodności

Ashrafi 2017

Po 4 miesiącach średnia częstość napadów w tygodniu spadła >50% u 68,2% pacjentów, podczas gdy 9/22 dzieci (40,9%) wykazało 50-90% zmniejszenie częstości napadów na tydzień, 6/22 dzieci (27,3%) wykazało zmniejszenie częstości napadów o ponad 90% na tydzień.

Lambrechts 2015

Po pierwszym roku na KD pozostawało 16 (33%) pacjentów, po dwóch – 11 (23%), po pięciu 11, a po ośmiu latach 4 (8%). Po trzech miesiącach, roku i dwóch latach leczenia 16,7% pacjentów odpowiadało na terapię (odpowiedź ciągła). Najwyższy wskaźnik odpowiedzi (tj. 22,9%) zaobserwowano po sześciu i dziewięciu miesiącach leczenia. Spośród piętnastu pacjentów z napadami klastrowymi w momencie wyjściowym, 60% zareagowało po trzech miesiącach (pod względem zmniejszenia skupień napadów), przy czym większość z nich nie odpowiadała pod względem całkowitej częstości napadów. Od trzeciego miesiąca leczenia u większości pacjentów odnotowano istotny spadek nasilenia napadów, który był związany głównie z najcięższym typem napadów.

Autorzy badania konkludują, że po 6 miesiącach leczenia oczywiste jest, którzy pacjenci reagują i dobrze tolerują leczenie. Zdaniem autorów większość z tych pacjentów będzie nadal korzystała z KD przez dłuższy czas. Ponadto według autorów długotrwałe stosowanie diety było dobrze tolerowane.

Bezpieczeństwo

Przeglądy systematyczne

Cai 2017

W badaniach uwzględnionych w przeglądzie raportowano ponad 40 kategorii zdarzeń niepożądanych. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały zaburzenia żołądkowo-jelitowe (40,6%), hiperlipidemia (12,8%), hiperurykemia (4,4%), letarg (4,1%), choroby zakaźne (3,8%) i hipoproteinemia (3,8%). Ciężkie działania niepożądane, takie jak niewydolność oddechowa i zapalenie trzustki, wystąpiły u nie więcej niż 0,5% dzieci. Całkowite wskaźniki retencji na diecie przez 1 rok i 2 lata wynosiły odpowiednio 45,7% i 29,2%. Działania niepożądane nie były głównym powodem przerywania KD. Prawie połowa pacjentów przerwała dietę z powodu braku skuteczności. Żaden z 24 zgłoszonych zgonów po rozpoczęciu diety nie został przypisany KD.

Autorzy przeglądu wnioskuje, że KD jest względnie bezpieczną terapią dietetyczną. Jednak ponieważ KD może powodować różne działania niepożądane, należy ją wdrażać pod ścisłą kontrolą lekarską.

W szczególności pacjenci otrzymujący terapię KD powinni być monitorowani pod kątem osteopenii, kamieni urologicznych, dysfunkcji rozkurczowej prawej komory i zaburzeń wzrostu. Konieczna jest ciągła obserwacja w celu uwzględnienia długofalowego wpływu diety na ogólny stan zdrowia dzieci.

Martin 2016

Działania niepożądane były podobne w różnych interwencjach dietetycznych. Wśród najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych występowały zespoły żołądkowo-jelitowe. Niepożądane działania były powodem rezygnacji uczestników z udziału w badaniach. Inne przyczyny wypadania z badań obejmowały brak skuteczności i brak akceptacji diety. Chociaż istniały dowody na większą skuteczność przeciwpadaczkową KD w stosunku 4:1 w porównaniu do niższych proporcji, KD 4:1 konsekwentnie wiązało się z bardziej niekorzystnymi działaniami niepożądanymi.

Autorzy konkludują, że we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu i wszystkich odmianach KD występowały działania niepożądane, od krótkotrwałych zaburzeń związanych z układem pokarmowym, do długoterminowych powikłań sercowo-naczyniowych.

Badania RCT

Lambrechts 2017

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były objawy żołądkowo-jelitowe. Pacjenci leczenia KD mieli istotnie statystycznie wyższy wynik w porównaniu z leczonymi CAU w zakresie objawów żołądkowo-jelitowych ($p = 0,021$) bez zwiększenia całkowitej liczby efektów ubocznych.

Kim 2016

Autorzy badania konkludują, że zmodyfikowana dieta Atkinsa (MAD) w porównaniu do klasycznej diety ketogenicznej wykazała się lepszą tolerancją i mniej poważnymi skutkami ubocznymi.

Dodatkowe badania o niższej wiarygodności

Ashrafi 2017

W ciągu trwania badania, u 6/22 (27,3%) dzieci, które nadal otrzymywały dietę, rozwinęło się zaparcie, jedno dziecko rozwinęło refluks żołądkowo-przełykowy, a jedno dziecko rozwinęło hipercholesterolemię. Żadne z tych dzieci nie przerwało diety z powodu powikłań. Trzydzieści dzieci i ich rodziców (59%) stwierdziło, że dieta była smaczna i wystarczająco dobra.

Lambrechts 2015

Donoszono o zaburzeniach czynności przewodu pokarmowego, szczególnie w pierwszych sześciu tygodniach leczenia. Opóźnienie wzrostu wystąpiło u 30% pacjentów, a zmniejszenie masy ciała u 15%. U 30% pacjentów stwierdzono poprawę pobudzenia. Żaden pacjent nie rozwinął nieprawidłowości w badaniu EKG ani kamieni nerkowych. Wzrost profilu lipidowego był rzadki.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących stosowania ocenianych ŚSSPŻ.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ ograniczenia związane z jakością badań, zarówno tych uwzględnionych w ramach przeglądów systematycznych jak i najnowszych badań pierwotnych, włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Należy zwrócić uwagę na ograniczoną liczbę badań i niewielkie liczebności populacji w poszczególnych badaniach. Ponadto zasadnym wydaje się podkreślić, że zakres zlecenia nie definiuje wieku pacjenta, wobec czego jego stosowanie byłoby formalnie możliwe również u dorosłych. Natomiast badania włączone do analizy klinicznej dotyczą głównie pacjentów pediatrycznych (< 18 r.ż.), zatem wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii w populacji pacjentów dorosłych jest ograniczone.

Warto także zaznaczyć, że tylko jedno z badań odnosiło się do ocenianego produktu Ketocal 4:1 (Ashrafi 2017), gdzie 4:1 oznacza stosunek tłuszczów do węglowodanów i białek. Natomiast nie odnaleziono badań dotyczących produktu Ketocal w stosunku 3:1 (tłuszcze : węglowodany + białka). Pozostałe badania włączone do analizy klinicznej odnoszą się do KD, jednak nie przedstawiono szczegółów nt. stosowanych produktów.

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 134 514 zł (3 x 44 838 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.

Odnalezione dowody naukowe nie umożliwiły modelowania efektów zdrowotnych w ramach analizy ekonomicznej, wobec czego poniżej przedstawiono wyłącznie koszty związane z ocenianą technologią medyczną.

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2017 zgody na refundację produktów: Ketocal 3:1, Ketocal 4:1 oraz Ketocal 4:1 LQ otrzymało odpowiednio 6, 58 i 14 pacjentów z padaczką lekooporną. W ww. okresie sprowadzono 1 066 opakowań produktu Ketocal 3:1, 4 777 opakowań produktu Ketocal 4:1 oraz 2 482 opakowania produktu Ketocal 4:1 LQ. Kwota refundacji netto wyniosła odpowiednio 296 603,40 PLN dla produktu Ketocal 3:1, 1 265 857,23 PLN dla produktu Ketocal 4:1 oraz 114 454,00 PLN Ketocal 4:1 LQ.

Średni koszt jednego opakowania, oszacowany na podstawie danych Ministerstwa Zdrowia, dotyczących kwot refundacji ocenianych produktów, wyniósł odpowiednio:

- Ketocal 3:1 - 278,24 PLN netto;
- Ketocal 4:1 - 264,99 PLN netto;
- Ketocal 4:1 LQ - 46,15 PLN netto.

Dodatkowo z informacji Ministerstwa Zdrowia wynika, iż we wnioskowanym wskazaniu sprowadzany był także produkt Keyo (w 2017 r. wydano zgody na refundację dla 7 pacjentów; sprowadzono 582 opakowania jednostkowe na kwotę 14 092,04 PLN netto). Oszacowany na tej podstawie średni koszt jednego opakowania produktu Keyo wyniósł 24,21 PLN netto.

Łączna kwota refundacji ww. środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego tj. wszystkich produktów Ketocal i produktu Keyo w latach 2016-2017 wyniosła 1 691 097,67 PLN netto.

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. 2017 poz. 1844);

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.

Średni koszt jednego opakowania ocenianych produktów Ketocal 3:1, Ketocal 4:1 oraz Ketocal 4:1 LQ oszacowano na podstawie danych Ministerstwa Zdrowia, dotyczących kwot refundacji ww. produktów.

Oceniane środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe (3,20 PLN), pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

Ponadto przy oszacowywaniu cen założono obliczanie marży hurtowej i detalicznej na podstawie ustawy o refundacji.

W latach 2016-2017 wydatki (oszacowane na podstawie cen detalicznych) związane z refundacją ww. produktów leczniczych w ocenianym wskazaniu z perspektywy NFZ wyniosły ok. 2,02 mln PLN, a z perspektywy pacjenta ok. 26,64 tys. PLN.

Średni roczny koszt na jednego pacjenta wynosi dla produktu:

- Ketocal 3:1 - 284,27 PLN z perspektywy pacjenta i 29 555,90 PLN z perspektywy NFZ;
- Ketocal 4:1 - 131,78 PLN z perspektywy pacjenta i 13 067,20 PLN z perspektywy NFZ;
- Ketocal 4:1 LQ - 661,87 PLN z perspektywy pacjenta i 12 175,84 PLN z perspektywy NFZ.

W przypadku produktu Keyo średni roczny koszt na jednego pacjenta wynosi dla produktu 266,06 PLN z perspektywy pacjenta i 2 567,15 PLN z perspektywy płatnika publicznego.

Należy mieć na uwadze, że oszacowany powyżej średni roczny koszt na jednego pacjenta nie jest równy średniemu rocznemu kosztowi terapii jednego pacjenta, ponieważ brak jest danych na temat długości okresu stosowania poszczególnych produktów. Dane dla części pacjentów mogą dotyczyć okresu krótszego niż rok (produkt Keyo) lub 2 lat (produkty Ketocal). Zatem można przypuszczać, że średni roczny koszt terapii jednego pacjenta jest wyższy niż oszacowane powyżej wartości.

Z powodu braku danych dotyczących przyszłej populacji docelowej oraz odnoszących się do ewentualnego rozpowszechnienia diety ketogennej odstąpiono od szacowania wydatków ponoszonych na refundację ocenianych ŚSSPŻ w kolejnych latach.

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 wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania diety ketogennej u pacjentów z padaczką lekooporną, przy czym w 5 z nich postępowanie to jest rekomendowane (International League Against Epilepsy ILAE 2015, European Paediatric Neurology Society EPNS 2014, National Institute for Health and Care Excellence NICE 2012, French Community of Belgium FCB 2011, Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 2005). Z kolei w pozostałych 3 dokumentach dieta ketogenna jest wymieniana jako potencjalna metoda postępowania, jednak zwraca się uwagę na brak wystarczających danych aby ją rekomendować (Polska Grupa Ekspertów PGE 2014, American Academy of Neurology AAN i Practice Committee of the Child Neurology Society PCCNS 2012, Agency for Healthcare Research and Quality AHRQ 2003).

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do ocenianych produktów.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.10.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4613.2017.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ we wskazaniu: padaczka lekooporna, na 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 2017 r. poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 150/2017 z dnia 4 grudnia 2017 roku w sprawie

zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ we wskazaniu: padaczka lekooporna.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150/2017 z dnia 4 grudnia 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ we wskazaniu: padaczka lekooporna.
2. Raport nr OT.4311.3.2017. Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ (dieta ketogenna) we wskazaniu: padaczka lekooporna. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 29 listopada 2017 r.