



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezysie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### 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

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację, w ramach importu docelowego, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ we wskazaniu: padaczka lekooporna, pod warunkiem ograniczenia ich do dzieci i młodzieży.*

#### Uzasadnienie

##### Problem kliniczny i terapeutyczny

*Padaczka lekooporna występuje, gdy dwie, kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Może ona wystąpić u ok. 20-30% chorych. Jej następstwami mogą być dysfunkcje i utrata niezależności, zaburzenie funkcji intelektualnych oraz większa możliwość wystąpienia objawów neurotoksycznych.*

##### Dowody naukowe

*Przegląd systematyczny Cochrane Epilepsy Group (Martin, 2016) obejmujący 7 badań RCT prowadzi do wniosku, że ich wyniki są obiecujące w zakresie stosowania diet ketogennych w epilepsji. Jednak ograniczona liczba badań, mała liczebność prób i dostępność danych jedynie dla populacji pediatrycznej skutkują słabą ogólną jakością dowodów. We wszystkich badaniach i wszystkich odmianach diety ketogennej (KD) występowały działania niepożądane, od krótkotrwałych zaburzeń związanych z układem pokarmowym, do długoterminowych powikłań sercowo-naczyniowych. Wskaźniki pozostawania na diecie były problemem we wszystkich odmianach KD i we wszystkich badaniach, przyczyną tego był brak zaobserwowanej skuteczności i tolerancja dietetyczna. Brakuje dowodów na poparcie klinicznego zastosowania KD u osób dorosłych z epilepsją, dlatego dalsze badania przyniosłyby korzyści. Inne, bardziej smaczne, ale powiązane diety, takie jak zmodyfikowana dieta Atkinsa (MAD), mogą mieć podobny wpływ na kontrolę*



napadów jak klasyczna KD, ale potwierdzenie tego założenia wymaga więcej badań. Dla ludzi, którzy mają trudną do opanowania epilepsję lub osób, które nie są odpowiednie do interwencji chirurgicznej, KD pozostaje ważną opcją, jednak wymagane są dalsze badania.

W przeglądzie systematyczny (Prezioso 2017) uwzględniono skuteczność diety ketogennej (KD) u pacjentów z napadami zgięciowymi (IS - infantile spasms) uwzględniono trzynaście badań obserwacyjnych (341 pacjentów). Mediana pacjentów, u których wystąpiła redukcja napadów >50% wyniosła 64,7% (IQR: 38,94%). Mediana pacjentów wolnych od napadów wyniosła 34,61% (IQR: 37,94%). Nieznana etiologia IS miała wpływ na zwiększenie prawdopodobieństwa całkowitego wyeliminowania napadów (RR: 1,72; 95% CI: 1,18-2,53). Długookresowe dane wykazały medianę pacjentów wolnych od napadów na poziomie 9,54% (IQR: 18,23%). Autorzy wnioskują, że pomimo, że w literaturze wciąż brakuje wysokiej jakości badań, które mogłyby dostarczyć danych wyższej jakości, uzyskane wyniki sugerują potencjalną korzyść z KD dla pacjentów z lekoopornością IS.

Przeгляд systematyczny (Cai, 2017) obejmował 47 badań prospektywnych, w tym 7 RCT, dotyczących bezpieczeństwa i tolerancji KD w leczeniu odpornej na leczenie epilepsji u dzieci. W analizowanych badaniach 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. Analizy doprowadziły do wniosku, że pacjenci otrzymujący terapię KD powinni być monitorowani pod kątem osteopenii, kamieni urologicznych, dysfunkcji rozkurczowej prawej komory i zaburzeń wzrostu. Całkowite wskaźniki retencji na diecie przez 1 rok i 2 lata wynosiły odpowiednio 45,7% i 29,2%. Prawie połowa pacjentów przerwała dietę z powodu braku skuteczności. Działania niepożądane nie były głównym powodem przerywania KD. Żaden z 24 zgłoszonych zgonów po rozpoczęciu diety nie został przypisany KD. Autorzy wnioskują, że KD jest względnie bezpieczną terapią dietetyczną. Ponieważ jednak KD może powodować różne działania niepożądane, należy ją wdrażać pod ścisłą kontrolą lekarską. Konieczna jest ciągła obserwacja w celu uwzględnienia długofalowego wpływu diety na ogólny stan zdrowia dzieci.

Poza badaniami uwzględnionymi w omawianych przeglądach systematycznych opublikowano dwa badania RCT z wynikami istotnymi do oceny preparatów w ocenianym wniosku.

Jednośrodkowe RCT randomizowane badanie kliniczne (Kim 2016) obejmujące 104 pacjentów w wieku 1-18 lat z padaczką oporną na leczenie, którego celem było porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji MAD z klasyczną KD

w leczeniu odpornej padaczki dziecięcej. 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), ale różnice nie były istotne statystycznie (95% CI: 24,1-50,8;  $p = 0,291$  dla 3 miesięcy; 95% CI: 17,8-66,1;  $p = 0,255$  dla 6 miesięcy).

U pacjentów w wieku 1-2 lat wyniki leczenia były zdecydowanie bardziej korzystne 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;  $p = 0,047$ ). MAD miał jednak zalety w odniesieniu do lepszej tolerancji i mniej poważnych skutków ubocznych. Autorzy badania wnioskują, że MAD może być uznany za podstawowy wybór w leczeniu padaczki odpornej u dzieci, ale klasyczna KD jest bardziej odpowiednia jako pierwsza linia terapii dietetycznej u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Badanie RCT (Ijff 2016), którego celem była ocena efektywności klinicznej diety ketogennej (KD) w porównaniu do opieki standardowej (CAU – care-as-usual) u dzieci i młodzieży, wykazała w grupie KD niższe poziomy zaburzeń lękowych i zaburzeń nastroju i została oceniona jako bardziej produktywna. Testy kognitywne wykazały poprawę aktywacji w grupie KD. Autorzy wnioskują, że badanie to wykazało pozytywny wpływ KD na funkcjonowanie behawioralne i poznawcze u dzieci i młodzieży z padaczką oporną na leczenie.

#### Problem ekonomiczny

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2017 zgody na refundację produktu leczniczego Ketocal 3:1, Ketocal 4:1 oraz Ketocal 4:1 LQ otrzymało odpowiednio 6, 58 i 14 pacjentów z padaczką lekooporną. W obu ww. latach sprowadzono łącznie 1 066 opakowań produktu Ketocal 3:1, 4 777 opakowań produktu Ketocal 4:1 oraz 2 482 opakowania produktu Ketocal 4:1 LQ, na łączną kwotę odpowiednio 296 603,40 zł, 1 265 857,23 zł oraz 114 454,00 zł netto. Dodatkowo z informacji MZ wynika, że w rozpatrywanym wskazaniu sprowadzany był również produkt Keyo (dane tylko dla roku 2017: 582 opakowania jednostkowe na łączną kwotę netto 14 092,04 zł). Łączna kwota związana z refundacją wspomnianych wyżej ŚSSPŻ wyniosła w latach 2016-2017 1 691 097,67 zł netto.

#### Główne argumenty decyzji

Dieta ketogenna jest rekomendowana w 5 wytycznych klinicznych 5 (ILAE 2015, EPNS 2014, NICE 2012, FCB 2011, SIGN 2005), a w trzech (PGE 2014, AAN i PCCNS 2012 i AHRQ 2003) wymieniana jako potencjalna metoda postępowania, z zaznaczeniem, że brak jest wystarczających danych, aby ją rekomendować.

*Zalecenia polskiej grupy ekspertów (PGE 2014) wymieniając dietę ketogenną wśród nielekowych metod postępowania obok zabiegów operacyjnych i stymulacji nerwu błędnego, jednak nie została ona wybrana jako wczesna opcja terapeutyczna. Dieta ketogenna proponowana była jako opcja terapeutyczna w przypadku nieskuteczności leczenia farmakologicznego.*

*W 2014 roku zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji, uznali za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych Ketocal (Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal Vanilla 4:1) we wskazaniu padaczka lekooporna. Preparat Ketocal 4:1 LQ jest płynną postacią.*

*Wszyscy czterej eksperci wyrazili pozytywne opinie odnośnie finansowania produktów Ketocal zwracając uwagę na skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa ocenianej technologii.*

*Wyniki najnowszych badań potwierdzają wartość terapeutyczną diety ketogennej.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, raport nr OT.4311.3.2017 „Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ (dieta ketogenna) we wskazaniu: padaczka lekooporna”. Data ukończenia: 29 listopad 2017.