



Rekomendacja nr 4/2020

z dnia 16 stycznia 2020 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, Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre we wskazaniu: deficyt transportera glukozy GLUT-1

Prezes Agencji rekomenduje wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre we wskazaniu: deficyt transportera glukozy GLUT-1.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre we wskazaniu: deficyt transportera glukozy GLUT-1.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne jednoznacznie wskazują, że dieta ketogenna powinna być rozważona na wczesnym etapie leczenia deficytu transportera glukozy GLUT-1 jako interwencja pierwszego wyboru. Zatem oceniane środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż), dzięki zawartości odpowiednich składników odżywczych wskazanych w diecie ketogennej, mogą stanowić uzupełnienie zbilansowanej diety lub jedyne źródło pożywienia w przypadku dzieci do 6 r.ż. (Ketocal 3:1) i dzieci w wieku 1-10 lat (Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ i Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre).

Eksperti kliniczni w swoich opiniach pozytywnie odnieśli się do finansowania śsspż, takich jak Ketocal we wnioskowanym wskazaniu.

Niemniej jednak należy zaznaczyć, że w ramach przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono badań możliwych do włączenia do przeglądu, które dostarczałyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych technologii medycznych, co nie pozwala na pełne wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii w omawianym wskazaniu.



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre we wskazaniu: deficyt transportera glukozy GLUT-1, 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 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (Glut1) to rzadkie, genetyczne zaburzenie metaboliczne, charakteryzujące się niedoborem proteiny, przez co glukoza przekracza barierę krew-mózg. Najczęstszym objawem tego zaburzenia są drgawki (epilepsja), które zazwyczaj pojawiają się w ciągu pierwszych, kilku miesięcy życia. Objawy i ciężkość choroby różnią się między osobami, np. u niektórych może nie występować epilepsja. Dodatkowe objawy obejmują: zaburzenia w ruchach oczu-głowa, zaburzenia ruchów ciała, opóźnienia rozwoju (np. mózgu i czaszki, co powoduje małowłowie) i różnego rodzaju upośledzenia poznawcze, niewyraźne wypowiedzi i nieprawidłowości językowe. Zespół niedoboru Glut1 klasyfikuje się jako encefalopatię padaczkową, czyli grupę chorób, w których napad padaczkowy związany jest z progresywną dysfunkcją psychomotoryczną.

Częstość zespołu niedoboru Glut1 jest nieznana. Dotyka ona w tym samym stopniu chłopców i dziewczęta.

Zespół niedoboru Glut1 reprezentuje spektrum choroby. Łagodne przypadki mogą nie być rozpoznawane, podczas gdy inne mogą potencjalnie prowadzić do ciężkich, wyniszczających komplikacji. Osoby z zespołem niedoboru Glut1 mogą być opóźnione w rozwoju lub niepełnosprawne intelektualnie.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne w deficycie transportera glukozy GLUT-1 zalecają ogólnie stosowanie diety ketogennej.

Eksperti kliniczni również wskazali, że w ocenianym wskazaniu stosuje się dietę ketogenną. Ponadto zgodnie z opiniami ekspertów główną alternatywną technologią wobec ocenianych śssp są: Keyo, Ketocal 2,5:1 LQ Multi Fibre MCT.

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śssp): Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ były dotychczas sprowadzane do Polski w ramach importu docelowego.

Ponadto w ramach importu docelowego we wnioskowanym wskazaniu zostały sprowadzone: Keyo, Fruiti Vits, Liquigen, MCT Oil, MCT procal, Beta quik.

Natomiast zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych aktualnie ze środków publicznych brak jest refundowanych produktów leczniczych we wnioskowanym wskazaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ketocal 3:1 (puszka, 300 g proszku) jest produktem kompletnym pod względem odżywczym o bardzo wysokiej zawartości tłuszczu i niskiej zawartości węglowodanów, zawierającym białka mleka, dodatek aminokwasów, węglowodany, witaminy, składniki mineralne oraz pierwiastki śladowe. Ketocal 3:1 zalecany jest do postępowania dietetycznego w lekoopornej padaczce i innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta ketogenna. Produkt odpowiedni do stosowania jako jedyne źródło pożywienia lub jako uzupełnienie diety u niemowląt i dzieci od urodzenia do 6. roku życia. Może być stosowany jako uzupełnienie diety u dzieci powyżej 6 lat.

Ketocal 4:1 (puszka, 300 g proszku) jest produktem kompletnym pod względem odżywczym o bardzo wysokiej zawartości tłuszczu i niskiej zawartości węglowodanów, zawierającym mieszaninę olejów, białka mleka (kazeinę i serwatkę), dodatek aminokwasów, węglowodany, witaminy, składniki mineralne, pierwiastki śladowe oraz błonnik. Ketocal 4:1 jest zalecany w postępowaniu dietetycznym w lekoopornej padaczce i innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta ketogenna. Produkt może być stosowany w diecie ketogennej opartej na długołańcuchowych trójglicerydach. Produkt odpowiedni do stosowania jako jedyne źródło pożywienia lub jako uzupełnienie diety u dzieci w wieku 1-10 lat. Może być stosowany jako uzupełnienie diety u pacjentów w wieku powyżej 10 lat.

Ketocal 4:1 LQ / Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre (płyn 200 ml) jest dietą w płynie zawierającą białka mleka, dodatek aminokwasów, dodatek błonnika i długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (LCP): kwasu dokozaheksaenowego (DHA) i kwasu arachidonowego (AA). Natomiast Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre dodatkowo zawiera unikalną mieszaninę błonnika (4 rodzaje błonnika złożonego z włókien rozpuszczalnych) regulująca pracę jelit. Ketocal 4:1 LQ jest zalecany w postępowaniu dietetycznym w lekoopornej padaczce lub innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta ketogenna. Produkt 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.

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.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia również nie odnaleziono dokumentów dotyczących bezpieczeństwa stosowania śsspz: Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre (przeszukiwano m.in. strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejskiej Agencji Leków ang. *European Medicines Agency* - EMA oraz Agencji ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* – FDA).

Brak wiarygodnych dowodów naukowych, uniemożliwia wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianych 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 147 024 zł (3 x 49 008 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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ były dotychczas sprowadzane dla odpowiednio 5, 4 i 8 pacjentów w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu. Z otrzymanych danych wynika, że w okresie styczeń-listopad 2019 sprowadzono w ramach importu docelowego:

- 476 puszek Ketocal 3:1 dla 5 pacjentów, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 115 720,36 PLN;
- 214 puszek Ketocal 4:1 dla 4 pacjentów, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 51 554,74 PLN;
- 50 opakowań po 32 kartoniki (à 200 ml) Ketocal 4:1 LQ dla 8 pacjentów, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 75 294,50 PLN.

Ponadto, oprócz ww. środków dla pacjentów z deficytem transportera GLUT-1 sprowadzono także Keyo, Fruiti Vits, Liquigen, MCT Oil, MCT procal, Beta quik:

- 30 opakowań po 48 pojemników (à 200 ml) Keyo dla 11 pacjentów, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 41 919,00 PLN;
- 12 opakowań po 30 saszetek (à 6 g) Fruiti Vits dla 3 pacjentów, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 2 320,32 PLN;
- 18 opakowań po 4 butelki (à 250 ml) Liquigen dla 1 pacjenta, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 9 037,62 PLN;
- 101 butelek (à 500 ml) MCT Oil dla 3 pacjentów, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 5 806,49 PLN;
- 13 opakowań po 30 saszetek (à 16 g) MCT procal dla 2 pacjentów, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 4 653,22 PLN;
- 12 opakowań po 15 kartoników (à 250 ml) Beta quik dla 1 pacjenta, dla których łączna kwota refundacji wyniosła 3 685,08 PLN.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Na podstawie danych otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia szacunkowa cena hurtowa brutto wynosi:

- 275,69 PLN (cena detaliczna: 295,08 PLN) - Ketocal 3:1 (proszek, 300 g);
- 273,19 PLN (cena detaliczna: 292,52 PLN) - Ketocal 4:1 (proszek, 300 g);
- 1 707,68 PLN (cena detaliczna: 1 757,53 PLN) - Ketocal 4:1 LQ (płyn, 200 ml).

Średni roczny koszt na jednego pacjenta (oszacowany na podstawie cen detalicznych oraz założeniu, że pacjent dopłaca 3,20 PLN do każdego jednostkowego opakowania produktu) wynosi:

- Ketocal 3:1:
 - z perspektywy NFZ – 30 313,30 PLN;
 - z perspektywy pacjenta – 323,33 PLN;
- Ketocal 4:1:
 - z perspektywy NFZ – 16 885,75 PLN;
 - z perspektywy pacjenta – 186,76 PLN;
- Ketocal 4:1 LQ:
 - z perspektywy NFZ – 11 961,31 PLN;
 - z perspektywy pacjenta - 21,82 PLN.

Z uwagi na brak możliwości przyjęcia dokładnych założeń w zakresie dawkowania, ściśle zależnego od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego pacjenta, odstąpiono od szacowania wydatków ponoszonych na refundację ocenianych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego 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 11 rekomendacji klinicznych odnoszących się do diety ketogennej stosowanej w deficycie transportera glukozy GLUT-1:

- Italian Society of Endocrinology - SIE 2019 (Włochy)
- International Ketogenic Diet Study Group - IKDSG 2018 (międzynarodowe);
- Europejska grupa ekspertów - EGE 2016 (Europa);
- European Paediatric Neurology Society - EPNS 2016, 2012 (Europa);
- Argentine Society of Pediatric Neurology - ASPN 2016 (Argentyna);
- Critical Care Services Ontario - CCSO 2016 (Kanada);
- Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych - PTND 2015 (Polska);
- International League Against Epilepsy - ILAE 2015 (międzynarodowe);
- German-Speaking Society for Neuropediatrics - GSSSN 2015 (Niemcy);
- Włoska Grupa Ekspertów - IE 2011 (Włochy);
- International Ketogenic Diet Study Group - IKDSG 2008 (międzynarodowe)

Wytyczne kliniczne zalecają dietę ketogeną jako leczenie z wyboru w zespole deficytu białka transportującego glukozę. Ponadto rekomendacje jasno wskazują, że dieta ketogenna powinna być rozważona na wczesnym etapie leczenia deficytu transportera glukozy GLUT-1 jako interwencja pierwszego wyboru.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dn. 20.09.2019 r. (znak pisma: PLD.46434.5079.2019.1.SG), 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, Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre we wskazaniu: deficyt transportera glukozy GLUT-1, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 1373 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 2019 r. poz. 784, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 4/2020 z dnia 13 stycznia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

żywnościowego Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre we wskazaniu: deficyt transportera glukozy GLUT-1.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2020 z dnia 13 stycznia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywnościowego Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre we wskazaniu: deficyt transportera glukozy GLUT-1;
2. Raport nr OT.4311.17.2019 „Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre we wskazaniu: deficyt transportera glukozy GLUT-1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację”, data ukończenia: 8 stycznia 2020 r.