



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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

Nr: OT.4311.17.2019

Data ukończenia: 08 styczeń 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) 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: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASPN	Argentine Society of Pediatric Neurology
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCSO	Critical Care Services Ontario
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
CVZ	College Voor Zorgverzekeringen
CZN	cena zbytu netto
DACEHTA	Danish Centre for Health Technology Assessment
DK	Dieta ketogenna/ketogeniczna
EGE	Europejska Grupa Ekspertów
EPNS	European Paediatric Neurology Society
GLUT1	transporter glukozy typu 1
GLUT-1 DS	zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (glucose transporter type I deficiency syndrome)
GSSSN	German-Speaking Society for Neuropediatrics
HAS	Haute Autorité de Santé
IE	Włoska Grupa Ekspertów
IKDSG	International Ketogenic Diet Study Group
ILAE	International League Against Epilepsy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCE	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PTND	Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych
r.ż.	rok życia
RR	ryzyko względne
SBU	Swedish Council on Health Technology Assessment
SIE	Italian Society of Endocrinology
SMC	Scottish Medicines Consortium
ŚSSPŻ	Środek Spożywczy Specjalnego Przeznaczenia Żywniowego
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	7
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	9
4.1. Technologia oceniana – opis	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	11
4.3. Alternatywne technologie	14
5. Opinie ekspertów klinicznych	15
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianej technologii lekowej	17
6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego	17
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	20
7. Wskazanie dowodów naukowych	21
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	21
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	21
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	22
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	22
8.1. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	23
9. Kluczowe informacje i wnioski	24
10. Źródła.....	26
11. Załączniki.....	27
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	27

1. Podstawowe informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)</i>	2019-09-24
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLD.46434.5079.2019.1.SG

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

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

Typ zlecenia:

art. 39 ust. 3 ustawy z 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.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
-

Analizowana technologia medyczna:

- Ketocal 3:1 (proszek 300 g),
 - Ketocal 4:1 (proszek 300 g),
 - Ketocal 4:1 LQ (płyn 200 ml),
 - Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre
-

Do finansowania we wskazaniach:

- Deficyt transportera glukozy GLUT-1
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 20.09.2019 r., PLD.46434.5079.2019.1.SG (data wpływu do AOTMiT 24.09.2019 r.), Minister Zdrowia 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. 784 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia:

- Ketocal 3:1,
- Ketocal 4:1,
- Ketocal 4:1 LQ
- Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre

we wskazaniu: deficyt transportera glukozy GLUT-1.

W oparciu o zleconą podstawę prawną oceniane środki spożywcze specjalnego przeznaczenia sprowadzane są z zagranicy w trybie art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2018 r. poz. 1541, z późn. zm.) i mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej, o której mowa w art. 6 ust. 2 pkt 2, za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

W toku procesu analitycznego poproszono Ministra Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących innych produktów niż Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre sprowadzanych do Polski w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu. Pismo z odpowiedzią otrzymano dnia 12.03.2019 r. (znak pisma: PLD.46434.5079.2019.3.SG).

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Deficyt transportera glukozy GLUT1 [na podstawie raportu AOTMiT nr OT.4311.10.2017]

Definicja i objawy

Zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (Glut1) to rzadkie, genetyczne zaburzenie metaboliczne, charakteryzujące się niedoborem proteiny, dzięki której 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 małogłowie) 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 [NORD 2017].

Epidemiologia

Częstość zespołu niedoboru Glut1 jest nieznana, ale zgłoszono kilkaset przypadków tej choroby. Dotyka ona w tym samym stopniu chłopców i dziewcząt [NORD 2017].

Diagnostyka

Rozpoznanie choroby dokonuje się na podstawie objawów, szczegółowej historii choroby, dokładnej oceny klinicznej i różnych specjalistycznych testów. Chorobę potwierdza się molekularnymi testami genetycznymi [NORD 2017].

Leczenie i rokowanie

Osoby z zespołem niedoboru Glut1 nie odpowiadają na leczenie tradycyjnymi lekami przeciwpadaczkowymi, ale z sukcesami mogą być leczeni dietą ketogenną.

Dieta ketogenna charakteryzuje się wysoką zawartością tłuszczu i niską – węglowodanów oraz prawidłową dla wieku zawartością białka. Określa się w niej tzw. proporcję ketogeniczną (4:1, 3:1, 2:1), czyli wagowy stosunek tłuszczu do łącznej ilości białek i węglowodanów. Redukcja glukozy i podwyższony poziom ciał ketonowych, a co za tym idzie przewlekłej ketozy, uruchamia szereg złożonych procesów biochemicznych, hormonalnych, a nawet genetycznych, które poprzez zwiększenie mitochondrialnych rezerw energetycznych, zmniejszenie stresu związanego z wolnymi rodnikami, wzmacnianie mechanizmów hamujących (GABA) i hamowanie – pobudzających (glutaminian), ostatecznie prowadzą do działania neuroprotektynowego, hamującego epileptogenezę oraz przeciwdrgawkowego [PTND 2015].

Zespół niedoboru Glut1 reprezentuje spektrum choroby. Łagodne przypadki mogą nie być rozpoznawane, podczas gdy inne mogą potencjalnie prowadzić do ciężkich, wyniszczających komplikacji [NORD 2017]. Osoby z zespołem niedoboru Glut1 mogą być opóźnione w rozwoju lub niepełnosprawne intelektualnie [GHR 2018].

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w okresie 01.2019-11.2019 zgody na refundację produktu Ketocal 3:1, Ketocal 4:1 oraz Ketocal 4:1 LQ otrzymało odpowiednio 5, 4 i 8 pacjentów z deficytem transportera GLUT-1. Żaden pacjent nie otrzymał w tym okresie preparatu Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre. Dodatkowo z informacji MZ wynika, że w rozpatrywanym wskazaniu sprowadzane były również produkty Keyo (zgodę na refundację otrzymało 11 pacjentów), Fruiti Vits (3 pacjentów), Liquigen (1 pacjent), MCT Oil (3 pacjentów), MCT procal (2 pacjentów), Beta quik (1 pacjent). Łącznie zgodę na refundację otrzymało 38 pacjentów (przy założeniu, że pacjenci nie powtarzali się pomiędzy poszczególnymi produktami). Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 1. Refundacja w imporcie docelowym środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego we wskazaniu deficyt transportera GLUT-1 w okresie 01-11.2019

Nazwa ŚSSPŻ	Postać, wielkość opakowania	Liczba wniosków rozpatrzonych pozytywnie	Liczba unikalnych PESELi we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań
Ketocal 3:1	Proszek, puszcza a 300 g	6 (+ 1 w toku)	5	476 puszek

Ketocal 4:1	Proszek, puszka a 300 g	4 (+ 1 w toku)	4	214 puszek
Ketocal 4:1 LQ	Płyn, kartonik a 200 ml	11 (+ 1 w toku)	8	50 op. po 32 kartoniki
Keyo	Emulsja pojemnik a 100 g	14 (+ 1 w toku)	11	30 op. po 48 pojemników
Fruiti Vits	Proszek, saszetka a 6 g	3	3	12 op. po 30 saszetek
Liquigen	Płyn, butelka a 250 ml	2	1	18 op. po 4 butelki
MCT Oil	Płyn, butelka a 500 ml	3 (+ 1 w toku)	3	101 butelek
MCT procal	Proszek, saszetka a 16 g	2	2	13 op. po 30 saszetek
Beta quik	Płyn, kartonik a 250 ml	1	1	12 op. po 15 kartoników

Poniżej przedstawiono szacowaną przez ekspertów liczebność pacjentów z deficytem transportera glukozy GLUT-1 w Polsce.

Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska - Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej: ekspert zaznaczył, że brak jest statystyk odnośnie liczby zachorowań w Polsce.

Prof. dr hab. n.med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej: ekspert zaznaczył, że nie ma danych odnośnie obecnej liczby chorych w Polsce. Natomiast liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce może wynosić ok. 15-20, a odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi 100% na podstawie szacunków własnych eksperta.

„Polska – brak dokładnych danych. W marcu 2019 r. potwierdzono we wszystkich ośrodkach w Polsce stosujących dietę ketogenną 20 dzieci z GLUT1DS. Ta liczba z całą pewnością jest niedoszacowana i będzie się zwiększać. Inne kraje: Od 1991 r. na świecie potwierdzono GLUT1DS u ok. 500 osób. W Australii częstość występowania GLUT1DS oceniana jest na 1/90 000 osób lecz uważa się, że liczba ta jest niedoszacowana. W Japonii w 2014 r. potwierdzonych było 58 przypadków.” Wg. eksperta liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce jest nieznana. „Docelowo 100% powinno być leczone dietą ketogenną – jest to bowiem leczenie z wyboru.”

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

KETOCAL 3:1

Ketocal 3:1 jest produktem kompletnym pod względem odżywczym o bardzo wysokiej zawartości tłuszczu i niskiej zawartości węglowodanów.

Ketocal 3:1 jest produktem w postaci proszku zawierającym białka mleka, dodatek aminokwasów, węglowodany, witaminy, składniki mineralne oraz pierwiastki śladowe.

Wskazania: do postępowania dietetycznego w lekoopornej padaczce i innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta ketogenna.

Przeciwwskazania: produkt nie jest przeznaczony do stosowania pozajelitowego, stosować pod nadzorem lekarza. 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.

Sposób użycia: ilość produktu do spożycia i rozcieńczenie muszą być określone wyłącznie przez lekarza i zależą od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego pacjenta. Należy obserwować pacjenta w kierunku wystąpienia hipoglikemii, kamicy nerkowej, hiperlipidemii i zaburzeń wzrastania.

Dawkowanie: zalecane stężenie wynosi 9,5% (9,5 g proszku + 90 ml wody = 100 ml gotowego produktu).

Puszka, 300 g proszku. Składniki odżywcze: Białko 1,5 g/100 ml. Węglowodany 0,68 g/100 ml. Tłuszcze 6,4 g/100 ml (w tym 11 mg/100 ml ARA i 11 mg/100 ml DHA). Witaminy, składniki mineralne. Wzbogacony w cholinę, inozytol, taurynę, L-karnitynę. Wartość energetyczna 66 kcal/100 ml (274 kJ/100 ml).

Skład: rafinowany olej roślinny (palmowy, sojowy, słonecznikowy), białka mleka (kazeiny, serwatki), laktoza (z mleka), trójzasadowy fosforan wapnia, tripotasowy cytrynian, syrop glukozowy suszone, chlorek potasu, fosforan wapnia wodorofosforan, octan magnezu, dwutartat choliny, l-cystyna, wysoka zawartość kwasu arachidonowego, olej roślinny pojedyncze komórki, kwas dokozaheksaenowy wysokiej jakości olej roślinny, l-tryptofan, m-inozytol, siarczan żelazawy, kazeinian sodu (z mleka krowiego), chlorek sodu, sodu askorbinian, kwas l-askorbinowy, l-karnityny, tauryny, emulgator (e471) siarczan cynku, dl- α octanu tokoferolu, nikotynamid, emulgator (lecytyna sojowa), d-pantotenian wapnia, siarczan miedzi, manganu siarczan, chlorowodorek tiaminy, pirydoksyny chlorowodorek, ryboflawina, witamina etylu, przeciwutleniacze (e304, e306), jodek potasu, kwas foliowy chlorek chromu, molibdenian sodu, witamina k1, selenin sodu, d-biotyna, witamina d3, cyjanokobalamina.

KETOCAL 4:1

Ketocal 4:1 jest produktem kompletnym pod względem odżywczym o bardzo wysokiej zawartości tłuszczu i niskiej zawartości węglowodanów.

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

Wskazania: do postępowania dietetycznego w lekoopornej padaczce i innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta ketogenna. Produkt może być stosowany w diecie ketogennej opartej na długołańcuchowych trójglicerydach.

Przeciwwskazania: produkt nie jest przeznaczony do stosowania pozajelitowego, stosować pod nadzorem lekarza. 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.

Sposób użycia: ilość produktu do spożycia i rozcieńczenie muszą być określone wyłącznie przez lekarza i zależą od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego pacjenta. Bardziej skoncentrowany posiłek może być zalecony przez lekarza zgodnie z indywidualnymi wymaganiami pacjenta. Obserwować pacjenta w kierunku wystąpienia hipoglikemii, kamicy nerkowej, hiperlipidemii i zaburzeń wzrastania. Aby zapewnić, że ten produkt o wysokiej zawartości tłuszczu jest tolerowany podczas pierwszego wprowadzenia diety ketogennej, w początkowym okresie może być konieczne zastosowanie mniejszego stężenia lub mniejszej objętości diety. Należy zapewnić odpowiednią ilość przyjmowanych płynów.

Dawkowanie: zalecane stężenie wynosi 14,2% (14,2 g proszku + 86 ml wody = 100 ml gotowego produktu).

Puszka, 300 g proszku. Składniki odżywcze: Białko 2 g/100 ml. Węglowodany 0,41 g/100 ml. Tłuszcze 9,8 g/100 ml (w tym 17 mg/100 ml ARA i 15,6 mg/100 ml DHA). Błonnik pokarmowy 0,75 g/100 ml. Witaminy, składniki mineralne. Wzbogacony w cholinę, inozytol, taurynę, L-karnitynę. Wartość energetyczna 100 kcal/100 ml (411 kJ/100 ml).

Skład: rafinowane oleje roślinne (palmowy, sojowy, słonecznikowy), białko mleka (kazeina, serwatka), lecytyna sojowa, soja fiber, triwapnia fosforan, cytrynian trójpotasowy, guma arabska, inulina, syrop kukurydziany ciała stałych, chlorek sodu, octan magnezu, mikrokrystaliczna celuloza, chlorek wapnia, frukto-oligosacharydy, skrobia kukurydziana, sztuczny aromat, mleczan wapnia, l-cystine, m. alpina oil, c cohnii oil, dwutartat choliny, l-tryptofan, kazeinian sodu (mleko), dwutlenek krzemu, chlorek potasu, siarczan żelazawy, askorbinian sodu, l-phenylalanine, naturalny aromat, l-walina, l-tyrozyna, l-carnitine, tauryna, kwas l-askorbinowy, m-inozytol, mono i diglicerydy, l-histydyna, siarczan cynku, sztuczny słodzik: sukraloza, dl-alfa-tokoferylu octan, niacynamid, d-pantotenan wapnia, siarczan manganu, miedzi, siarczan chlorek chlorowodorek tiaminy, chlorowodorek pirydoksyny, ryboflawiny, witaminy octan, kwas foliowy, askorbylu palmitynian, mieszane tokoferole, jodek potasu, chlorek chromu, molibdenian sodu, selenin sodu, filochinon, d-biotyna, witamina d3, cyjanokobalamina.

KETOCAL 4:1 LQ / Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre

Ketocal 4:1 LQ jest produktem kompletnym pod względem odżywczym o bardzo wysokiej zawartości tłuszczu i niskiej zawartości węglowodanów.

Ketocal 4:1 LQ jest dietą w płynie zawierającą białka mleka, dodatek aminokwasów, dodatek błonnika i długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (LCP): kwasu dokozaheksaenowego (DHA) i kwasu arachidonowego (AA).

Wskazania: do postępowania dietetycznego w lekoopornej padaczce lub innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta ketogenna.

Przeciwwskazania: produkt nie jest przeznaczony do stosowania pozajelitowego, stosować pod nadzorem lekarza. 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.

Sposób użycia: ilość produktu do spożycia i rozcieńczenie muszą być określone wyłącznie przez lekarza i zależą od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego pacjenta. Obserwować pacjenta w kierunku wystąpienia hipoglikemii, kamicy nerkowej, hiperlipidemii i zaburzeń wzrastania. Aby zapewnić, że ten produkt o wysokiej zawartości tłuszczu jest tolerowany podczas pierwszego wprowadzenia diety ketogennej, w początkowym okresie może być konieczne zastosowanie mniejszego stężenia lub mniejszej objętości diety. Należy zapewnić odpowiednią ilość przyjmowanych płynów.

Dawkowanie: produkt najlepiej podawać schłodzony i niezwłocznie spożyć.

Płyn 200 ml. Składniki odżywcze: Białko 3,09 g/100 ml. Węglowodany 0,61 g/100 ml. Tłuszcze 14,8 g/100 ml (w tym 55 mg/100 ml ARA i 55 mg/100 ml DHA). Błonnik pokarmowy 1,12 g/100 ml. Witaminy, składniki mineralne. Wzbogacony w cholinę, inozytol, taurynę, L-karnitynę. Wartość energetyczna 150 kcal/100 ml (620 kJ/100 ml).

Skład: woda, rafinowany olej roślinny (wysokowodorotlenowy olej słonecznikowy, soja, palma), kazeinian sodu (mleko), koncentrat białka serwatki (mleko), włókno sojowe, skrobia kukurydziana, inulina, CAEM (emulgator), fosforan dipotasowy, guma arabska, chlorek wapnia, olej M. alpina, octan magnezu, chlorek potasu, olej Cohnii, celuloza mikrokrystaliczna, fruktooligosacharyd, kwas L-askorbinowy, fosforan wapnia, monobasowy, mono i diglicerydy, cytrynian trisodowy, wodorotlenek sodu, chlorek choliny, L-cystyna, fosforan wapnia, alginian glikolu propylenowego, mleczan żelazawy, L-karnityna, tauryna, M-inozytol, L-tryptofan, siarczan cynku, octan DL-alfa tokoferylu, lecytyna sojowa, niacynamid, d-pantotenan wapnia, siarczan manganu, palmitynian askorbylu, siarczan miedziowy, chlorowodorek tiaminy, chlorowodorek pirydoksyny, ryboflawina, octan witaminy A, mieszane tokoferole, DL-alfa tokoferol, kwas foliowy, jodek potasu, chlorek chromu, selenian sodu, molibdenian sodu, filochinon, D-biotyna, witam w D3, cyjanokobalamina.

Multi Fibre – unikalna mieszanina błonnika (4 rodzaje błonnika złożonego z włókien rozpuszczalnych) regulująca pracę jelit

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

ŚSSPŻ Ketocal (Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal Vanilla 4:1, Ketocal 4:1 LQ) były przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu zbieżnym z aktualnie ocenianym – padaczka lekooporna. W 2014 roku zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za zasadne wydawanie zgód na refundację tych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 300/2014 z dnia 13 października 2014 r.:

„Rada Przejrzystości **uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację** środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna), proszek á 300 g we wskazaniu: **padaczka lekooporna**.”

Uzasadnienie: Odnaleziono rekomendacje kliniczne dotyczące zaleceń postępowania terapeutycznego w padaczce. Dieta ketogenna wymieniana jest jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej u dzieci. Analizując wytyczne kliniczne należy stwierdzić że, stosowanie diety ketogennej zalecane jest u dzieci i młodych dorosłych. Dobrej jakości badania kliniczne sugerują, że u dzieci dieta ketogenna w krótkiej i średniej perspektywie daje korzyści w kontroli napadów padaczkowych, z efektem porównywalnym do nowoczesnych leków przeciwpadaczkowych. Technologia zastępuje leki przeciwpadaczkowe o szerokich działaniach niepożądanych.”

Rekomendacja Prezesa AOTM nr 228/2014 z dnia 13 października 2014 r.:

„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: „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. Odnaleziono 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.”

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150/2017 z dnia 4 grudnia 2017 roku

„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: „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.”

Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 83/2017 z dnia 8 grudnia 2017

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację ŚSSPŻ: Ketocal 3:1, Ketocal 4:1 LQ we wskazaniu: padaczka lekooporna.

Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz opinie eksperckie uzasadniają wydawanie zgód na refundację 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. ŚSSPŻ. 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 zmniejszeniu 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 obciążona 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 e. wskazują dietę ketogenną jako potencjalną metodą 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.

Dodatkowo produkty Ketocal 3:1 oraz Ketocal 4:1 były oceniane w Agencji w 2014 roku – patrz raport AOTM-BP-431-23/2014.

Wskazane wyżej stanowisko Rady Przejrzystości, Rekomendacja Prezesa Agencji oraz opracowanie Agencji nie odnosiły się do produktu Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia ŚSSPŻ Ketocal były sprowadzane w ramach importu docelowego w latach 2012-2017.

Poniżej przedstawiono dotychczasowe postępowanie administracyjne z innymi, zbliżonymi do **preparatu Ketocal** i stosowanymi w diecie ketogennej ŚSSPŻ – Keyo i Carb Zero. Produkty Keyo i Carb zero były tylko raz oceniane przez Agencję we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2018 z dnia 19 marca 2018 roku (Keyo)

„Rada Przejrzystości **uważa za zasadne** wydawanie zgód 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.”

Uzasadnienie: 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.

Rekomendacja nr 24/2018 z dnia 22 marca 2018r. (Keyo)

Prezes Agencji **rekomenduje** wydawania zgód 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.

Uzasadnienie: Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu Keyo, we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu. 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.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 roku (Carb Zero)

Rada Przejrzystości **uważa za zasadne** wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Carb Zero, emulsja, butelka a 225 ml, we wskazaniach: Padaczka lekooporna u pacjentów powyżej 3 roku życia oraz deficyt transportera glukozy GLUT-1 oraz za niezasadne we wskazaniu: padaczka lekooporna u dziecka poniżej 3 roku życia.

Uzasadnienie: Stosowanie Carb Zero w deficycie transportera glukozy GLUT-1 oraz w padaczce lekoopornej powyżej 3 roku życia znajduje uzasadnienie w praktyce klinicznej i opiniach ekspertów. W chwili obecnej nie ma jednak uzasadnienia do jego zastosowania u dzieci poniżej 3 roku życia.

Rekomendacja nr 34/2018 z dnia 23 kwietnia 2018 r.

Prezes Agencji **rekomenduje** wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Carb Zero, emulsja, butelka a 225 ml we wskazaniach: padaczka lekooporna u pacjentów powyżej 3 roku życia oraz deficyt transportera glukozy GLUT-1 u pacjentów **powyżej 3 roku życia**. Prezes Agencji **nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Carb Zero, emulsja, butelka a 225 ml we wskazaniach: padaczka lekooporna u dziecka poniżej 3 roku życia oraz deficyt transportera glukozy GLUT-1 u dziecka **poniżej 3 roku życia**.

Uzasadnienie: Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Carb Zero, emulsja, butelka a 225 ml, we wskazaniach: padaczka lekooporna u pacjentów powyżej 3 roku życia, deficyt transportera glukozy GLUT-1 u pacjentów powyżej 3 roku życia oraz za niezasadne we wskazaniach: padaczka lekooporna u dziecka poniżej 3 roku życia, deficyt transportera glukozy GLUT-1 u dziecka poniżej 3 roku życia. Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie w padaczce lekoopornej diety ketogennej, która polega na zmniejszonej podaży węglowodanów i zwiększonej podaży tłuszczu. Większość z ww. rekomendacji odnosi się pozytywnie także do stosowania diety ketogennej w deficycie transportera glukozy GLUT-1. Zatem oceniany środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ), dzięki zawartości odpowiednich składników odżywczych wskazanych w diecie ketogennej, 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 spożywczy może zatem stanowić poszerzenie dostępnych opcji żywieniowych dla wskazanej grupy pacjentów. Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z informacjami przedstawionymi w ulotkach dla pacjentów (amerykańską i brytyjską) produkt Carb Zero jest odpowiedni dla pacjentów powyżej 3 roku życia. Eksperti kliniczni w swoich opiniach pozytywnie odnieśli się do finansowania ŚSSPŻ Carb Zero w padaczce lekoopornej u pacjentów > 3 r.ż. i deficycie transportera glukozy GLUT-1. Natomiast w przypadku padaczki lekoopornej u dziecka < 3 r.ż. opinie ekspertów były rozbieżne – jedna pozytywna i dwie negatywne. Wg ekspertów klinicznych ŚSSPŻ Carb Zero można stosować w przypadku: wystąpienia padaczki lekoopornej, nietolerancji i objawów niepożądanych farmakoterapii, przeciwwskazań do leczenia chirurgicznego padaczki, nietolerancji lub dyskomfortu po spożyciu najczęściej stosowanych źródeł tłuszczu w diecie ketogennej czy braku możliwości stosowania preparatów KetoCal ze względu na nietolerancję białek mleka. 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 wnioskowanej technologii medycznej. Stanowi to ograniczenie przeprowadzonej oceny i nie pozwala na pełne wnioskowanie w zakresie skuteczności

i bezpieczeństwa terapii w omawianych wskazaniach. W zakresie kosztów finansowania ocenianej technologii brak jest wiarygodnych danych pozwalających oszacować populację chorych z padaczką lekooporną, u której Carb Zero mógłby być zastosowany oraz informacji nt. dawkowania produktu. W związku z powyższym oszacowanie wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej na wydatki płatnika nie jest możliwe. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia w ocenianych wskazaniach w 2017 r. sprowadzono z zagranicy alternatywne ŚSSPŻ na łączną kwotę 1 122 417 PLN brutto. Odnaleziono także jedną australijską rekomendację z 2013 r., dotyczącą finansowania ocenianego ŚSSPŻ, stosowanego w postępowaniu dietetycznym u pacjentów z zapotrzebowaniem na trójglicerydy długołańcuchowe (LCT).

4.3. Alternatywne technologie

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia w okresie 01.2019-11.2019 r. wydano zgody na sprowadzenie z zagranicy następujących, alternatywnych ŚSSPŻ we wskazaniu deficyt transportera glukozy GLUT-1:

- Keyo
- Fruiti Vits
- Liquigen
- MCT Oil
- MCT procal
- Beta quik

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. aktualnie we wskazaniu deficyt transportera glukozy GLUT-1 nie są refundowane żadne leki ani ŚSSPŻ.

Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska - Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej: „Keyo 3:1 jest ŚSSPŻ, który również ma zastosowanie w leczeniu dietą ketogenną, różni się jednak formą od preparatów typu Ketocal. Ketocal 2,5:1 LQ Multi Fibre MCT jest ŚSSPŻ, który również ma zastosowanie w leczeniu dietą ketogenną, różni się jednak zawartością średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych, w porównaniu do pozostałych preparatów Ketocal.”


Prof. dr hab. n.med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej: „Dieta ketogenna jest leczeniem z wyboru.”

- „Dieta ketogenna jest leczeniem z wyboru, nie ma alternatywnej metody. Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre mogą być stosowane u dzieci w wieku od 1 roku życia jako podstawa żywienia, powyżej 3 rż. jako podstawa lub uzupełnienie. Wyżej wymienione środki spożywcze specjalnego przeznaczenia mogą być stosowane doustnie, także przez sondę i drogą PEGa u dzieci otrzymujących DK w proporcji 3:1 oraz 4:1. Preparaty są idealnie zbilansowane na potrzeby DK w związku z tym unika się potencjalnych pomyłek możliwych podczas przyrządzania posiłków w warunkach domowych. Ketocal 4:1 i Ketocal 3:1 są łatwe do przyrządzenia (jedynie dodanie wody do odważonej ilości proszku), Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre są gotowe do natychmiastowego podania.
- W przypadku braku dostępności gotowych preparatów Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre, dieta może być przygotowywana z produktów żywnościowych po dokładnym, pracochłonnym wyliczeniu i przyrządzeniu.
- Oprócz wymienionych produktów można stosować preparat Keyo. Keyo może być stosowane u dzieci, które ukończyły 3 rok życia, karmionych doustnie jako zastąpienie 1 posiłku.”

5. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od 3 ekspertów. Opinie ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Opinie ekspertów dotyczące finansowania analizowanych technologii

Pytanie z formularza	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska - Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n.med. Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej	
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe. Istotne klinicznie punkty końcowe.	„Zmniejszenie/brak napadów padaczkowych, poprawa koordynacji ruchowej, poprawa zdolności poznawczych.”	„Ustąpienie objawów.”	„Ustąpienie napadów padaczkowych Ustąpienie napadów zaburzeń ruchowych Poprawa intelektualna.”
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe. Minimalna różnica odczuwalna przez chorego.	-	„Redukcja napadów.”	„Poprawa funkcjonowania.”
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Deficyt transportera glukozy typu 1 (GLUT1-DS.) jest rzadką wrodzoną wadą metabolizmu związaną z mutacją w genie SLC2A1. Konsekwencją zmian w białku GLUT1 jest zaburzony transport glukozy przez barierę krew-mózg. Objawy choroby pojawiać się mogą już w pierwszych miesiącach życia dziecka. Najczęściej występują różne typy napadów padaczkowych i/lub zaburzeń ruchowych, a także upośledzenie funkcji poznawczych. Obecnie leczeniem z wyboru GLUT1-DS jest dieta ketogenna. Dzięki stosowanej diecie, organizm wchodzi w stan ketozy, a ciała ketonowe stanowią źródło energii dla mózgu. Dieta ketogenna jest dietą bardzo restrykcyjną, dlatego też przysparza wielu trudności zarówno pacjentom jak i ich rodzinom. Dieta ketogenna wymaga indywidualnego planowania posiłków o określonej wartości odżywczej, w tym odważania produktów spożywczych z dokładnością do 0,1 g. Wprowadzenie ŚSSPŻ, mających zastosowanie w tego typu rodzaju medycznej terapii żywieniowej, takich jak Ketocal (o różnych stosunkach ketogennych oraz formach) znacznie ułatwia leczenie pacjentów i pozwala na osiągnięcie większej skuteczności leczenia, poprzez przestrzeganie zaleceń dietetycznych.”	„Nie ma innych opcji leczenia, są tylko różnice w preparatach.”	„1.Uciążliwość przygotowywania posiłków samodzielnie przez Rodziców – duża ilość czasu poświęcanego na zakup odpowiadających diecie ketogennej produktów, czas konieczny na przyrządzanie posiłków (konieczność bardzo dokładnego odważania wyliczonych ilości, brak możliwości przygotowywania „na zapas”. 2.Możliwość popełnienia błędu. 3.Trudność w przygotowywaniu i podawaniu posiłku w placówkach opiekuńczych. 4.Trudności w podawaniu w czasie choroby. 5.Trudność w podawaniu przez sondę i PEGa.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„W każdym ośrodku, który zajmuje się leczeniem dietą ketogenną bezwzględnie powinien być zatrudniony wykwalifikowany dietetyk, specjalizujący się w tego rodzaju terapii medycznej. Porady dietetyczne powinny być wpisane w koszyk świadczeń gwarantowanych i refundowane przez NFZ.”	„Pełna refundacja preparatów do diety ketogennej.”	„1. Ułatwienia procesu sprowadzania Śssp z zagraicy: Ketocal 3:1, Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre: • Zrezygnowanie z wymogu każdorazowej akceptacji Wniosku przez Konsultanta Wojewódzkiego • Stworzenie listy ośrodków w Polsce leczących dzieci/dorosłych z GLUT1DS i pozostawienie wyboru metody leczenia w ich kompetencji • Skrócenie czasu oczekiwania na akceptację Wniosku w MZ 2. Zarejestrowanie Ketocal 3:1, Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre w Polsce i

Pytanie z formularza	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska - Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n.med. Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej	
			objęcie ich refundacją we wskazaniu GLUT1DS. 3. Dostępność w Aptece refundowanych preparatów na receptę w wybranych wskazaniach."
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	„Terminy procedury wniosków na import docelowy są niezwykle długie, co może powodować znaczne opóźnienia w rozpoczęciu leczenia GLUT1 DS., np. w przypadku niemowląt, u których należałoby włączyć dietę ketogenną w pierwszych miesiącach życia.”	„brak”	„1. Po stronie lekarza: żmudny proces zamawiania w ocenianej technologii. Każdorazowo: • Wypełnianie przez lekarza prowadzącego co roku wniosku na sprowadzenie z zagranicy Śssp • Pisanie prośby o zgodę do Konsultanta Wojewódzkiego • Pisanie uzasadnienia konieczności leczenia do MZ • Oczekiwanie co najmniej miesiąc na zgodę, co za tym idzie opóźnienie leczenia 2. Po stronie opiekunów: • Konieczność dostarczenia dokumentów do Konsultanta Wojewódzkiego a następnie wysyłania do MZ • Konieczność każdorazowego pisania prośby o refundację • Konieczność oczekiwania na zgodę a następnie na sprowadzanie preparatu przez Aptekę.”
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	-	„Brak – dieta jest bardzo restrykcyjna i stosowana tylko w określonych wskazaniach.”	„1. Wypisywanie preparatów w innych niż określone, wskazaniach – „naciąganie rozpoznań” – ale ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów i ośrodków stosujących terapię łatwe do weryfikacji. Stosowanie e-recept raczej to uniemożliwi. 2. Sprzedawanie preparatów przez opiekunów pacjentów innym osobom np. odchudzającym się, sportowcom. Zapobieganie – każdorazowe informowanie pacjenta o odpowiedzialności – w razie wykrycia obciążenie 100 % ceny?”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>możą</u> <u>bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii?	„Ketocal 3:1 stanowi kompletny preparat do żywienia niemowląt, jest jedynym środkiem dostępnym w Polsce do żywienia niemowląt na diecie ketogennej w pierwszych miesiącach życia.”	„Pacjenci z deficytem GLUT-1. Niektórzy pacjenci z padaczką lekooporną.”	„Dzieci, u których schorzenie rozpoznano i rozpoczęto leczenie Ketocalem w okresie bardzo wczesnym.”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii?	„Preparaty mogą być stosowane w każdej grupie wiekowej pacjentów z GLUT1 DS., w różnych odmianach diety ketogennej.”	-	„Raczej nie. Są doniesienia o korzystnym działaniu diety ketogennej także u dorosłych.”
Inne uwagi	„Dieta ketogenna stanowi leczenie z wyboru i powinna być rozważona u każdego pacjenta z GLUT1-DS., jeśli nie istnieją przeciwwskazania do tego rodzaju terapii. Wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie diety ketogennej w leczeniu pacjentów z GLUT1-DS., nie rekomendują jednak konkretnych produktów.”	-	-

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianej technologii lekowej

6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu przeprowadzono aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 21.03.2018 w ramach opracowania nr OT.4311.5.2018 dla produktu Carb Zero. W tym celu w dniu 03.12.2019 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- 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);
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://neuroedu.pl/>);
- wyszukiwarka www.google.com.

Wykorzystano słowa kluczowe: „ketogenic diet” / „dieta ketogenna”, „glucose transporter type 1 deficiency”, „GLUT-1 deficiency”, „Glucose transport defect”, „glut1 deficiency”. Do opisu włączono jedynie dokumenty opublikowane po 21.03.2018 r. odnoszące się do ocenianego wskazania, tj. deficytu transportera glukozy GLUT-1.

W poniższej tabeli przedstawiono odnalezione rekomendacje kliniczne odnoszące się do diety ketogennej stosowanej w deficycie transportera glukozy GLUT-1.

Tabela 3. Przegląd postępowania w ocenianych wskazaniach wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
SIE 2019 (Włochy)	<p>Wyniki niewielekiego opisu serii przypadków sugerują, że utrzymanie KD przez ponad 5 lat nie wywiera żadnego poważnego negatywnego wpływu na skład ciała i gęstość mineralna kości u dorosłych z zespołem niedoboru transportera-1 glukozy (GLUT-1).</p> <p>Paradoksalnie KD była szeroko stosowana w klasycznych lub zmodyfikowanych wariantach w ciągu ostatnich dziesięcioleci w ramach postępowania z kilkoma chorobami pediatrycznymi, tj. padaczką oporną na leczenie i niedoborem GLUT-1.</p>
IKDSG 2018 (Świat)	<p>Uzyskano 88% konsensus dla twierdzenia, że terapie opierające się na diecie ketogennej (KDT) powinny być mocno rozważone na wczesnym etapie postępowania z pacjentem cierpiącym na deficyt transportera glukozy GLUT-1.</p> <p>W przypadku deficytu transportera glukozy GLUT-1, KTD to leczenie pierwszego wyboru.</p> <p>Są sprzeczne opinie na temat stosowania KTD u dziecka z resekcyjną zmianą ogniskową. Przed rozpoczęciem KDT należy wziąć pod uwagę wrodzone wady metaboliczne, które mogą prowadzić do poważnego kryzysu metabolicznego oraz należy wykluczyć, że istnieje kliniczne podejrzenie występowania tych zaburzeń.</p> <p>Należy rozważyć zaprzestanie KDT po 3 miesiącach, jeśli terapia nie przynosi efektów. W przypadku wystąpienia korzyści z zastosowania KDT rozważyć przerwanie terapii po 2 latach. Czas trwania może być krótszy u pacjentów ze skurczami i statusem niemowlęcym <i>epilepticus</i>, ale prawdopodobnie konieczne są dłuższe okresy zaleceń dietetycznych dla deficytu GLUT-1. Krótsze czasy trwania KDT mogą być również odpowiednie w zależności od indywidualnych odpowiedzi na pozostałe postaci nieuleczalnej padaczki.</p> <p>W przypadku dzieci wolnych od napadów, przed odstawieniem KDT, rutynowe EEG może dostarczyć rodzinie wartościowych informacji na temat ryzyka nawrotu. Po decyzji o przerwaniu KTD zaleca się stopniowe wygaszanie diety przez 1–3 miesiące, chyba że wskazane jest pilne odstawienie.</p>
EGE 2016 (Europa)	<p>Dieta ketogenna jest nefarmakologicznym leczeniem dzieci z lekooporną padaczką. Jej skuteczność ustalono w kilku wieloośrodkowych badaniach i 1 RCT (Neal 2008). Zazwyczaj stosuje się ją u niemowląt z opornymi zespołami padaczkowymi, np. zespołem Westa. Dieta ketogenna stanowi leczenie z wyboru w zespole deficytu Glut-1 i deficycie dehydrogenazy pirogronianu.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EPNS 2016, 2012 (Europa)</p>	<p>Obecnie dieta ketogenna jest wskazana do stosowania w padaczce lekoopornej po niepowodzeniu co najmniej 2 leków przeciwpadaczkowych (AEDs), m.in.: w zespole Westa (opornego na farmakologiczne leczenie pierwszej linii), w zespole Ohtahary, w padaczce dziecięcej z migrującymi napadami oraz w padaczce lekoopornej z napadami ogniskowymi (u pacjentów oczekujących na operację). Ponadto, dieta ketogenna jest leczeniem z wyboru w zespole deficytu transportera glukozy GLUT-1. Leczenie przy pomocy diety ketogennej wymaga szczególnego monitorowania medycznego i dietetycznego w związku z możliwością wystąpienia efektów niepożądanych. Szczególnie rekomendowane jest zaangażowanie multidyscyplinarnego zespołu prowadzącego i monitorującego.</p> <p>Wszystkie dzieci poniżej 12 r.ż. (u których stosowana jest DK) powinny być hospitalizowane. Dieta powinna być wprowadzana stopniowo i bez zbędnego pośpiechu zaczynając od proporcji 1:1 (do najczęściej 3:1, a w wybranych przypadkach od 2,5 lub 2:1 do 3,5 lub 4:1). Zapotrzebowanie na poszczególne składniki odżywcze powinno być odpowiednio oszacowane w oparciu o wiek i masę ciała pacjenta.</p> <p>Wytyczne EPNS 2012 dotyczą stosowania DK u pacjentów z padaczką związaną ze stwardnieniem guzowatym. Zgodnie z nimi dieta ketogenna może być skuteczną opcją, szczególnie w okresie niemowlęcym i we wczesnym dzieciństwie u pacjentów, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia farmakologicznego i gdy leczenie chirurgiczne nie jest odpowiednie. Zaleca się ją w III linii leczenia zespołu Westa, czy drgawek ogniskowych. W jednym małym badaniu u 92% dzieci wystąpiła >50% redukcja drgawek po 6 miesiącach i 67% miało > 90% redukcję po 5 miesiącach (Kossoff 2005).</p>
<p>ASPN 2016 (Argentyna)</p>	<p>Dieta ketogeniczna zalecana jest przez pediatrów neurologów w oparciu o kompletną ocenę pacjenta ze wskazaniem do niniejszej diety, przeprowadzoną przez wyspecjalizowany interdyscyplinarny zespół. Przeprowadzenie szczegółowej oceny i edukacji pacjentów, u których ma być zastosowana dieta, pozwala na osiąganie lepszych efektów terapii oraz zapobiegnięcie ewentualnym działaniom ubocznym.</p> <p>Wskazana jest: w przypadku niepowodzenia kontroli napadów po dodaniu kolejnego leku przeciwpadaczkowego; w lekoopornej padaczce; w zespole niedoboru transportera glukozy GLUT-1 i zespole deficytu dehydrogenazy pirogronianu (w obu jako leczenie pierwszej linii); w innych schorzeniach metabolicznych: niedobór fosfofruktokinazy (choroba Taruiego), glikogenoza typu V (choroba McArdle'a), choroby mitochondrialne (ang.: <i>mitochondrial respiratory chain complex disorders</i>); w zespołach padaczkowych: miokloniczno-astatyczna padaczka (zespół Doose), napady spowodowane stwardnieniem guzowatym, zespół Westa oporny na wigabatrynę i hormon adrenokortykotropowy (ACTH), zespół Dravet; w padaczkach objawowych: padaczka miokloniczna Lafory, napady związane z zespołem Rett'a, zespół Landaua-Kleffnera, podostre stwardniające zapalenie mózgu, zespół padaczkowy zależny od infekcji przebiegającej z gorączką (FIRES, ang. <i>febrile infection-related epilepsy syndrome</i>).</p>
<p>CCSO 2016 (Kanada)</p>	<p>Postępowanie dietetyczne jest niefarmakologicznym leczeniem stosowanym na całym świecie u dzieci z padaczką oporną na leczenie. Terapia dietą, najczęściej klasyczną diętą ketogenną, wykazała szczególną korzyść w leczeniu pewnych specyficznych zespołów padaczkowych u dzieci z częstymi napadami opornymi na leczenie. Postępowanie dietetyczne raportowano jako skuteczne w leczeniu napadów związanych z deficytem Glut1, deficytem dehydrogenazy pirogronianu, zespołem Westa, <i>absence epilepsy</i>, zespołem Doose, zespołem Dravet, zespołem stwardnienia guzowatego, zaburzeniami mitochondrialnymi, zespołem Lennox-Gastaut, zespołem Sturge-Weber i zespołem Retta. Wyniki z randomizowanych badań klinicznych wykazały, że 38% dzieci miało większą niż 50% redukcję częstości napadów, a 7% miało większą niż 90% redukcję częstości napadów 3 miesiące po rozpoczęciu diety ketogennej. Badania retrospektywne raportują większe odsetki kontroli napadów (Neal 2008). Każde dziecko z padaczką lekooporną, które nie jest kandydatem do leczenia chirurgicznego lub które oczekuje na ocenę chirurgiczną, powinno być rozważone do leczenia dietą, bez względu na wiek, choroby współistniejące i przyczyny padaczki. Międzynarodowa Grupa Badawcza do spraw diety ketogennej sugeruje, że powinna być ona przerwana po 3 miesiącach, gdy jest nieskuteczna lub powinna trwać 2 lata, jeżeli przynosi korzyści lub dłużej, jeżeli jest konieczna w zespołach Glut1 i PDCD i może być odpowiednia według indywidualnej odpowiedzi w padaczce trudnej do leczenia (Kossoff 2009).</p>
<p>PTND 2015 (Polska)</p>	<p>Bezwzględne wskazanie do stosowania diety ketogennej (leczenie z wyboru) stanowią dwa znane wrodzone zaburzenia metaboliczne na drodze przemiany węglowodanów: deficyt białka transportującego glukozę (GLUT1 DS) oraz deficyt dehydrogenazy pirogronianowej.</p> <p>Wskazanie do jej zastosowania są także wszystkie typy napadów padaczkowych, z wyjątkiem objawowych, możliwych do leczenia neurochirurgicznego, przy czym najlepszy efekt uzyskuje się w napadach uogólnionych. Dieta ketogenna jest wartościową metodą w leczeniu padaczki lekoopornej u dzieci, o skuteczności porównywalnej (lub większej) z efektami działania leków przeciwpadaczkowych nowej generacji.</p> <p>Diętę ketogenną można stosować u dzieci w każdym wieku, począwszy od okresu niemowlęcego do okresu dojrzewania. Nie ma też przeciwwskazań do stosowania jej osobom dorosłym. Warunkiem powodzenia leczenia jest dobra współpraca zespołu terapeutycznego z pacjentem i jego rodziną. Nie da się przewidzieć na obecnym poziomie wiedzy, czy i w jakim stopniu dieta ketogenna będzie skuteczna u konkretnego pacjenta. Warto podejmować próbę leczenia tą dietą po wykluczeniu przeciwwskazań u dzieci, które potencjalnie mogą odnieść z niej korzyść.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ILAE 2015 (Świat)	<p>Dieta ketogenna jest leczeniem z wyboru w przypadku zespołu niedoboru Glut1 i niedoboru dehydrogenazy pirogronianu (opinia ekspertów – dane z klasy 4, poziom dowodów U).</p> <p>Dieta ketogenna powinna być oferowana niemowlętom z wybranymi encefalopatiami epileptycznymi i w podgrupie z napadami opornymi na leczenie, pomimo optymalnego poziomu opieki w specjalistycznych ośrodkach (opinia ekspertów i standardowa praktyka, poziom dowodów U).</p> <p>Dane klasy 4 potwierdzają rolę diety ketogennej u niemowląt w wieku poniżej 1 roku, natomiast dane klasy 3 u dzieci w wieku 12-24 miesięcy. Istnieją dowody na utrzymywanie się ketozy u niemowląt.</p> <p><i>Poziom dowodów U: dane są niewystarczające lub sprzeczne; skuteczność nieudowodniona. Jakość dowodów klasy 3: wybrana próbka pacjentów poddanych badaniu w trakcie trwania choroby, niektórzy pacjenci otrzymują ocenianą interwencję. Jeżeli wynik nie jest obiektywny, jest oceniany przez kogoś innego niż lekarz prowadzący. Jakość dowodów klasy 4: opinia eksperta, opisy przypadków lub jakiekolwiek badania niespełniające kryteriów dla klasy 1-3.</i></p>
GSSSN 2015 (Niemcy)	<p>W przypadku rozpoznania padaczki lekoopornej pod postacią zespołu Westa leczenie powinno być wdrożone niezwłocznie (poziom rekomendacji B - rekomendacja). W pierwszej linii powinno się stosować ACTH, kortykosteroidy lub wigabatrynę (poziom rekomendacji A – silna rekomendacja). W przypadku niepowodzenia leków pierwszej linii można zastosować sultiam, topiramát, kwas walproinowy, zonisamid i benzodiazepiny. Dodatkowo można rozważyć dietę ketogeniczną (poziom rekomendacji C - opcja). Dieta ketogeniczna lub modyfikowana dieta Atkinsa są alternatywnymi opcjami leczenia (poziom dowodów 3) w przypadku, gdy leczenie kortykosteroidami lub ACTH i wigabatryną są nieskuteczne.</p> <p><i>Poziom dowodów 1²⁺: Wysokiej jakości (high-quality) metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT, badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu. Poziom dowodów 1⁺: Dobrze przeprowadzone (well-conducted) metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania TCS z niskim ryzykiem błędu. Poziom dowodów 1⁻: Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCS z wysokim ryzykiem błędu. Poziom dowodów 2²⁺: Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem błędów i wysokim prawdopodobieństwem przypadkowości zdarzeń (związek przyczynowy). Poziom dowodów 2⁻: Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędów i umiarkowanym prawdopodobieństwem przypadkowości zdarzeń (związek przyczynowy). Poziom dowodów 2: Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędów i znaczącym prawdopodobieństwem nieprzypadkowości zdarzeń. Poziom dowodów 3: Badania nieanalityczne, np.: opisy przypadku, serie przypadków. Poziom dowodów 4: opinia eksperta.</i></p> <p><i>Poziom rekomendacji A – silna rekomendacja: Głównie dowody jakości 1²⁺ i 1⁺, w uzasadnionych przypadkach 2²⁺ lub 2⁻. Poziom rekomendacji B - rekomendacja: Głównie dowody jakości 2²⁺ lub 2⁻, w uzasadnionych przypadkach 3 lub zdegradowane 1²⁺ i 1⁺. Poziom rekomendacji C/O - opcja: Głównie dowody jakości 3, w uzasadnionych przypadkach również zdegradowane 2²⁺ lub 2⁻.</i></p>
IE 2011 (Włochy)	<p>Zalecenia włoskiej grupy ekspertów dotyczyły stosowania diety ketogennej w zespole Dravet. Dwoma głównymi wskazaniami do diety ketogennej jest deficyt transportera glukozy GLUT-1 oraz deficyt dehydrogenazy pirogronianowej. DK jest leczeniem z wyboru, powinna być rozważana jako terapia pierwszej linii. Dodatkowo dieta ketogenna zalecana jest również w schorzeniach związanych z zaburzeniami mitochondrialnymi oraz w padaczce, w tym zespole Dravet, padaczce lekoopornej i padaczce z ostrą nietolerancją leków przeciwpadaczkowych. W epilepsji DK jest ważną i potencjalnie skuteczną alternatywą. Dieta powinna być szczególnie rozważana u dzieci, u których doszło do niepowodzenia leczenia 2 lub 3 lekami przeciwdrgawkowymi, niezależnie od wieku, w szczególności u tych z uogólnioną padaczką objawową. Przed wprowadzeniem diety rekomenduje się konsultacje pediatryczne, neurologiczne i żywieniowe oraz omówienie kwestii ewentualnych problemów psychospołecznych. Minimalnym czasem prowadzenia diety ketogennej są 3 miesiące.</p>
IKDSG 2008 (Świat)	<p>Dieta ketogenna powinna być mocno rozważona u dzieci, z niepowodzeniem 2-3 terapii przeciwdrgawkowych, bez względu na wiek czy płeć, szczególnie u tych z objawowymi uogólnionymi epilepsjami. Może być też rozważona jako leczenie z wyboru w dwóch różnych zaburzeniach metabolizmu mózgu: zespole niedoboru Glut1 i deficycie dehydrogenazy pirogronianu. Korzyść z jej stosowania jest prawdopodobnie ograniczona u dzieci, które są kandydatami do leczenia chirurgicznego.</p>

W raporcie AOTMiT nr OT.4311.5.2018 odnaleziono dziewięć wytycznych klinicznych, w których dietę ketogenną zalecano jako leczenie z wyboru w zespole deficytu białka transportującego glukozę. W niniejszym opracowaniu odnaleziono dodatkowe dwa dokumenty: zaktualizowane wytyczne międzynarodowe IKDSG oraz włoskie rekomendacje kliniczne dla diety ketogennej w postępowaniu z chorobami metabolicznymi. Aktualne Światowe wytyczne jasno wskazują, że dieta ketogenna powinna być rozważona na wczesnym etapie leczenia deficytu transportera glukozy GLUT-1 jako interwencja pierwszego wyboru.

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu Ketocal w ocenianym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja,
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania,
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia,
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) – Irlandia,
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja,
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada,
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia,
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) i Gezondheidsraad – Holandia,
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja,
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania,
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 03.01.2020 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących stosowania ŚSSPŻ Ketocal we wskazaniu: deficyt GLUT-1 przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline, Embase i Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.11.2019 r. (ostatnia aktualizacja – 07.01.2020 r.), z wykorzystaniem strategii, przedstawionych w rozdziale 11 niniejszego opracowania. W strategii wyszukiwania zastosowano kwerendy dotyczące populacji oraz ocenianej interwencji (Ketocal). Strategii wyszukiwania nie ograniczono pod kątem ocenianych punktów końcowych ani komparatorów. Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do aktualizacji analizy klinicznej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z deficytem GLUT-1	brak
Interwencja	Ketocal	brak
Komparatory	dowolne	brak
Punkty końcowe	dowolne	brak
Typ badań	Badania kliniczne, przeglądy systematyczne bez lub z metaanalizą, opisy i serie przypadków	brak
Inne kryteria	brak	Abstrakty konferencyjne oraz publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji nie odnaleźli badań spełniających kryteria selekcji do niniejszego opracowania.

Biorąc pod uwagę opinie polskich ekspertów klinicznych oraz fakt, że dieta ketogenna jest zalecanym postępowaniem w wytycznych klinicznych, podczas przeglądu nie brano pod uwagę publikacji dotyczących szeroko pojętego stosowania diety ketogennej, nie odnaleziono również badań dotyczących stosowania produktu Ketocal w deficycie GLUT-1.

Dodatkowo przeszukano rejestry badań (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w wyniku których nie odnaleziono żadnych badań związanych z ocenianym ŚSSPŻ.

Na stronach URPL, EMA, FDA, przeprowadzono przeszukiwanie w dniu 27.11.2019 r. i nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ŚSSPŻ Ketocal.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w okresie 01.2019-11.2019 zgody na refundację produktu Ketocal 3:1, Ketocal 4:1 oraz Ketocal 4:1 LQ otrzymało odpowiednio 5, 4 i 8 pacjentów z deficytem transportera GLUT-1. Żaden pacjent nie otrzymał w tym okresie preparatu Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre. W ww. okresie sprowadzono łącznie 476 puszek produktu Ketocal 3:1, 214 puszek produktu Ketocal 4:1 oraz 50 opakowań (po 32 kartoniki) produktu Ketocal 4:1 LQ, na łączną kwotę odpowiednio 115 720,36 PLN, 51 554,74 PLN oraz 75 294,50 PLN netto. Dodatkowo z informacji MZ wynika, że w rozpatrywanym wskazaniu sprowadzane były również produkty Keyo (zgoda na refundację otrzymało 11 pacjentów), Fruiti Vits (3 pacjentów), Liquigen (1 pacjent), MCT Oil (3 pacjentów), MCT procal (2 pacjentów), Beta quik (1 pacjent). Łącznie zgodę na refundację otrzymało 38 pacjentów (przy założeniu, że pacjenci nie powtarzali się pomiędzy poszczególnymi produktami). Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Refundacja w imporcie docelowym środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego we wskazaniu deficyt transportera GLUT-1 w okresie 01-11.2019

Nazwa ŚSSPŻ	Postać, wielkość opakowania	Liczba wniosków rozpatrzonych pozytywnie	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [PLN netto]
Ketocal 3:1	Proszek, puszka a 300 g	6 (+ 1 w toku)	5	476 puszek	115 720,36
Ketocal 4:1	Proszek, puszka a 300 g	4 (+ 1 w toku)	4	214 puszek	51 554,74
Ketocal 4:1 LQ	Płyn, kartonik a 200 ml	11 (+ 1 w toku)	8	50 op. po 32 kartoniki	75 294,50
Keyo	Emulsja pojemn k a 100 g	14 (+ 1 w toku)	11	30 op. po 48 pojemników	41 919,00
Fruiti Vits	Proszek, saszetka a 6 g	3	3	12 op. po 30 saszetek	2320,32
Liquigen	Płyn, bute ka a 250 ml	2	1	18 op. po 4 bute ki	9037,62
MCT Oil	Płyn, bute ka a 500 ml	3 (+ 1 w toku)	3	101 butelek	5806,49
MCT procal	Proszek, saszetka a 16 g	2	2	13 op. po 30 saszetek	4653,22
Beta quik	Płyn, kartonik a 250 ml	1	1	12 op. po 15 karton ków	3685,08

8.1. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie danych dotyczących kwot refundacji produktów Ketocal 3:1, Ketocal 4:1 oraz Ketocal 4:1 LQ, udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia, oszacowano średni koszt opakowania ocenianych produktów. W oparciu o zleconą podstawę prawną oceniane środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzane są z zagranicy w trybie art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2017 r. poz. 149, z późn. zm.) i mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej, o której mowa w art. 6 ust. 2 pkt 2, za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia. Przy oszacowywaniu cen założono obliczanie marży hurtowej i detalicznej na podstawie ustawy o refundacji.

Tabela 6. Koszt ocenianych technologii za opakowanie – oszacowanie Agencji

ŚSSPŻ	CZN* [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WDŚ [PLN]	Cena dla płatnika [PLN]
Ketocal 3:1 (proszek, 300 g)	243,11	262,56	275,69	295,08	3,2	291,88
Ketocal 4:1 (proszek, 300 g)	240,91	260,18	273,19	292,52	3,2	289,32
Ketocal 4:1 LQ (płyn, 200 ml)	1505,89	1626,36	1707,68	1757,53	3,2	1754,33

*średnia; CNZ – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

W okresie styczeń – listopad 2019 r. wydatki (oszacowane na podstawie cen detalicznych) związane z refundacją produktów Ketocal w ocenianym wskazaniu z perspektywy NFZ wyniosły ok. 289 tys. PLN, a z perspektywy pacjenta ok. 2 368 PLN. Uwzględniając wszystkie ŚSSPŻ (patrz tabela 5) sprowadzane z zagranicy w związku z deficytem GLUT-1 wydatki z perspektywy NFZ wyniosły ok. 368 tys. PLN, a z perspektywy pacjenta ok. 2 963 PLN, zatem wydatki na produkty Ketocal stanowią ok 80% wszystkich kosztów.

Średni roczny koszt na jednego pacjenta oszacowany dla produktu Ketocal 3:1 wynosi z perspektywy pacjenta 332,33 PLN, natomiast z perspektywy NFZ 30 313,30 PLN, dla produktu Ketocal 4:1 odpowiednio 186,76 PLN i 16 885,75 PLN, dla produktu Ketocal 4:1 LQ odpowiednio 21,82 PLN i 11 961,31 PLN. Powyższe koszty oszacowano przy założeniu, że pacjent dopłaca 3,20 PLN do każdego jednostkowego opakowania produktu. Nie należy utożsamiać oszacowanej wartości ze średnim kosztem roku terapii jednego pacjenta, ponieważ brak jest danych na temat długości stosowania poszczególnych produktów.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia

Pismem z dnia 20.09.2019 r., PLD.46434.5079.2019.1.SG (data wpływu do AOTMiT 24.09.2019 r.), Minister Zdrowia 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. 784 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia:

- Ketocal 3:1,
- Ketocal 4:1,
- Ketocal 4:1 LQ
- Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre

we wskazaniu: deficyt transportera glukozy GLUT-1.

W oparciu o zleconą podstawę prawną oceniane środki spożywcze specjalnego przeznaczenia sprowadzane są z zagranicy w trybie art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2018 r. poz. 1541, z późn. zm.) i mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałkowej, o której mowa w art. 6 ust. 2 pkt 2, za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

W toku procesu analitycznego poproszono Ministra Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących innych produktów niż Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre sprowadzanych do Polski w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu. Pismo z odpowiedzią otrzymano dnia 12.03.2019 r. (znak pisma: PLD.46434.5079.2019.3.SG).

Problem zdrowotny

Zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (Glut1) to rzadkie, genetyczne zaburzenie metaboliczne, charakteryzujące się niedoborem proteiny, dzięki której 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 oczy-głowa, zaburzenia ruchów ciała, opóźnienia rozwoju (np. mózgu i czaszki, co powoduje małogłowie) 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 [NORD 2017].

Częstość zespołu niedoboru Glut1 jest nieznana, ale zgłoszono kilkaset przypadków tej choroby. Dotyka ona w tym samym stopniu chłopców i dziewcząt [NORD 2017].

Wytyczne kliniczne

W raporcie AOTMiT nr OT.4311.5.2018 odnaleziono dziewięć wytycznych klinicznych, w których dietę ketogenną zalecano jako leczenie z wyboru w zespole deficytu białka transportującego glukozę. W niniejszym opracowaniu odnaleziono dodatkowe dwa dokumenty: zaktualizowane wytyczne międzynarodowe IKDSG oraz włoskie rekomendacje kliniczne dla diety ketogennej w postępowaniu z chorobami metabolicznymi. Aktualne Światowe wytyczne jasno wskazują, że dieta ketogenna powinna być rozważona na wczesnym etapie leczenia deficytu transportera glukozy GLUT-1 jako interwencja pierwszego wyboru.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań oceniających produkt Ketocal w deficycie transportera GLUT-1.

Koszty refundacji

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w okresie 01.2019-11.2019 zgody na refundację produktu Ketocal 3:1, Ketocal 4:1 oraz Ketocal 4:1 LQ otrzymało odpowiednio 5, 4 i 8 pacjentów z deficytem transportera GLUT-1. Żaden pacjent nie otrzymał w tym okresie preparatu Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre. W ww. okresie sprowadzono łącznie 476 puszek produktu Ketocal 3:1, 214 puszek produktu Ketocal 4:1 oraz 50 opakowań (po 32 kartoniki) produktu Ketocal 4:1 LQ, na łączną kwotę odpowiednio 115 720,36 PLN, 51 554,74 PLN oraz 75 294,50 PLN netto.

Opinie ekspertów

Wszyscy eksperci wyrazili pozytywne opinie odnośnie finansowania produktów Ketocal zwracając uwagę na fakt, że dieta ketogenna stanowi leczenie z wyboru. Szczegółowe opinie ekspertów przedstawiono w rozdziale 5 niniejszego opracowania.

10. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
ASPN 2016	Argentine Society of Pediatric Neurology, Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet, Arch Argent Pediatr 2016; 114 (1): 56-63.
CCSO 2016	Provincial guidelines for the management of medically-refractory epilepsy in adults and children who are not candidates for epilepsy surgery. Epilepsy Implementation Task Force Critical Care Services Ontario, March 2016
EGE 2016	Louw E., et al., Ketogenic Diet guidelines for infants with refractory epilepsy, July 2016
EPNS 2016, 2012	van der Louw E, et al, Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy, European Journal of Pediatric Neurology 2016, 20: 798-809 Curatolo P., et al., Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations, Clinical recommendations, European Journal of Paediatric Neurology, 2012
GSSSN 2015	Tibussek D, et al., Treatment of Infantile Spasms: Report of the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society for Neuropediatrics, Neuropediatrics 2016; 47 (03): 139-150.
IE 2011	Vegotti P, et al., The ketogenic diet for Dravet syndrome and other epileptic encephalopathies: An Italian consensus, Epilepsia 2011, 52 (suppl. 2): 83-89.
IKDSG 2018	Kossoff E., Zupec-Kania B., Auvin S., Ballaban-Gil K., Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group, Epilepsia Open, 3(2):175–192, 2018
IKDSG 2008	Kossoff EH., et al., Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group, Epilepsia, 50(2):304–317, 2009
ILAE 2015	Wilmshurst JM., et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics, Epilepsia, 56(8):1185–1197, 2015
PTND 2015	Steinborn B. (red.) Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży, Dudzińska M., Dieta ketogenna w leczeniu padaczki u dzieci, Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych, Wydawnictwo Bifolium, Lublin 2015, str. 187-195
SIE 2019	Caprio M., Infante M., Moriconi E., Armani A., Fabbri A., Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE), Journal of Endocrinological Investigation
Pozostałe publikacje	
GHR 2018	Genetics Home Reference, GLUT1 deficiency syndrome, 2018 https://ghr.nlm.nih.gov/condition/glut1-deficiency-syndrome
NORD 2017	National Organization for Rare Disorders, Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome https://rarediseases.org/rare-diseases/glucose-transporter-type-1-deficiency-syndrome/
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. Warszawa, listopad 2017.
Raport nr OT.4311.5.2018	Carb Zero we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Warszawa, kwiecień 2018.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed. Ostatnie wyszukiwanie 07.01.2020 r.

#	Hasła	Wyniki
11	Search (Ketocal[Title/Abstract] AND ((Deficien*[Title/Abstract] AND ((((((Erythrocyte Glucose Transporter[Title/Abstract] OR SLC2A1[Title/Abstract] OR GLUT1[Title/Abstract] OR "GLUT 1"[Title/Abstract] OR GLUT-1[Title/Abstract] OR "Glucose Transporter Type 1"[Mesh])))))))	0
10	Search Ketocal[Title/Abstract]	13
9	Search (Deficien*[Title/Abstract] AND ((((((Erythrocyte Glucose Transporter[Title/Abstract] OR SLC2A1[Title/Abstract] OR GLUT1[Title/Abstract] OR "GLUT 1"[Title/Abstract] OR GLUT-1[Title/Abstract] OR "Glucose Transporter Type 1"[Mesh])))))))	605
8	Search Deficien*[Title/Abstract]	496861
7	Search ((((((Erythrocyte Glucose Transporter[Title/Abstract] OR SLC2A1[Title/Abstract] OR GLUT1[Title/Abstract] OR "GLUT 1"[Title/Abstract] OR GLUT-1[Title/Abstract] OR "Glucose Transporter Type 1"[Mesh])))))))	7314
6	Search Erythrocyte Glucose Transporter[Title/Abstract]	142
5	Search SLC2A1[Title/Abstract]	490
4	Search GLUT1[Title/Abstract]	4194
3	Search "GLUT 1"[Title/Abstract]	2232
2	Search GLUT-1[Title/Abstract]	2232
1	Search "Glucose Transporter Type 1"[Mesh]	3966

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE. Ostatnie wyszukiwanie 07.01.2020 r.

#	Hasła	Wyniki
1	exp glucose transporter 1/	9511
2	GLUT-1.ab,ti.	3211
3	GLUT 1.ab,ti.	3211
4	GLUT1.ab,ti.	5758
5	SLC2A1.ab,ti.	808
6	Erythrocyte Glucose Transporter.ab,ti.	102
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	12836
8	"Deficien*".ab,ti.	561259
9	7 and 8	1086
10	Ketocal.ab,ti.	48
11	9 and 10	1

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Ostatnie wyszukiwanie 07.01.2020 r.

#	Hasła	Wyniki
1	MeSH descriptor: [Glucose Transporter Type 1] explode all trees	11
2	(GLUT-1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	47
3	(GLUT 1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	83
4	(GLUT1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35
5	(SLC2A1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
6	(Erythrocyte Glucose Transporter):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	137
8	(Deficien*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25042
9	#7 AND #8	9
10	(Ketocal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
11	#9 AND #10	0