



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Ketocal 3:1, Ketocal 4:1,  
Ketocal 4:1 LQ / Ketocal 4:1 LQ Multifibre,  
Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre**  
we wskazaniu: **padaczka lekooporna**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.1.2021

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.3.2017)

Data ukończenia: 17 lutego 2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) 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:** nie dotyczy.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministerstwa Zdrowia.....	4
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>8</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	8
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	9
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	11
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	14
3.5. Podsumowanie .....	14
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>15</b>
<b>5. Podsumowanie .....</b>	<b>16</b>
<b>6. Źródła.....</b>	<b>18</b>
<b>7. Załączniki.....</b>	<b>19</b>
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	19
7.2. Dane Ministerstwa Zdrowia dotyczące refundacji innych produktów sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu.....	20
7.3. Różnice w nazwach handlowych analizowanych produktów .....	20

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 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. 2020 poz. 357 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4311.3.2017 oraz AOTM-BP-431-23/2014.

Na podstawie ww. opracowań wydano:

- **pozytywne** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150/2017 i **pozytywną** Rekomendację Prezesa Agencji nr 83/2017 (nr w BIP AOTMiT: 136/2017<sup>1</sup>) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz): **Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ** we wskazaniu: **padaczka lekooporna**

oraz

- **pozytywne** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 300/2014 i **pozytywną** Rekomendację Prezesa Agencji nr 228/2014 (nr w BIP 134/2014<sup>2</sup>) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: **Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna)** we wskazaniu: **padaczka lekooporna**.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Różnice w nazwach handlowych ocenianych produktów przedstawiono w zał. 7.3. do niniejszego opracowania.

### 1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministerstwa Zdrowia

Do pisma zlecającego nr PLD.46434.1533.2020.AD (brak daty pisma, data wpływu do Agencji: 04.01.2021 r.) dołączono zestawienie dotyczące refundacji w imporcie docelowym produktów leczniczych/środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego we wskazaniu: padaczka lekooporna z 2020 r. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli oraz w załączniku 7.2. do niniejszego opracowania.

**Tabela 1. Zestawienie danych dotyczących refundacji w imporcie docelowym śsspz Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ / Ketocal 4:1 LQ Multifibre, Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre w analizowanych wskazaniach [zlecenie MZ]**

Nazwa produktu (postać, dawka, wielkość opakowania)	Liczebność populacji (wg ilości unikalnych PESEL)	Koszt za opakowanie produktu (netto)	Łączna kwota zgód na refundację (netto)
Ketocal 3:1, proszek, puszka á 300 g	54	243,10 PLN	1 039 252,50 PLN
Ketocal 4:1, proszek, puszka á 300 g	42	240,90 PLN	890 848,20 PLN
Ketocal 4:1 LQ, płyn, kartonik á 200 ml, opakowanie zbiorcze po 32 kartoniki / Ketocal 4:1 LQ Multifibre, płyn, kartonik á 200 ml, opakowanie zbiorcze po 32 kartoniki	13	1 407,99 PLN	198 527 PLN
Ketocal LQ Multi Fibre Vanilla 2,5:1#, płyn, kartonik á 200 ml, opakowanie zbiorcze po 32 kartoniki	1	1 578,00 PLN	17 752 PLN
<b>Łącznie</b>	<b>110</b>		<b>2 146 379,70 PLN</b>

# - Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre, płyn, kartonik á 200 ml

<sup>1</sup> BIP AOTMiT: 136/2017 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5156-136-2017-zlc>

<sup>2</sup> BIP AOTMiT: 134/2014 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2990-134-2014-zlc>

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dn. 29.01.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2017 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2017 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN, <https://ptneuro.pl/>); Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND, <https://ptnd.pl/>);*
- ogólnoeuropejskie: *European Academy of Neurology (EAN, <https://www.ean.org/>); European Paediatric Neurology Society (EPNS, <https://www.epns.info/>);*
- światowe: *International League Against Epilepsy (ILAE, <https://www.ilae.org/>); World Health Organization (WHO, [https://www.who.int/mental\\_health/mhgap/evidence/epilepsy/en/](https://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/epilepsy/en/));*
- inne: *Turning Research into Practice (TRIP, <https://www.tripdatabase.com/>); American Epilepsy Society (AES, <https://www.aesnet.org/>); College of Psychiatric & Neurologic Pharmacists (CPNP, <https://cpnp.org/>); American Academy of Neurology (AAN, <https://www.aan.com/policy-and-guidelines/guidelines/>); National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg>); Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk>).*

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *drug-resistant / refractory / epilepsy / seizure(s) / management / recommendation(s) / guideline(s) / consensus.*

Wytycznych poszukiwano również w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (patrz. rozdz. 3. niniejszego opracowania).

Odnaleziono 6 publikacji, w tym: jedną opracowaną przez Polskie Towarzystwo Epileptologii z 2018 r. (PTE 2018), jedną opracowaną przez International Ketogenic Diet Study Group (IKDSG 2018), dwie opracowane przez grupy eksperckie: portugalską (PGE 2018) oraz belgijską (BGE 2020), a także wytyczne angielskie (NICE 2020) i szkockie (SIGN 2018).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p><b>PTE 2018</b> (Polska)</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące postępowania w stanach padaczkowych (u dzieci i dorosłych) – poniżej opisano stany odporne na leczenie</u></b></p> <p><b>Dieta ketogeniczna</b> również została wymieniona jako alternatywna opcja leczenia. Wskazano, że ma ona zastosowanie szczególnie w populacji dziecięcej. Czasami jest rekomendowana dla osób z opornymi na leczenie stanami padaczkowymi. Efekty terapii dietą ketogenną mogą pojawić się po kilku dniach lub tygodniach.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
<p><b>IKDSG 2018</b> (Świat)</p>	<p><b><u>Rekomendacje dotyczące prowadzenia terapii żywieniowej w padaczce</u></b></p> <p>W zaleceniach wymieniono zespoły i stany padaczkowe, w przypadku których <b>dieta ketogeniczna</b> wiąże się z korzyściami w postaci redukcji napadów, są to: zespół Angelmana, padaczki w chorobach mitochondrialnych, zespół Dravet, padaczka z napadami mioklonicznymi-atonicznymi (zespół Doose'a), deficyt transportera glukozy GLUT-1, zespół padaczkowy zależny od infekcji przebiegającej z gorączką (FIRES), napady zgięciowe (zespół Westa), zespół Ohtahary, deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, super-oporne stany padaczkowe, zespół stwardnienia guzowatego. W przypadku w/w stanów silnie zaleca się wprowadzenie diety ketogenicznej jak najwcześniej w przebiegu leczenia (88% konsensus).</p> <p>Dieta ketogeniczna powinna być silnie rozważana w przypadku dzieci, u których zawiodły dwa leki przeciwpadaczkowe. Jest to leczenie z wyboru w przypadku dwóch specyficznych zaburzeń metabolizmu mózgu (deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianowej). W przypadku zespołu Angelmana, zespołu Dravet, FIRES, napadów zgięciowych, padaczki z napadami mioklonicznymi-atonicznymi i zespołu stwardnienia guzowatego dietę ketogenną można zaproponować wcześniej. Co do stosowania terapii dietetycznej u pacjentów z możliwością leczenia chirurgicznego, wyrażano niejednoznaczne opinie.</p> <p>Rodzaj diety ketogenicznej powinien być dobrany indywidualnie, w zależności od sytuacji dziecka. Dzieci poniżej 2 r.ż. powinny rozpocząć klasyczną dietę ketogeniczną (<i>dowody naukowe III klasy</i>), przy czym pomocna w tej grupie pacjentów może być dieta ketogeniczna oparta o gotowe formuły (ang. formula-based ketogenic diet).</p> <p>Istnieją dowody przemawiające za stosowaniem diety opartej na trójglicerydach średniołańcuchowych – MCT (<i>dowody naukowe III klasy</i>), zmodyfikowanej diety Atkinsa – MAD (<i>dowody naukowe III klasy</i>) i diety opartej na niskim indeksie glikemicznym – LGIT.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Wskazano, że na rynku dostępne są gotowe produkty ketogeniczne (nie podano nazw konkretnych produktów). Autorzy wytycznych wskazali, że wydają się one bezpieczne w użyciu i mogą poprawić przestrzeganie oraz tolerancję diety jednocześnie utrzymując stan ketozy, jednak nie są one wymagane.</p> <p>Wszystkie dzieci powinny otrzymywać suplementy multiwitaminowe oraz wapń z odpowiednią dawką witaminy D. Doustnie przyjmowane cytryniany wydają się zapobiegać powstawaniu kamieni nerkowych (<i>dowody naukowe III klasy</i>).</p> <p>Podobnie jak wszystkie terapie medyczne, dieta ketogeniczna ma potencjalne działania niepożądane. Jednak ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych jest niskie. W przypadku większości zdarzeń nie występuje konieczność przerwania diety. Najczęściej raportowane są dolegliwości żołądkowo-jelitowe.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i> Wytyczne powstały w drodze konsensusu międzynarodowych ekspertów. Nie podano definicji poziomu dowodów naukowych.</p>
<p>NICE 2020 (Wielka Brytania)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące postępowania w padaczce i zespołach padaczkowych (u dzieci i dorosłych)</b></p> <p><b>Dieta ketogeniczną</b> należy rozważyć u dzieci i młodzieży, u których napady padaczkowe nie ustępują po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i> nie przedstawiono.</p>
<p>BGE 2020 (Belgia)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia padaczki (u dzieci i dorosłych) – poniżej opisano zalecenia dotyczące padaczki lekoopornej</b></p> <p>W leczeniu padaczki lekoopornej można rozważyć leczenie inne niż lekami przeciwpadaczkowymi, m.in.: <b>dieta ketogeniczną</b> lub <b>zmodyfikowaną dietę Atkinsa</b>.</p> <p>Dieta ketogeniczna jest ważną opcją leczenia (często stosowana jako leczenie towarzyszące) dzieci i dorosłych z oporną na leczenie padaczką. Dieta powinna być wprowadzona nie jako ostatnia z opcji, a wcześniej – w ramach schematów leczenia. W niektórych stanach (np. w deficycie transportera glukozy GLUT-1) dieta stanowi pierwszą linię leczenia.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i> nie przedstawiono. Wskazano jedynie, że rekomendacje opracowano na podstawie konsensusu autorów.</p>
<p>SIGN 2018# (Szkocja)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące postępowania w padaczce u dzieci i młodych pacjentów#</b></p> <p>W ramach leczenia niefarmakologicznego wskazano, iż:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• należy stosować <b>dieta ketogeniczną</b> w przypadku padaczki opornej na leczenie (1++);</li> <li>• dieta ketogeniczna powinna być rozważona w przypadku dzieci, u których po zastosowaniu dwóch leków przeciwpadaczkowych nie następuje poprawa;</li> <li>• dieta ketogeniczna powinna być rozważona u dzieci: z deficytem transportera glukozy 1 (GLUT-1D) (3), z deficytem dehydrogenazy pirogronianu (3), zespołem Doose'a (3), zespołem Westa (1-) oraz zespołem Dravet'a (3).</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji:</i> silna rekomendacja – interwencję należy zastosować (ang. should be used), a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód LUB interwencji nie należy stosować, a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej szkód niż korzyści; warunkowa rekomendacja – interwencję należy rozważyć (ang. should be considered) do zastosowania, a twórcy wytycznych są przekonani, że dla większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód; wybór tej interwencji zależy od preferencji i lekarz powinien dokładnie przedyskutować te opcje leczenia z pacjentem; dobra praktyka – rekomendowana najlepsza praktyka oparta na klinicznym doświadczeniu autorów wytycznych.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i> 1++: wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1+: prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1-: metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego; 2++: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych oraz wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych z bardzo niskim ryzykiem błędu; 2+: prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu; 2-: badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędu; 3: badania nieanalityczne (ang. non-analytic studies), opisy i serie przypadków; 4: opinia ekspercka.</p>
<p>PGE 2018 (Portugalia)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia super-opornych stanów padaczkowych</b></p> <p><b>Dieta ketogeniczna</b> została wymieniona jako alternatywna opcja leczenia super-opornych stanów padaczkowych (oparte na opisach przypadków).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i> nie określono.</p>

# – w ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono jedynie publikację stanowiącą wersję roboczą (ang. draft) rekomendacji szkockich;

AAN – American Academy of Neurology; AES – American Epilepsy Society; BGE – belgijska grupa ekspercka; IKDSG – International Ketogenic Diet Study Group; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PGE – portugalska grupa ekspercka; PTE – Polskie Towarzystwo Epileptologii; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

W żadnej z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do produktów KetoCal. Należy jednak mieć na uwadze, że we wszystkich wytycznych wskazano dietę ketogeniczną jako opcję terapeutyczną i/lub nieodłączny element postępowania w przypadku padaczki lekoopornej (PTE 2018, IKDSG 2018, NICE 2020, BGE 2020, SIGN 2018, PGE 2018). Zgodnie z tymi rekomendacjami, dieta ketogeniczna ma szczególne zastosowanie w populacji

dziecięcej. Ponadto, w zaleceniach polskich (PTE 2018), belgijskich (BGE 2020) i portugalskich (PGE 2018) uznano, że dieta ketogeniczna może stanowić opcję terapeutyczną również u pacjentów dorosłych.

Odnalezione w ramach aktualizacji wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu Agencji (OT.4311.3.2017). Według większości wówczas odnalezionych publikacji dieta ketogenna proponowana była jako opcja terapeutyczna w przypadku nieskuteczności leczenia farmakologicznego. W pięciu z ośmiu odnalezionych publikacji postępowanie takie było rekomendowane, natomiast w pozostałych trzech dieta ketogenna była wymieniana jako potencjalna metoda terapeutyczna ze wskazaniem na brak wystarczających danych aby ją rekomendować. Podobnie jak w niniejszym raporcie, w wytycznych nie odnoszono się do produktów KetoCal.



### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania śsspż KetoCal (diety ketogenicznej) w leczeniu padaczki lekoopornej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.01.2021 r. w bazach medycznych Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 27.11.2017 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.3.2017. Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1. do niniejszego opracowania.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy.

**Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przeglądu Agencji**

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P)	Pacjenci z padaczką lekooporną	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	KetoCal	
Komparator (C)	Nie ograniczono	
Punkty końcowe (O)	Dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów.	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia.
Typ badań (S)	Do niniejszego opracowania włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• opracowania wtórne: przeglądy systematyczne badań randomizowanych bez/z metaanalizą,</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• prospektywne badania obserwacyjne,</li> <li>• badania retrospektywne,</li> <li>• serie i opisy przypadków*.</li> </ul> Ponadto, w ramach niniejszego przeglądu włączano również wytyczne kliniczne.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• prace pogładowe,</li> <li>• przeglądy niesystematyczne.</li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje dostępne w pełnym tekście;</li> <li>• Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych,</li> <li>• badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania),</li> <li>• publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.</li> </ul>

\* W ramach przeglądu systematycznego Agencji z 2017 r. (OT.4311.3.2017) włączono: przeglądy systematyczne (dotyczące diety ketogenicznej), badania RCT opublikowane po dacie odcięcia wyszukiwań uwzględnionych przeglądów systematycznych (dotyczące diety ketogenicznej), badanie prospektywne (dotyczące diety ketogenicznej) oraz jednoramienne, otwarte badanie kliniczne, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję produktu Ketocal w postaci proszku. W niniejszym przeglądzie systematycznym włączano wyłącznie publikacje, w których odniesiono się do ocenianego śsspż – Ketocal.

Selekcję badań wykonywało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.



### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono cztery badania pierwotne, w tym:

- badanie randomizowane (RCT) Karimzadeh 2019, w którym porównywano skuteczność klasycznej diety ketogenicznej z dietą ketogeniczną opartą na produkcie KetoCal 4:1 (w formie proszku) wśród dzieci w wieku 1-3 lat z padaczkami lekoopornymi;
- RCT McDonald 2018, w którym porównywano skuteczność zmodyfikowanej diety Atkinsa (MAD) z MAD + KetoCal 4:1 (w formie płynu) wśród pacjentów dorosłych z padaczkami lekoopornymi;
- badanie prospektywne Weijenberg 2018, w którym oceniano skuteczność diety ketogenicznej opartej na produkcie KetoCal 4:1 LQ (w formie płynu) u dzieci w wieku 2-14 lat z padaczkami lekoopornymi;
- badanie prospektywne Sampaio 2017, w którym oceniano skuteczność diety ketogenicznej opartej na produkcie KetoCal 4:1 (w formie proszku) u dzieci w wieku 9 mies. - 16 lat z padaczkami lekoopornymi.

W ramach przeglądu Agencji zidentyfikowano również przegląd systematyczny Martin-McGill 2020, w którym uwzględniono m.in. w/w badanie McDonald 2018.

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka RCT włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Karimzadeh 2019</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Shahid Beheshti University of Medical Sciences</p>	<p>Jednoośrodkowe RCT z udziałem dzieci z padaczką lekooporną, w którym porównywano skuteczność klasycznej diety ketogenicznej z dietą ketogeniczną opartą na produkcie <b>KetoCal 4:1 (w proszku)</b>. Brak informacji o zaślepieniu.</p> <p><u>Okres badania:</u> kwiecień 2016 r. – maj 2017 r.</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 6 mies. (co najmniej); oceny dokonywano w 1., 3. oraz 6. mies. od <i>baseline</i>.</p> <p><u>Mediana (+/- SD) okresu obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• KD KetoCal: 3,08 (+/- 2,69) mies.</li> <li>• KDK KD: 0,67 (+/- 1,8) mies.</li> </ul> <p>Różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa eksperymentalna: dieta ketogeniczna oparta na produkcie KetoCal 4:1 (KD KetoCal)</li> <li>• Grupa kontrolna: klasyczna dieta ketogeniczna (KDK).</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci w wieku 11-36 mies. z co najmniej 2 napadami padaczkowymi w tygodniu;</li> <li>• wcześniejsze leczenie trzema lekami przeciwpadaczkowymi przez co najmniej 3 mies. przed włączeniem do badania.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów: 45</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa KD KetoCal: N=24</li> <li>• Grupa KDK: N=21</li> </ul> <p>Całkowity odsetek pacjentów utraconych z badania w grupie KD KetoCal wyniósł 58,3% (n/N=14/24), natomiast w grupie KDK – 90,5% (n/N=19/21). Różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość napadów,</li> <li>• komplikacje.</li> </ul>
<p><b>McDonald 2018</b> (<i>Clinicaltrials.gov: NCT01834482</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nutricia North America</p>	<p>Otwarte, jednoośrodkowe RCT, w którym porównywano skuteczność zmodyfikowanej diety Atkinsa (MAD) z MAD + <b>KetoCal 4:1 (w płynie)</b> wśród pacjentów dorosłych z padaczkami lekoopornym.</p> <p><u>Okres włączania pacjentów do badania:</u> 1 marca 2013 r. – 30 września 2017 r.</p> <p>Oceny dokonywano w 1., 2. i 6. miesiącu obserwacji.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa eksperymentalna: KetoCal 4:1 + MAD w 1. miesiącu, MAD w 2. miesiącu (limit produktu KetoCal: jeden tetrapak dziennie; limit węglowodanów: do 20 g dziennie);</li> <li>• Grupa kontrolna: MAD w 1. i 2. miesiącu (limit węglowodanów: do 20 g dziennie).</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> r.ż. z padaczką lekooporną;</li> <li>• co najmniej 4 napady padaczkowe w miesiącu;</li> <li>• niepowodzenie leczenia przynajmniej dwoma lekami przeciwpadaczkowymi podawanymi w maksymalnych dawkach, odpowiednich do typu napadów.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów: 80</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa KetoCal + MAD: N=40</li> <li>• Grupa MAD: N=40</li> </ul> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniono u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 31 pacjentów w gr. KetoCal + MAD (n=1 utracono z obserwacji, n=4 przerwało interwencję, n=4 wykluczono z powodu zmian w leczeniu napadów i braku danych o napadach);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50-procentowa redukcja napadów (oceniana po 1. miesiącu),</li> <li>• częstość napadów w tygodniu,</li> <li>• redukcja napadów w porównaniu do <i>baseline</i>,</li> <li>• ogólna ocena diety,</li> <li>• tolerancja diety i zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- 25 pacjentów w gr. MAD (n=4 nie otrzymało interwencji, n=4 utracono z obserwacji, n=5 przerwało interwencję, n=2 wykluczono z powodu zmian w leczeniu napadów i braku danych o napadach).	

Metodyka pozostałych badań została opisana skrótowo wraz z ich wynikami w rozdz. 3.3. niniejszego opracowania.

Analitycy Agencji przeprowadzili ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach Karimzadeh 2019 oraz McDonald 2018 wykorzystując standardowe narzędzie Cochrane Collaboration (zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook).

**Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB) wg Cochrane Handbook**

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowania	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
Karimzadeh 2019	niskie	niejasne	niejasne	niejasne	niskie	niskie	niskie
McDonald 2018	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niejasne

Metodyka badania Karimzadeh 2019 została opisana w ograniczonym zakresie, nie zidentyfikowano informacji umożliwiających ocenę ryzyka poszczególnych błędów: ryzyko wystąpienia błędów selekcji (w zakresie utajnienia kodu randomizacji), wykonania oraz detekcji oceniono jako niejasne.

W badaniu McDonald 2018 nie zastosowano zaślepienia w żadnym zakresie, w związku z czym ryzyko błędów wykonania i detekcji oceniono na wysokie. Ryzyko wystąpienia innych błędów związane jest z faktem, iż badanie finansowane było przez Nutricia North America (podmiot odpowiedzialny m.in. produktów KetoCal).

Ponadto, badania prospektywne oceniono w skali NICE. Badanie Weijenberg 2018 uzyskało 6 z 8 możliwych punktów (badanie jednośrodkowe, wyników nie przedstawiano w podziale na podgrupy pacjentów). Badanie Sampaio 2017 uzyskało 5 z 8 pkt (brak wystarczających informacji o liczbie ośrodków, w którym przeprowadzono badanie, brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania, wyników nie przedstawiano w podziale na podgrupy pacjentów).

Przegląd systematyczny Martin-McGill 2020 oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR II – patrz. tabela 8. niniejszego raportu.

#### **Ograniczenia badań i analizy:**

- W badaniu Karimzadeh 2019 różnica w medianie okresu obserwacji pomiędzy porównywanymi w badaniu grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ , szczegóły patrz. tab. 4 niniejszego opracowania);
- W badaniu McDonald 2018 wykazano różnice istotne statystycznie w charakterystyce porównywanych grup w zakresie średniej masy ciała ( $p = 0,039$ ) oraz BMI ( $p < 0,007$ ); natomiast w ocenie pozostałych cech (wiek, płeć, czas choroby, wcześniejsze leczenie, częstość napadów) nie wykazano różnic IS;
- Zarówno badania prospektywne, jak i RCT zostały przeprowadzone z udziałem niskiej liczebności prób (od 10 do 80 pacjentów); w publikacji Sampaio 2017 (badanie prospektywne) podano, że było to spowodowane małą ilością produktu dostępnego w ramach badania;
- Należy podkreślić stosunkowo krótki okres obserwacji we włączonych do niniejszego raportu badaniach (od 1 mies. do ~1 roku);
- W żadnej z włączonych publikacji nie analizowano jakości życia pacjentów (i/lub ich rodzin/opiekunów);
- Badania prospektywne nie były badaniami porównawczymi (brak grup kontrolnych).

### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### POPULACJA DZIECI

#### Wyniki badania randomizowanego (Karimzadeh 2019)

#### Skuteczność

Tabela 6. Wyniki skuteczności z badania Karimzadeh 2019

Punkt końcowy		KetoCal KD N=24	KDK N=21	OR [95% CI]	p
Liczba pacjentów, u których ilość napadów padaczkowych zmniejszyła się o co najmniej połowę, n (%)	w 1. mies.	18 (75)	4 (19)	bd	<0,05
	w 3. mies.	13 (54)	2 (10)	bd	
	w 6. mies.	10 (42)	2 (10)	bd	
50-procentowa redukcja napadów (brak danych o punkcie czasowym obserwacji)		bd	bd	7,32 [2,27; 23,58]	<0,05

bd – brak danych

W ocenie redukcji napadów, w każdym z w/w punktów końcowych wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść diety ketogenicznej prowadzonej w połączeniu z produktem KetoCal w porównaniu z KDK ( $p < 0,05$ ).

Dodatkowo, w badaniu wskazano, że w grupie KetoCal KD, w momencie włączenia do badania tylko u jednego pacjenta (4%) raportowano normalny zapis EEG, natomiast po 6 mies. badania u 6 (z 10 pozostałych) raportowano normalny zapis EEG. Różnice były istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ). W grupie przyjmującej KDK, nie było możliwości oceny i porównania zapisów EEG.

#### Bezpieczeństwo

W ramach powikłań w grupie KetoCal KD raportowano oporną kamicę moczową u jednego pacjenta oraz nieodwracalne pogorszenie stanu psychicznego (osłabienie funkcji poznawczych) u dwóch pacjentów.

W grupie KetoCal KD w ramach najczęstszych powodów przerwania badania wymieniono nawrót napadów padaczkowych i/lub nietolerancję diety. Żadnego z pacjentów z tej grupy nie utraciono z powodu braku produkcji ciał ketonowych. Powodem przerwania badania w grupie KDK wśród pacjentów była nietolerancja diety oraz brak produkcji ciał ketonowych.

#### Wyniki badań prospektywnych (Weijenberg 2018, Sampaio 2017)

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka i wyniki badań prospektywnych

Autor i rok badania	Metodyka badania	Wyniki badania
<p><b>Weijenberg 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nutricia Research, 1 z autorów badania otrzymał granty z Metakids Foundation, Ride4Kids Foundation, Metabolic Power Foundation (nie dla zysku) i z Actelion (dla zysku); inny autor badania otrzymał grant od UCB Pharma.</p>	<p><b>P:</b> dzieci z oporną padaczką<sup>A</sup> w wieku 2-14 lat ze wskazaniem do diety ketogenicznej;</p> <p><b>I:</b> dieta ketogenna rozpoczynała się podawaniem wszystkich płynnych postaci produktu <b>KetoCal 4:1 LQ</b>, przyjmowanych doustnie lub przez tubę<sup>B</sup> przez 10 dni, ze stopniową zmianą w klasyczną, płynną dietę ketogeniczną ze wskaźnikiem 4:1 tłuszczu do węglowodanów+protein; po 6 tyg. dietę zmieniono na stałe posiłki – połączenie długocząściowych trójglicerydów (<b>KetoCal 4:1 LQ</b> i/lub doustne, dietetyczne produkty) ze średnioocząściowymi trójglicerydami, co umożliwiło większą podaż protein i węglowodanów;</p> <p><b>C:</b> brak;</p> <p><b>O:</b> czas do odpowiedzi<sup>C</sup>, czas do osiągnięcia stabilnej ketozy<sup>D</sup>, liczba dzieci z pozytywną odpowiedzią, wskaźnik retencji w 26 tyg., powód przerwania diety ketogenicznej;</p>	<p>Tylko 4 z 16 dzieci osiągnęło odpowiedź (tj. &gt;50% redukcja w częstotliwości napadów), wszystkie z nich osiągnęły ją w ciągu 4 tyg. po rozpoczęciu diety ketogenicznej. Nie obserwowano innych odpowiedzi w kolejnych okresach obserwacji (okres obserwacji wyniósł <math>\geq 1</math> rok).</p> <p>Mediana czasu do osiągnięcia stabilnej ketozy wyniosła 7 dni (u 15 z 16 dzieci). Jedno z dzieci nie osiągnęło pożądanego poziomu ketozy.</p> <p>Łącznie 8 dzieci (w tym 4, które odpowiedziało) było na diecie ketogenicznej przez 26 tyg. (wskaźnik retencji w 26 tyg. wyniósł 50% zarówno u tych z doustną podażą, jak i korzystających z tuby). Dietę kontynuowano nie tylko ze względu na redukcję częstotliwości napadów, ale także ze względu na zmiany w ich typie (były one krótsze i/lub mniej ciężkie); mniejszą potrzebę dodatkowych leków i poprawę czujności (ang. alertness), funkcji kognitywnych (np. powrót mówienia, chodzenia) i/lub stanu fizycznego (np. zdolność do codziennego chodzenia do szkoły).</p> <p>U 8 dzieci, które przerwały dietę po 6 tyg., obserwowano brak skuteczności i/lub innych korzyści, które przeważałyby nad trudnościami w prowadzeniu diety. W tym okresie nie zmieniły się również ich schematy przyjmowania leków przeciwpadaczkowych.</p> <p>Ogólnie dieta ketogeniczna była dobrze tolerowana. Zaparcia, które były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, były łatwe do kontrolowania przez środki przeczyszczające. 2 dzieci potrzebowało wysokiej lewatywy w początkowej fazie badania. Żadne z dzieci nie doświadczyło nasilenia wymiotów lub innych problemów żołądkowo-</p>

	<p><b>S:</b> prospektywne, obserwacyjne badanie jednoośrodkowe (Groningen, Holandia) z kolejnymi (konsekwentnymi) grupami przeprowadzone w latach 2013-16.</p> <p><b>Liczebność populacji:</b> N=16</p>	<p>jelitowych. Wprowadzenie diety było bezpieczne u pacjentów ambulatoryjnych, 2 dzieci miało 1 lub 2 epizody wymiotów, głównie z powodu wysokiej ketozy w połączeniu z hipoglikemią w pierwszym tygodniu (wymagających hospitalizacji i łatwo kontrolowanych dodatkowymi węglowodanami). Okazało się, że u 1 z tych dzieci dieta była za szybko wprowadzania przez matkę (w ciągu 2 dni) bez zastosowania kroków z instrukcji dotyczącej diety. 1 z dzieci miało niewy tłumaczalnie wysoką ketozę w pierwszym tygodniu, bez innych objawów, z normalnym poziomem glukozy we krwi, która była regulowana dodatkowymi węglowodanami.</p>
<p><b>Sampaio 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano.</p>	<p><b>P:</b> dzieci z oporną padaczką<sup>A</sup>, które skierowano do programu diety ketogenicznej między październikiem 2014 r. a czerwcem 2015 r.</p> <p><b>I:</b> dieta ketogeniczna 4:1 oparta o formułę <b>KetoCal 4:1<sup>E</sup></b>;</p> <p><b>C:</b> brak;</p> <p><b>O:</b> akceptacja, tolerancja i skuteczność dotycząca częstości napadów, zdarzenia niepożądane, poziom ketozy, podaż formuły przez 3 miesiące;</p> <p><b>S:</b> badanie prospektywne, obserwacyjne prowadzone w Brazylii;</p> <p><b>Liczebność populacji:</b> N=10</p>	<p>U 6 pacjentów mierzono poziom ketozy, który wyniósł 3-5 mmol/L i był osiągnięty w 7.-10. dniu. U 2 chorych mierzono poziom ketonów w moczu i wskazał on +++/+++ w 7. i 15. dniu u każdego z nich; pozostała 2 dzieci nie miała mierzonych poziomu ketonów przez pierwsze 3 tyg.</p> <p>Po 3 miesiącach u 60% (6/10) pacjentów obserwowano wskaźnik odpowiedzi (≥50% redukcji częstości napadów), a 10% (1/10) dzieci było wolnych od napadów.</p> <p>Schemat leków przeciwpadaczkowych nie zmienił się podczas 3-miesięcznego okresu badania.</p> <p>Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były: głód, zaparcia, senność i hipoaktywność, a 1 dziecko otrzymujące tylko formułę miało intensywną wysypkę w okolicy krocza w następstwie kontaktu jego kału ze skórą. U 8 dzieci raportowano poprawę uwagi i aktywności.</p> <p>W ocenie autorów formuła była dobrze tolerowana i akceptowana przez większość dzieci i tylko 1 z nich nie lubił jej smaku. Pacjenci i klinicyści uznali, że formuła była prosta w użyciu oraz ułatwiała wprowadzenie i przestrzeganie diety ketogenicznej.</p>

<sup>A</sup> niewłaściwe kontrolowanie napadów pomimo leczenia z ≥2 lekami przeciwpadaczkowymi w optymalnej dawce.

<sup>B</sup> połowa dzieci była leczona przez tubę przed rozpoczęciem diety ketogenicznej, pozostała połowa dzieci rozpoczynała zupełnie ketogeniczną dietę płynną, chociaż okazjonalnie pozwalano im na zastąpienie KetoCal 4:1 LQ na KetoCal 4:1 proszek, jeżeli przyjmowanie formy płynnej powodowało problemy oraz nisko węglowodanowe przekąski (np. plasterki ogórka).

<sup>C</sup> czas do pierwszego dnia okresu, w którym przez co najmniej 7 kolejnych dni miała miejsce >50% redukcja napadów w porównaniu do częstości napadów z przed diety ketogenicznej.

<sup>D</sup> ≥2,5 mmol/L we krwi przez ≥2 dni.

<sup>E</sup> u pacjentów karmionych doustnie wprowadzono dietę ketogeniczną w stopniu tłuszczu do węglowodanów – 2 : 1 w 1. tyg. ze stałym jedzeniem rozłożonym na 4 posiłki w ciągu dnia, w 2. tyg. wprowadzono formuły w proszku 3:1 w 2 posiłkach z 2 posiłkami stałymi, a po kolejnych 2 tyg. wprowadzono formuły 4:1 w 2. posiłkach z 2 stałymi posiłkami. U pacjentów karmionych dojelitowo wprowadzono modulowane formuły 3:1 wyłącznie, a w kolejnych 2 tyg. formuły 4:1.

## POPULACJA DOROSŁYCH

### Wyniki przeglądu systematycznego (Martin-McGill 2020)

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka i wyniki przeglądu systematycznego

Metodyka	Wyniki/wnioski	Ocena przeglądu
<p>Celem przeglądu systematycznego Martin-McGill 2020 była ocena skuteczności diety ketogenicznej wśród pacjentów z lekooporną padaczką.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Cochrane Register of Studies (CRS Web)<sup>5</sup>, MEDLINE (via Ovid, od 1946 r. do 26.04.2019 r.). Przeanalizowano również referencje odnalezionych publikacji.</p> <p><b>P:</b> pacjenci z padaczką lekooporną;</p> <p><b>I:</b> diety ketogeniczne;</p> <p><b>C:</b> nie określono;</p> <p><b>O:</b> ustąpienie napadów padaczkowych (całkowite, co najmniej 50-procentowe); zdarzenia niepożądane;</p>	<p>Do przeglądu systematycznego Martin-McGill 2020 włączono łącznie 13 badań (RCT). Produkt <b>KetoCal</b> był przedmiotem oceny tylko jednego z nich i było to badanie <b>McDonald 2018</b> (opisane szczegółowo poniżej).</p> <p>W związku z powyższym poniżej przedstawiono wyłącznie wnioski autorów przeglądu Martin-McGill 2020.</p> <p><b>Główne wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Odnalezione dowody jednoznacznie sugerują, że dieta ketogeniczna może wykazywać skuteczność wśród dzieci z padaczką lekooporną. Natomiast, dowody na zastosowanie diety ketogenicznej u pacjentów dorosłych pozostają niepewne – zidentyfikowano ograniczoną liczbę badań o niskich liczebnościach badanych prób. Z uwagi na związane z tym ryzyko błędu systematycznego oraz nieprecyzyjność dowody oceniono jako niskiej lub bardzo niskiej wiarygodności.</p> <p>W badaniu McDonald 2018 stwierdzono, że produkt KetoCal jest tolerowany przez dorosłych pacjentów (w okresie jednego miesiąca) przy czym wskaźnik redukcji napadów zmniejszył się o około 55%.</p>	<p>Przegląd systematyczny został oceniony przez analityków Agencji <b>wg skali AMSTAR II</b>, jako <b>przegląd niskiej jakości</b><sup>3</sup></p> <p>Autorzy przeglądu podkreślili brak dowodów oceniających wpływ diety ketogenicznej na wyniki poznawcze i behawioralne pacjentów oraz ich jakość życia. Wskazano również, że wszystkie badania miały krótki okres obserwacji (nie przekraczający 16 miesięcy), co uniemożliwia długoterminową ocenę efektywności diety ketogenicznej.</p> <p>W toku analizy publikacji Martin-McGill 2020, analitycy Agencji zidentyfikowali</p>

<sup>3</sup> niska jakość – przegląd posiada jedną wadę krytyczną. Przegląd niskiej jakości może nie zapewnić kompleksowego podsumowania, a co za tym dokładnego wnioskowania na podstawie wyników z dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>



<p><b>S:</b> RCT, quasi-RCT z minimalnym czasem badania wynoszącym 1 miesiąc.</p> <p>Wyszukiwania nie ograniczono pod względem języka publikacji.</p>	<p>Dieta ketogeniczna jest istotną opcją terapeutyczną w odniesieniu do pacjentów z padaczką lekooporną lub pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego.</p> <p>Autorzy podkreślili brak dowodów oceniających wpływ diety ketogenicznej na wyniki poznawcze i behawioralne pacjentów oraz ich jakość życia.</p>	<p>rozbieżności pomiędzy przedstawionymi w w/w przeglądzie wynikami, a wynikami znajdującymi się w publikacji źródłowej badania McDonald 2018. Może to wynikać z błędów w ekstrakcji danych.</p>
---	---	--

<sup>§</sup> The Cochrane Register of Studies obejmuje bazy: the Cochrane Epilepsy Group Specialized Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, ClinicalTrials.gov, the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).

## Wyniki badania randomizowanego (McDonald 2018)

### Skuteczność

Tabela 9. Wyniki skuteczności z badania McDonald 2018

Punkt końcowy		KetoCal + MAD	MAD	p
Mediana częstości napadów tygodniowo, n (IQR)	w 1. mies.	3,16 (10,1)	2,22 (8,2)	0,252
	w 2. mies.	2,71 (12,5)	2,37 (7,0)	0,387
	w 6. mies.	2,25 (10,6)	0,93 (3,2)	0,110
Proporcja pacjentów osiągających co najmniej 50-procentową redukcję napadów, n/N (%)	w 1. mies.	17/31 (55)	13/25 (52)	1,000
	w 2. mies.	13/27 (48)	10/22 (45)	1,000
	w 6. mies.	10/19 (53)	10/12 (83)	0,128
Procentowa redukcja w napadach w porównaniu do <i>baseline</i> , % (IQR)	w 1. mies.	52,2 (81)	61,4 (75)	0,798
	w 2. mies.	49,0 (78)	53,3 (81)	0,644
	w 6. mies.	44,4 (80)	74,4 (39)	0,074

bd – brak danych

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą otrzymującą KetoCal z MAD a MAD w zakresie oceny napadów (częstość napadów tygodniowo oraz redukcji napadów). W obu grupach ponad 50% pacjentów osiągnęła co najmniej 50-procentową redukcję napadów w 1. miesiącu: KetoCal + MAD: 55%, MAD: 52%.

Ponadto, w badaniu podano, że w analizie ITT 1-miesięczny wskaźnik redukcji napadów o co najmniej 50% wyniósł 47,5% (n/N=19/40) w gr. KetoCal + MAD oraz 37,5% (n/N=15/40) w gr. MAD. Różnice nie były istotne statystycznie (p=0,498).

Dodatkowo, w gr. KetoCal + MAD raportowano istotną statystycznie redukcję w częstości występowania napadów padaczkowych w porównaniu do *baseline* (p<0,05). W grupie MAD nie raportowano różnicy istotnej statystycznie w ocenie tego punktu końcowego.

Ponadto w publikacji podano, że mediana czasu osiągnięcia ketozy wyniosła 4-4,5 dnia w obu ramionach badania. Nie raportowano różnic istotnych statystycznie między grupami pod względem stężenia ciał ketonowych w moczu lub  $\beta$ -hydroksymaślanu w surowicy krwi ocenianych w 1. miesiącu.

### Bezpieczeństwo

Zarówno w grupie KetoCal + MAD jak i w grupie MAD raportowano wzrost poziomu cholesterolu i LDL w porównaniu do *baseline*, przy czym zmianę istotną statystycznie raportowano w grupie KetoCal + MAD. U żadnego z pacjentów nie raportowano zmian w poziomie HDL lub trójglicerydów.

W grupie KetoCal + MAD zaparcia raportowano u 5,7% (n/N=2/35) pacjentów, natomiast w grupie MAD – u 21,2% (n/N=7/33). Różnice nie były istotne statystycznie (p=0,079).

Zdarzenia niepożądane (ZN) raportowano ogółem – bez podziału na ramiona badania. Autorzy publikacji wskazali, że ZN były zbyt rzadko raportowane, aby określić ich ryzyko w podziale na grupę badaną i kontrolną. Najczęściej raportowano: wzrost/zmianę napadów (n=8), biegunkę (n=7), ból brzucha/wzdęcia (n=3), ból głowy (n=3), nieregularną menstruację (n=3).

### **3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

Nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów KetoCal we wskazaniu padaczka lekooporna.

### **3.5. Podsumowanie**

W niniejszym opracowaniu, w populacji dzieci wykazano skuteczność produktów KetoCal (stosowanych w ramach diety ketogenicznej) w redukcji liczby napadów padaczkowych o co najmniej 50% w porównaniu do klasycznej diety ketogenicznej. Wyniki przedstawione w poprzednich opracowaniach Agencji (AOTM-BP-431-23/2014 oraz OT.4311.3.2017) również wskazywały na skuteczność diety ketogennej w redukcji liczby napadów padaczkowych u dzieci (patrz. również rozdz. 1. niniejszego opracowania, w którym wskazano Stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendację Prezesa Agencji z 2014 i 2017 r.).

W odniesieniu do populacji dorosłych, w ramach prac nad raportami z 2014 i 2017 r. nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących tej grupy pacjentów. Natomiast, liczba i jakość dowodów zidentyfikowanych w niniejszym opracowaniu wskazujących na skuteczność czy bezpieczeństwo ocenianej technologii u pacjentów dorosłych jest ograniczona.

## 4. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym raportem nie występowało z prośbą o opinię do ekspertów klinicznych.

W raporcie z 2017 r. (OT.4311.3.2017) przedstawiono opinie czterech ekspertów, w tym Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii (prof. dr hab. n. med. Danuty Ryglewicz), Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie neurologii dziecięcej (dr hab. n. med. Magdaleny Chrościńskiej-Krawczyk), Przewodniczącej Zarządu Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych (prof. dr hab. n. med. Barbary Steinborn) oraz Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" (prof. dr hab. n. med. Katarzyny Kotulskiej-Jóźwiak).

Wówczas wszystkie w/w ekspertki zgodnie wskazały na zasadność finansowania ocenianej technologii.

Główne argumenty za finansowaniem ocenianej technologii:

- „Skuteczność diety ketogennej w leczeniu padaczki lekoopornej jest znana od wielu lat. Aktualnie zgodnie z zaleceniami ekspertów pacjenci z padaczką, u których farmakoterapia lekami o różnych mechanizmach działania okazała się nieskuteczna powinni w przypadku padaczki ogniskowej być diagnozowani pod kątem leczenia operacyjnego, a jeżeli nie ma wskazań do takiego leczenia to należy podjąć próby leczenia metodą stymulacji, np. stymulacja n. błędnego lub głęboka stymulacja mózgu. Alternatywną metodą jest stosowanie **diety ketogennej**.

Dieta ketogenna przygotowywana w sposób naturalny, ze względu na wysoką zawartość tłuszczu i niską zawartość węglowodanów jest źle tolerowana przez chorych. Dlatego bardzo ważne jest, żeby lekarze neurologzy zajmujący się leczeniem padaczki mieli możliwość podejmowania próby leczenia poprzez stosowanie takich produktów jak **Ketocal**. Leczenie to musi być prowadzone pod kontrolą lekarza. Diety ketogenne rzadziej stosowane są u dorosłych, natomiast u dzieci ich znaczenie w leczeniu padaczki lekoopornej jest istotne.

Koszty społeczne braku skuteczności leczenia są bardzo wysokie, **dieta ketogenna jest skuteczną metodą terapii.**” – prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz

- „(...) Po wyczerpaniu środków farmakologicznych, lub łącznie z nimi należy podjąć próby innych metod leczenia padaczki. **Skuteczną metodą jest stosowanie diety ketogennej dzięki środkom spożywczym Ketocal.**” „Z uwagi na problem jaki stanowi padaczka lekooporna i jej leczenie oraz biorąc pod uwagę skuteczność diety ketogennej środki spożywcze Ketocal powinny być finansowane ze środków publicznych.” – prof. dr hab. n. med. Magdalena Chrościńska-Krawczyk
- „Wszystkie (...) preparaty tj.: Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ są wykorzystywane w uznanym i zaakceptowanym jako standard sposobie leczenia padaczki lekoopornej, także u niemowląt. Ich dostępność w Polsce w postaci importu docelowego, jak do tej pory, istotnie poprawiła skuteczność leczenia chorych na padaczkę lekooporną (...).” „Na podstawie dostępnego piśmiennictwa oraz własnych doświadczeń, także wynikających z obserwacji postępowania w różnych polskich ośrodkach zajmujących się leczeniem padaczki u dzieci, uważam że **finansowanie omawianych technologii w leczeniu padaczki lekoopornej jest konieczne jako nowoczesny i szeroko uznany sposób postępowania.** Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych przygotowało także standardy dotyczące diagnostyki i leczenia padaczki u dzieci, w których jednoznacznie podkreślono znaczenie stosowania diety ketogennej w wybranych zespołach padaczkowych jako leczenie pierwszego i drugiego wyboru oraz konieczność takiego postępowania w padaczkach lekoopornych.” – prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn
- „Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, dieta ketogenna w stosunku ketogenicznym 3:1 i 4:1 stanowi jedną z opcji leczenia padaczki lekoopornej. Skuteczność diety ketogennej wynosi od 30 do 60% (...). Obecnie z uwagi na dobry profil bezpieczeństwa oraz skuteczność dieta ketogenna jest stosowana jako terapia drugiego lub trzeciego wyboru w padaczce lekoopornej, a nie jako terapia ostatniej szansy (...). Stosowanie diety ketogennej u niemowląt i młodszych dzieci jest możliwe dzięki zastosowaniu gotowych mieszanek, takich jak Ketocal. Stosowanie ich w diecie ketogennej poprawia znacząco skuteczność diety (...). Biorąc pod uwagę **istotną klinicznie skuteczność diety ketogennej oraz preparatu ketogennego KetoCal** należy uznać finansowanie tego rodzaju leczenia ze środków publicznych za uzasadnione.”

„Uważam finansowanie ze środków publicznych diety ketogennej oraz preparatu KetoCal w padaczce lekoopornej za uzasadnione względami skuteczności i bezpieczeństwa tej terapii.” – prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak

Żadna ekspertka nie wskazała na argumenty przeciw finansowaniu ocenianej technologii.



## 5. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach Agencji (OT.4311.3.2017 oraz AOTM-BP-431-23/2014) dotyczących zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego śsspż KetoCal we wskazaniu padaczka lekooporna, w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Na podstawie w/w opracowań zarówno w 2014 r. jak i 2017 r. wydano pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości oraz pozytywne Rekomendacje Prezesa.

### Rekomendacje kliniczne

W żadnej z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do produktów KetoCal. Należy jednak mieć na uwadze, że we wszystkich sześciu wytycznych wskazano dietę ketogeniczną jako opcję terapeutyczną i/lub nieodłączny element postępowania w przypadku padaczki lekoopornej. Zgodnie z tymi rekomendacjami, dieta ketogeniczna ma szczególne zastosowanie w populacji dziecięcej. Natomiast, w trzech publikacjach uznano, że dieta ta może stanowić opcję terapeutyczną również u pacjentów dorosłych.

Odnalezione w ramach aktualizacji wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu Agencji (OT.4311.3.2017). Według większości wówczas odnalezionych publikacji dieta ketogenna proponowana była jako opcja terapeutyczna w przypadku nieskuteczności leczenia farmakologicznego. W pięciu z ośmiu odnalezionych publikacji postępowanie takie było rekomendowane, natomiast w pozostałych trzech dieta ketogenna była wymieniana jako potencjalna metoda terapeutyczna ze wskazaniem na brak wystarczających danych, aby ją rekomendować. Podobnie jak w niniejszym raporcie, w wytycznych nie odnoszono się do produktów KetoCal.

### Wskazanie dowodów naukowych

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono i włączono dwa RCT (Karimzadeh 2019, McDonald 2018), dwa badania prospektywne (Weijenberg 2018, Sampaio 2017) oraz przegląd systematyczny Martin-McGill 2020 (w którym uwzględniono m.in. w/w badanie McDonald 2018). W badaniach pierwotnych oceniano zastosowanie produktów KetoCal (KetoCal 4:1 w proszku, KetoCal 4:1 w płynie/KetoCal 4:1 LQ) wśród dzieci (Karimzadeh 2019, Weijenberg 2018, Sampaio 2017) i dorosłych (McDonald 2018) z padaczką lekooporną. Celem opracowania wtórnego była ocena zastosowania diet ketogenicznych u pacjentów (dzieci i dorosłych) z padaczkami lekoopornymi.

W ramach ograniczeń niniejszej aktualizacji przeglądu z 2017 r. należy wymienić brak danych dotyczących długoterminowej oceny zastosowania produktów KetoCal u pacjentów z padaczkami lekoopornymi oraz niskie liczebności analizowanych grup w poszczególnych badaniach. Ponadto, w żadnym z badań nie analizowano jakości życia.

#### Populacja dzieci:

W badaniu randomizowanym Karimzadeh 2019 w ocenie punktów końcowych dotyczących częstości napadów (zarówno w ilości pacjentów, u których ilość napadów zmniejszyła się o  $\geq 50\%$  jak i w 50-procentowej redukcji napadów) wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść diety ketogenicznej prowadzonej w połączeniu z produktem KetoCal w porównaniu z klasyczną dietą ketogeniczną. W badaniach prospektywnych Weijenberg 2018 i Sampaio 2017, odpowiedź (redukcja napadów o  $\geq 50\%$ ) na terapię w postaci diety ketogenicznej prowadzonej przy użyciu produktów KetoCal raportowano odpowiednio u od 25% do 60% dzieci z padaczkami lekoopornymi. W badaniu Sampaio 2017 jeden pacjent był wolny od napadów (po 3 miesiącach od wprowadzenia diety z zastosowaniem śsspż KetoCal).

W zakresie oceny bezpieczeństwa w badaniu Karimzadeh 2019, w grupie otrzymującej KetoCal raportowano pojedyncze zdarzenia niepożądane (oporna kamica moczowa u 1 pacjenta, nieodwracalne pogorszenie stanu psychicznego (osłabienie funkcji poznawczych) u 2 pacjentów). W badaniach prospektywnych najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaparcia (Weijenberg 2018, Sampaio 2017). Ponadto raportowano: poczucie głodu, senność, hipoaktywność, wysypkę (Sampaio 2017) i wymioty (Weijenberg 2018).

#### Populacja dorosłych:

Według autorów przeglądu systematycznego Martin-McGill 2020 dowody na zastosowanie diety ketogenicznej u pacjentów dorosłych pozostają niepewne. Do przeglądu włączono jedno badanie oceniające produkt KetoCal u pacjentów dorosłych – RCT McDonald 2018.

W RCT McDonald 2018 nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą otrzymującą KetoCal + MAD a MAD w zakresie oceny napadów (częstość napadów tygodniowo oraz redukcji napadów). Ponadto, w gr. KetoCal + MAD raportowano istotną statystycznie redukcję w częstości występowania napadów padaczkowych w porównaniu do *baseline* ( $p < 0,05$ ).

W zakresie oceny bezpieczeństwa, zarówno w grupie KetoCal + MAD jak i w grupie MAD raportowano wzrost poziomu cholesterolu i LDL w porównaniu do *baseline*, przy czym zmianę istotną statystycznie raportowano tylko w grupie KetoCal + MAD. W obu analizowanych ramionach obserwowano występowanie zapań (brak różnic istotnych statystycznie).

Wyniki przedstawione w poprzednich opracowaniach Agencji (AOTM-BP-431-23/2014 oraz OT.4311.3.2017) również wskazywały na skuteczność diety ketogennej w redukcji liczby napadów padaczkowych u dzieci (patrz. również rozdz. 1. niniejszego opracowania, w którym wskazano Stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendację Prezesa Agencji z 2014 i 2017 r.). Natomiast, w odniesieniu do populacji dorosłych, w ramach prac nad raportami z 2014 i 2017 r. nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących tej grupy pacjentów.

### **Opinie ekspertów klinicznych**

W toku prac nad niniejszym raportem nie występowało z prośbą o opinię do ekspertów klinicznych. W raporcie z 2017 r. (OT.4311.3.2017) przedstawiono opinie czterech ekspertów – każda z opinii wskazywała wówczas na zasadność finansowania ocenianej technologii.

## 6. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Karimzadeh 2019	Karimzadeh P, Moosavian T, Moosavian HR, Effects of a Formula-Based Ketogenic Diet on Refractory Epilepsy in 1 to 3 Year-Old Patients under Classic Ketogenic Diet. Iran J Child Neurol. Summer 2019; 13(3): 83-90.
Martin-McGill 2020	Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PM, Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy (Review) Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 7;11 (11): CD001903.
McDonald 2018	McDonald TJW, et al., Improving compliance in adults with epilepsy on a modified Atkins diet: A randomized trial, Seizure. 2018 Aug;60:132-138.
Sampaio 2017	de Brito Sampaio LP, et al., The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy, Arq Neuropsiquiatr. 2017 Apr;75(4): 234-237.
Weijenberg 2018	Weijenberg A, et al., Ketogenic Diet in Refractory Childhood Epilepsy: Starting With a Liquid Formulation in an Outpatient Setting, Child Neurol Open. 2018 May 29;5: 1-7.

### Rekomendacje kliniczne

BGE 2020	Boon P, et al., Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update, Acta Neurologica Belgica, <a href="https://doi.org/10.1007/s13760-020-01488-y">https://doi.org/10.1007/s13760-020-01488-y</a>
IKDSG 2018	Kossoff EH, et al., 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.
NICE 2020	Epilepsies: diagnosis and management, Clinical guideline, published: 11 January 2012, Last updated 11 February 2020 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-35109515407813">https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-35109515407813</a>
PGE 2018	Gomes D, et al., Consensus Protocol for the Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus, Acta Med Port 2018 Oct;31(10):598-605.
PTE 2018	Jędrzejczak J, et al., Guidelines Convulsive status epilepticus management in adults and children: Report of the Working Group of the Polish Society of Epileptology, Neurologia i Neurochirurgia Polska 52 (2018) 419–426
SIGN 2018	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Epilepsies in children and young people: Investigative procedures and management, A national clinical guideline, Draft 1.60 05 November 2018

### Pozostałe publikacje

Arman 2020	Arman S, What are the effects of ketogenic diets on drug resistant epilepsy? A Cochrane Review summary with commentary, Dev Med Child Neurol. 2020 Oct;62(10): 1121-1123.
Narzędzie AMSTAR II	Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 83/2017	Rekomendacja nr 83/2017 z dnia 8 grudnia 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ we wskazaniu: padaczka lekooporna, BIP AOTMiT: 136/2017 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5156-136-2017-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5156-136-2017-zlc</a>
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 228/2014	Rekomendacja nr 228/2014 z dnia 13 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna) we wskazaniu: padaczka lekooporna, BIP AOTMiT: 134/2014 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2990-134-2014-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2990-134-2014-zlc</a>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150/2017 z dnia 4 grudnia 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ we wskazaniu: padaczka lekooporna, BIP AOTMiT: 136/2017 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5156-136-2017-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5156-136-2017-zlc</a>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 300/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 300/2014 z dnia 13 października 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna) we wskazaniu: padaczka lekooporna, BIP AOTMiT: 134/2014 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2990-134-2014-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2990-134-2014-zlc</a>
Ulotka KetoCal 2,5:1 LQ	<a href="https://akademianutricia.pl/uploads/page/228/1977/Portfolio--preparat%C3%B3w-KETO-Nutricia_Ketocal-LQ-2.5-1-MCT.pdf">https://akademianutricia.pl/uploads/page/228/1977/Portfolio--preparat%C3%B3w-KETO-Nutricia_Ketocal-LQ-2.5-1-MCT.pdf</a> (data dostępu: 05.02.2021 r.)
Ulotka KetoCal 4:1, KetoCal 4:1 LQ, KetoCal 3:1	<a href="https://akademianutricia.pl/uploads/page/245/2046/Ulotka-portfolio-KETO_Nutricia_new_final-z-nowym-logo.pdf">https://akademianutricia.pl/uploads/page/245/2046/Ulotka-portfolio-KETO_Nutricia_new_final-z-nowym-logo.pdf</a> (data dostępu: 05.02.2021 r.)

## 7. Załączniki

### 7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

**Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) – data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2021 r.; data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 27.11.2017 r.**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#16	("Ketocal"[All Fields] OR (("ketogenic"[Title/Abstract] OR "ketogen*" [Title/Abstract]) AND "diet*" [Title/Abstract]) OR "diet, ketogenic"[MeSH Terms]) AND (("Epilepsy"[MeSH Terms] OR "epilep*" [Title/Abstract]) AND ("refractor*" [Title/Abstract] OR "resist*" [Title/Abstract])) Filters: Humans, from 2017/11/27 - 3000/12/12	136
#15	("Ketocal"[All Fields] OR (("ketogenic"[Title/Abstract] OR "ketogen*" [Title/Abstract]) AND "diet*" [Title/Abstract]) OR "diet, ketogenic"[MeSH Terms]) AND (("Epilepsy"[MeSH Terms] OR "epilep*" [Title/Abstract]) AND ("refractor*" [Title/Abstract] OR "resist*" [Title/Abstract])) Filters: Humans	551
#14	("Ketocal"[All Fields] OR (("ketogenic"[Title/Abstract] OR "ketogen*" [Title/Abstract]) AND "diet*" [Title/Abstract]) OR "diet, ketogenic"[MeSH Terms]) AND (("Epilepsy"[MeSH Terms] OR "epilep*" [Title/Abstract]) AND ("refractor*" [Title/Abstract] OR "resist*" [Title/Abstract]))	805
#13	("Epilepsy"[MeSH Terms] OR "epilep*" [Title/Abstract]) AND ("refractor*" [Title/Abstract] OR "resist*" [Title/Abstract])	17 007
#12	"refractor*" [Title/Abstract] OR "resist*" [Title/Abstract]	1 204 472
#11	"Epilepsy"[MeSH Terms] OR "epilep*" [Title/Abstract]	168 376
#10	"epilep*" [Title/Abstract]	144 028
#9	"Epilepsy"[MeSH Terms]	113 065
#8	"Ketocal"[All Fields] OR (("ketogenic"[Title/Abstract] OR "ketogen*" [Title/Abstract]) AND "diet*" [Title/Abstract]) OR "diet, ketogenic"[MeSH Terms]	3 716
#7	"diet, ketogenic"[MeSH Terms]	1 428
#6	("ketogenic"[Title/Abstract] OR "ketogen*" [Title/Abstract]) AND "diet*" [Title/Abstract]	3 574
#5	"ketogenic"[Title/Abstract] OR "ketogen*" [Title/Abstract]	5 473
#4	"diet*" [Title/Abstract]	592 080
#3	"ketogen*" [Title/Abstract]	5 473
#2	"ketogenic"[Title/Abstract]	3 989
#1	"Ketocal"[All Fields]	15

**Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) – data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2021 r.; data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 2017 r.**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	ketocal.af.	55
2	ketogenic.ab,kw,ti.	5 394
3	"ketogen*".ab,kw,ti.	6 662
4	"diet*".ab,kw,ti.	672 477
5	2 or 3	6 662
6	4 and 5	5 181
7	exp ketogenic diet/	5 630
8	1 or 6 or 7	6 760
9	exp epilepsy/	216 333
10	"epilep*".ab,kw,ti.	185 965
11	9 or 10	249 429
12	"refractor*".ab,kw,ti.	210 568

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
13	"resist*".ab,kw,ti.	1 272 573
14	12 or 13	1 457 117
15	11 and 14	29 781
16	8 and 15	1 699
17	16 and "human" [Subjects]	1 503
18	17 and 2017:2022.(sa_year).	592

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2021 r.; data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 11.2017 r.

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Ketocal):ti,ab,kw	11
#2	(ketogenic):ti,ab,kw OR (ketogen*):ti,ab,kw	574
#3	(diet*):ti,ab,kw	91825
#4	#2 AND #3	480
#5	#1 OR #4	486
#6	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2374
#7	(epilep*):ti,ab,kw	8164
#8	#6 OR #7	8221
#9	(refractor*):ti,ab,kw OR (resist*):ti,ab,kw	91406
#10	#8 AND #9	1685
#11	#5 AND #10	83
#12	#5 AND #10 (publication date from Nov 2017 to present)	51

## 7.2. Dane Ministerstwa Zdrowia dotyczące refundacji innych produktów sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu

Tabela 13. Zestawienie danych dotyczących refundacji w imporcie docelowym innych produktów sprowadzanych w ramach importu docelowego w padaczkę lekoopornej – w zleceniu MZ nie podano z jakiego okresu pochodzą dane [zlecenie MZ]

Produkt	Cena netto sprzedaży leku do apteki zawierające marżę hurtową [PLN]
<b>Keyo</b> (pudding, kubeczek á 100 g, opakowanie 48 kubeczków)	1 403,25
<b>Liquigen</b> (emulsja, butelka á 250 ml, opakowanie 4 butelki)	451,88
<b>MCT Oil</b> (płyn, butelka á 500 ml)	57,49
<b>MCT Procal</b> (proszek, saszetka á 16 g, opakowanie 30 saszetek)	274,95
<b>Milupa Basic-p</b> (proszek, puszka á 400 g)	166,32

## 7.3. Różnice w nazwach handlowych analizowanych produktów

Tabela 14. Stosowane nazwy analizowanych produktów

W zleceniu MZ	Według strony producenta <sup>#</sup> i ulotek <sup>§</sup>
Ketocal 3:1	KetoCal 3:1 / KETOCAL 3:1 POWDER
Ketocal 4:1	KetoCal 4:1 / KetoCal 4.1 powder / KETOCAL 4:1 POWDER

W zleceniu MZ	Według strony producenta <sup>#</sup> i ulotek <sup>§</sup>
Ketocal 4:1 LQ Ketocal 4:1 LQ Multifibre	KetoCal 4:1 LQ / KETOCAL 4:1 LQ / KetoCal 4:1 LQ Multi Fibre
Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre	KetoCal 2.5:1 LQ / KETOCAL 2.5:1 LQ / KetoCal 2,5:1 LQ MCT Multi Fibre

<sup>#</sup> - <https://akademianutricia.pl/dieta-ketogenna/produkty>

<sup>§</sup> - KetoCal 2,5:1 LQ: [https://akademianutricia.pl/uploads/page/228/1977/Portfolio--preparat%C3%B3w-KETO-Nutricia\\_Ketocal-LQ-2.5-1-MCT.pdf](https://akademianutricia.pl/uploads/page/228/1977/Portfolio--preparat%C3%B3w-KETO-Nutricia_Ketocal-LQ-2.5-1-MCT.pdf); KetoCal 4:1, KetoCal 4:1 LQ, KetoCal 3:1: [https://akademianutricia.pl/uploads/page/245/2046/Ulotka-portfolio-KETO\\_Nutricia\\_new\\_final-z-nowym-logo.pdf](https://akademianutricia.pl/uploads/page/245/2046/Ulotka-portfolio-KETO_Nutricia_new_final-z-nowym-logo.pdf)