

Rekomendacja nr 76/2021

z dnia 21 czerwca 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:**

Keyo, emulsja doustna,

we wskazaniach:

**padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1,
deficyt dehydrogenazy pirogronianu**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo, we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo we wnioskowanych wskazaniach.

W Rekomendacji nr 24/2018 Prezes Agencji rekomendował wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo, we wskazaniach zbieżnych z aktualnie wnioskowanymi.

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie diety ketogennej w padaczce lekoopornej, szczególnie w postaci uogólnionej, a także w zespole deficytu białka transportującego glukozę oraz deficycie dehydrogenazy pirogronianowej.

Analizowany preparat, ze względu na swój skład oraz proporcję tłuszczów do węglowodanów i białka, która wynosi 3:1, może stanowić uzupełnienie tejże diety. Wytyczne International Ketogenic Diet Study Group (IKDSG 2018) wskazują, iż ta proporcja może być odpowiednia jako dieta wprowadzająca u niemowląt oraz stosowana z wyboru u dzieci w wieku poniżej dwóch lat.

Ekspertki kliniczni ankietowani uprzednio, podkreślali korzyści płynące z postaci produktu, która była akceptowana przez dzieci pod względem tekstury i smaku oraz łatwości podania. Ten czynnik wpływa również na przestrzeganie zaleceń dietetycznych, co może przyczynić się do poprawy efektów lub zmiany formy stosowanej terapii, poprzez m. in.: zmniejszenie ilości przyjmowanych leków, zmniejszenie ich dawek, zmniejszenie liczby napadów padaczkowych czy zmniejszenie częstości hospitalizacji u pacjentów z padaczką lekooporną.

Ze względu, iż opiniowany produkt jest preparatem gotowym do spożycia, nie wymaga dodatkowych czynności związanych z przygotowaniem posiłku, co jest również ułatwieniem dla rodziców/opiekunów prawnych pacjentów.

W związku z powyższym, dostępność preparatu może wpłynąć na zwiększenie ilości opcji żywieniowych dla wskazanej populacji docelowej, w szczególności pacjentów pediatrycznych.

Należy wspomnieć, iż nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej.

Na podstawie udostępnionych przez MZ danych, zaobserwowano zwiększenie liczby pacjentów stosujących preparat Keyo (11 w 2017r. oraz 89 w 2020 r.), co w połączeniu z obecnie wyższą ceną preparatu, wpłynęło na powiększenie kwoty poniesionej przez płatnika publicznego.

Jednakże biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w szczególności istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb pacjentów, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Keyo, emulsja doustna,

we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

- ❖ Padaczka lekooporna charakteryzuje się brakiem kontroli napadów po dwóch, kolejnych próbach interwencji lekowych (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych). Minimalny czas remisji to okres 12 miesięcy lub 3-krotność odstępu międzynapadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia. W konkretnym przypadku, stosując obydwa kryteria, wybiera się dłuższy okres.

W Polsce padaczka dotyczy 260-400 tys. osób, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych. Od 50 do 60% napadów padaczkowych ujawnia się u osób poniżej 16 r.ż. Drugi szczyt zachorowań występuje w starszym wieku i jest związany głównie z chorobami naczyniowymi mózgu (ok. 50% przypadków padaczki powyżej 65 r.ż.). Umieralność jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej.

- ❖ Zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (GLUT-1) to rzadkie, genetyczne zaburzenie metaboliczne, charakteryzujące się niedoborem proteiny, przez co glukoza przekracza barierę krewmózg. 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 GLUT-1 klasyfikuje się jako encefalopatię padaczkową, czyli grupę chorób, w których napad padaczkowy związany jest z progresywną dysfunkcją psychomotoryczną.

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

- ❖ Deficyt dehydrogenazy pirogronianu (PDH) to rzadka choroba neurometaboliczna charakteryzująca się szerokim spektrum objawów klinicznych, w tym metabolicznych i neurologicznych o różnym nasileniu. PDH należy do chorób wymagających leczenia diety ketogennej. Chorobowość wynosi $<1/1\ 000\ 000$.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne w analizowanych problemach zdrowotnych zalecają stosowanie diety ketogennej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Keyo to środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego do podawania doustnego. Jest wskazany do stosowania w diecie ketogennej.

Produkt Keyo jest przeznaczony do postępowania dietetycznego wyłącznie pod ścisłym nadzorem medycznym. Jest odpowiedni do stosowania u pacjentów powyżej 3 roku życia. Można go stosować jako wyłączne źródło pożywienia do 10. roku życia i jako dodatek do diety powyżej 10. roku życia.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa.

W rejestrze badań odnaleziono jedynie informacje o przeprowadzeniu badania (bez podania wyników) dotyczącego produktu Keyo wśród pacjentów od 3 roku życia z padaczką trudną do leczenia lub zespołem deficytu transportera glukozy, będących na diecie ketogenicznej.

W Rekomendacji Prezesa nr 24/2018 przedstawiono wyniki badania, w którym oceniano surogatowy punkt końcowy (poziom ketonów).

Uczestnicy (N=20) byli na diecie ketogennej pod kierunkiem dietetyka i przyjmowali produkt Keyo jako uzupełnienie restrykcyjnej diety (często jako przekąskę). 3 osoby otrzymywały żywienie przez tubę. Większość uczestników przyjmowało 1 pulę środka Keyo dziennie. Badanie zakończyło 15 osób (wiek 4-17 lat). U 4 uczestników (26,7%) w raporcie zmieniono poziom ketonów we krwi, w tym u 3 - poprawę w poziomie ketonów (u 1 z nich zarejestrowano kontrolę napadów, bez napadów klonicznych w nocy). Większość osób (n=10-13) pozytywnie oceniło wygląd, zapach, smak i teksturę produktu Keyo. Uczestnicy badania wskazali, że był on „bardzo łatwy” lub „całkiem łatwy” do zastosowania. U 4 osób zaobserwowano łagodne objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, odbijanie, problemy ze stolcem), które ustąpiły w okresie badania.

Ograniczenia

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Brak jest badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii dla wnioskowanych wskazań.
- Jedyne dane dla produktu Keyo pochodzą z materiałów przekazanych do Agencji podczas przygotowywania Rekomendacji Prezesa nr 24/2018 (wyniki nieopublikowanego, 7-dniowego badania dotyczącego środka Keyo), co wiąże się z ich niższym poziomem wiarygodności.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2020 roku wydano 125 pozytywnych decyzji dotyczących sprowadzenia z zagranicy środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo we wnioskowanych wskazaniach. Sprowadzono 270 opakowań dla 89 pacjentów, w tym:

- padaczka lekooporna - 203 opakowania (65 pacjentów)
- deficyt transportera glukozy GLUT-1 – 44 opakowania (16 pacjentów)
- deficyt dehydrogenazy pirogronianu - 23 opakowań (8 pacjentów)

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, koszt opakowania Keyo wynosi 1 403,25 zł.

W roku 2020 w ramach importu docelowego sprowadzono produkty:

- dla pacjentów z padaczką lekooporną - MCT Oil, Liquigen, Betaquik Carb Zero, Synacthen, Inovelon, Petnidan, Orfiril, Aurora, Depamide, Zonegran, Bedrocan, Bedica, Bediol, Fycompa, Epidiolex, Taloxa

- dla pacjentów z deficytem transportera glukozy GLUT-1 – BetaQuik, Liquigen, MCT Procal, Carb Zero, MCT Oil
- dla pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu – MCT Oil, MCT Procal, FruitiVits.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Z powodu braku danych dotyczących zmian liczebności populacji docelowej w kolejnych latach (informacje otrzymane od Ministerstwa Zdrowia podano dla jednego roku (2020 r.)), odstąpiono od szacowania wydatków ponoszonych na refundację ocenianej technologii medycznej w kolejnych latach.

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia, w 2017 r. w ocenianych wskazaniach sprowadzono łącznie 1 158 opakowań jednostkowych śsspż Keyo dla 11 osób na łączną kwotę refundacji wynoszącą 28 576,04 zł netto. Ówczesny koszt wynosił 24,78 zł za saszetkę produktu oraz ok. 1 184,64 zł za opakowanie (48 sztuk).

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2020 roku dla wszystkich ocenianych wskazań wydano zgodę na refundację 270 opakowań (48 sztuk) dla 89 pacjentów na łączną kwotę 378 877,50 zł.

Ograniczenia

Przedstawiona powyżej cena z 2020 r. to cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową, natomiast cena z 2017 r. nie zawiera podatku VAT, marży hurtowej oraz marży detalicznej produktu ani dopłaty świadczeniobiorców. W związku z powyższym, kwota refundacji poniesiona przez płatnika publicznego w 2017 r. była prawdopodobnie wyższa niż wynika z udostępnionych danych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono 8 rekomendacji odnoszących się do ocenianych wskazań:

- Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2018)
- International Ketogenic Diet Study Group (IKDSG 2018)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021)
- Konsensus ekspertów Belgia 2020
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2021)
- Konsensus ekspertów Portugalia 2018
- wytyczne międzynarodowej grupy badawczej Glut1DS z 2020
- University Hospitals of Leicesters NHS Trust (UHL 2019)

Wszystkie odnalezione zalecenia odnoszą się do stosowania diety ketogennej w padaczce odpornej na leczenie, deficycie transportera glukozy GLUT-1 i deficycie dehydrogenazy pirogronianu. W żadnej z nich nie odniesiono się wprost do śsspz Keyo.

Wytyczne PTE 2018 zalecają stosowanie diety ketogennej przy padaczce odpornej na leczenie jako alternatywną opcję leczenia, szczególnie w populacji dziecięcej. Według IKDSG 2018 dieta ketogeniczna jest uznanym, skutecznym niefarmakologicznym sposobem leczenia u dzieci i młodzieży, u których napady padaczkowe nie ustępują po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych (NICE 2021) i u których zawiodły dwa leki przeciwpadaczkowe (IKDSG 2018, SIGN 2021, UHL 2019). Według belgijskiego konsensusu ekspertów z 2020 r. dieta ketogeniczna jest istotną opcją leczenia u dzieci oraz dorosłych z padaczką oporną na leczenie i zalecana jest nie jako ostatnia opcja leczenia, ale wcześniej. Zalecenia portugalskiego konsensusu ekspertów z 2018 r. wskazują dietę ketogeniczną jako alternatywną terapię superopornych stanów padaczkowych, ale wytyczne te odnoszą się głównie do diety o wysokiej zawartości tłuszczu i niskiej zawartości węglowodanów (stosunek 4:1) oraz zmodyfikowanej diety Atkinsa.

Wytyczne IKDSG 2018, SIGN 2021 i zalecenia belgijskiego konsensusu ekspertów z 2020 r. wskazują, że dieta ketogeniczna jest leczeniem z wyboru w przypadku zaburzeń metabolicznych: deficytu transportera glukozy GLUT-1 i deficytu dehydrogenazy pirogronianu. W przypadku tych chorób IKDSG 2018 silnie zaleca wprowadzenie diety ketogenicznej jak najwcześniej w przebiegu leczenia (88% konsensus). Również międzynarodowa grupa badawcza Glut1DS zaleca jak najwcześniejszą terapię dietą ketogeniczną jako leczenie z wyboru w przypadku niedoboru transportera GLUT-1. Także według

UHL 2019 dieta ketogeniczna jest wskazana do stosowania u dzieci z niedoborem transportera GLUT-1 i deficycie dehydrogenazy pirogronianu.

Należy zauważyć, że klasyczna dieta ketogeniczna jest określona jako stosunek gramów tłuszczu do gramów białka i węglowodanów łącznie. Określa się również tzw. proporcję ketogenną, czyli wagowy stosunek tłuszczu do łącznej ilości białek i węglowodanów (4:1, 3:1, 2:1). W przypadku śsspż Keyo proporcja tłuszczu do węglowodanów i białka wynosi 3:1. Według IKDSG 2018 dieta o proporcji tłuszczu do białka 3:1 lub niższym może być stosowana alternatywnie (względem diety standardowej 4:1) w celu zwiększenia spożycia białka lub węglowodanów; jest też bardziej odpowiednia jako dieta wprowadzająca u niemowląt. Zalecenia zarówno IKDSG 2018 jak i międzynarodowej grupy badawczej Glut1DS wskazują, że u dzieci w wieku poniżej dwóch lat leczeniem z wyboru jest dieta ketogeniczna w proporcji tłuszczu do węglowodanów i białka 3:1. Pozostałe wytyczne nie różnicują zaleceń względem proporcji ketogennej tłuszczu do łącznej ilości białek i węglowodanów w diecie.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.05.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45341.408.2021.1.AB) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Keyo, emulsja doustna,

we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 76/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu.
2. Raport nr: : OT.4211.16.2021 „Keyo we wskazaniach: padaczka lekooporna; deficyt transportera glukozy GLUT-1; deficyt dehydrogenazy pirogronianu”. Data ukończenia: 09.06.2021 r.