



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Betaquik
we wskazaniach:
deficyt transportera glukozy GLUT-1;
padaczka lekooporna

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.5.2022

Data ukończenia: 26 maja 2022 r.

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GIS	Główny Inspektorat Sanitarny
GLUT-1	Zespół niedoboru transportera glukozy typu 1
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IKDSG	International Ketogenic Diet Study Group
IQR	Rozstęp międzykwartylowy
KD	Dieta ketogeniczna
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LCT	Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. <i>long-chain triglycerides</i>)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 1977, z późn. zm.)
LGIT	Dieta niskoglikemiczna (ang. <i>Low Glycemic Index Treatment</i>)
MAD	Zmodyfikowana dieta Atkinsa
MCT	Średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe, (ang. <i>medium-chain triglycerides</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PTE	Polskie Towarzystwo Epileptologii
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RP	Rada Przejrzystości
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
ŚSSPŻ	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
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
UHL	University Hospitals of Leicesters NHS Trust
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

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 2022 r. poz. 902) 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 2022 r. poz. 902) 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

Wykaz skrótów	2
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
3.1.1. Deficyt transportera glukozy GLUT-1	7
3.1.2. Padaczka lekooporna	7
3.2 Liczebność populacji	10
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Technologia oceniana	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	19
5. Opinie ekspertów klinicznych	20
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych	22
6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	22
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	26
7. Wskazanie dowodów naukowych	27
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	27
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy	28
7.2.2. Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa	30
7.2.2.1. Wyniki analizy skuteczności	30
7.2.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
7.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	32
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 34	34
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	34
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	35
9. Kluczowe informacje i wnioski	36
10. Źródła.....	39
11. Załączniki.....	40
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	40
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania ŚSSPŻ Betaquik w analizowanych wskazaniach	42

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	4.04.2022
i znak pisma zlecającego	PLD.45341.367.2022.1.SG

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Betaquik, emulsja doustna, sprowadzane z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 1977, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463).

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

Analizowane technologie medyczne:

- Betaquik, emulsja doustna

Do finansowania we wskazaniach:

- deficyt transportera glukozy GLUT-1
 - padaczka lekooporna
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 1.04.2022 r., znak PLD.45341.367.2022.1.SG (data wpływu do AOTMiT: 4.04.2022 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. 2022 poz. 463, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Betaquik, emulsja doustna, we wskazaniach: deficyt transportera glukozy GLUT-1 i padaczka lekooporna.

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Betaquik sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 1977, z późn. zm.), tzn. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Produkt taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. Deficyt transportera glukozy GLUT-1

Definicja

Zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (GLUT-1) to rzadkie, genetyczne zaburzenie metaboliczne, charakteryzujące się niedoborem proteiny, dzięki której glukoza przekracza barierę krew-mózg.

ICD-10: G93.4 Encefalopatia, nieokreślona.

Epidemiologia

Częstość zespołu niedoboru GLUT-1 jest nieznana, ale zgłoszono kilkaset przypadków tej choroby. Dotyka ona w tym samym stopniu chłopców i dziewcząt.

Etiologia i patogenez

Mutacja genu SLC2A1 dziedziczona autosomalnie dominująco lub rzadziej recesywnie, powoduje zespół niedoboru GLUT-1. Choroba ta może również pojawić się na skutek spontanicznej mutacji, która nie jest dziedziczona. Mutacja SLC2A1 skutkuje niższą zawartością białka GLUT-1 (transporter glukozy przez barierę krew mózg oraz erytrocytów). W konsekwencji organizm nie jest zdolny do transportu wystarczającej ilości glukozy przez barierę krew-mózg, przez co mózg nie może prawidłowo funkcjonować i rozwijać się.

Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem tego zaburzenia są drgawki (epilepsja), które zazwyczaj pojawiają się w ciągu pierwszych kilku miesięcy życia. U części pacjentów mogą one nie występować. Dodatkowe objawy obejmują: zaburzenia w ruchach oczu-głowa, zaburzenia ruchów ciała, opóźnienie 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.

Diagnostyka

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

Leczenie i rokowanie

Osoby z zespołem niedoboru GLUT-1 nie odpowiadają na leczenie tradycyjnymi lekami przeciwpadaczkowymi, ale z sukcesem mogą być leczone dietą ketogenną. Dieta ketogenna charakteryzuje się wysoką zawartością tłuszczu i niską zawartością węglowodanów oraz odpowiednią 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 spożycia glukozy, a co za tym idzie podwyższony poziom ciał ketonowych, 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), mają działanie neuroprotektoryjne, hamujące epileptogenezę oraz przeciwdrgawkowe.

Źródło: Raport nr: OT.4311.24.2020 FruitiVits

3.1.2. Padaczka lekooporna

Definicja i etiopatogeneza

Padaczka (ICD-10: G40) jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprovokowanych lub odruchowych. Napad padaczkowy jest skutkiem wystąpienia przemijającej, nieprawidłowej, nadmiernej lub synchronicznej czynności komórek mózgu co prowadzi do pojawienia się stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez

chorego lub jego otoczenie. Według praktycznej definicji padaczki zaproponowanej w 2014 r. przez International League Against Epilepsy (ILAE) padaczka to choroba mózgu spełniająca 1 z następujących kryteriów:

- 1) ≥ 2 nieprovokowane lub odruchowe napady padaczkowe, występujące w odstępie >24 h,
- 2) 1 nieprovokowany lub odruchowy napad padaczkowy, gdy ryzyko wystąpienia kolejnego napadu jest duże (tzn. $\geq 60\%$ i podobne do ryzyka nawrotu po 2 napadach nieprovokowanych),
- 3) rozpoznano nieswoisty zespół padaczkowy.

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie, kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Zaproponowano dwa kryteria oceny dla minimalnego czasu remisji: czas 12 miesięcy lub 3-krotność odstępu międzynaapadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia (co odpowiada 95% CI). W konkretnym przypadku, stosując obydwa kryteria, wybiera się dłuższy okres. Zjawisko lekooporności u indywidualnego chorego to proces dynamiczny, który może zmieniać się w czasie, w zależności od naturalnej ewolucji procesu chorobowego (np. zmian strukturalnych mózgu) lub też bliżej nieokreślonych mechanizmów związanych z przemianami farmakodynamicznymi leków przeciwpadaczkowych oraz czynników osobniczych i biologicznych.

Skłonność do generowania nieprawidłowych wyładowań neuronalnych, prowadzących do występowania napadów nieprovokacyjnych, może zależeć od właściwości całej kory mózgowej lub tylko pewnej grupy patologicznie zmienionych komórek nerwowych. W pierwszym przypadku nieprawidłowe wyładowania obejmują od razu całą korę mózgową, powodując natychmiastową utratę przytomności, której mogą towarzyszyć drgawki. Takie napady określa się mianem pierwotnie uogólnionych; są one typowe dla idiopatycznych uogólnionych padaczek lub zespołów padaczkowych, uwarunkowanych najprawdopodobniej w większości przypadków czynnikami genetycznymi (np. mutacje kanałów jonowych zaburzające potencjał błonowy komórek nerwowych). Źródłem nieprawidłowych wyładowań może być także grupa komórek nerwowych o nieprawidłowej czynności elektrycznej, stanowiących tzw. ognisko padaczkowe. Mogą to być komórki, które nie ukształtowały się prawidłowo w czasie neurogenezy (zaburzenie rozwojowe kory mózgowej) albo zostały uszkodzone w późniejszym okresie życia. Napady powstające w ściśle umiejscowionym ognisku padaczkowym określa się mianem częściowych, są one charakterystyczne dla padaczek i zespołów padaczkowych zlokalizowanych.

Obraz kliniczny

Napady pierwotnie uogólnione powodują od razu utratę przytomności; jest ona dominującym objawem napadu (jak w napadach nieświadomości) lub współistnieje z drgawkami uogólnionymi (najczęściej toniczno-klonicznymi). U tego samego chorego mogą występować różne typy napadów uogólnionych.

Objawy **napadu częściowego** mogą być bardzo różnorodne i zależą od umiejscowienia ogniska padaczkowego. Jeżeli nie znajduje się ono w obrębie kory ruchowej, napad może przebiegać bez drgawek. Napady pochodzące z płata skroniowego mogą przypominać zaburzenia psychiczne.

Wyładowania ograniczone początkowo do okolicy ogniska padaczkowego mogą się rozprzestrzenić na całą korę mózgową i powodować utratę przytomności oraz drgawki uogólnione. Taki napad nazywa się **częściowym wtórnie uogólnionym**. Istotne klinicznie jest ustalenie czy drgawki od początku napadu były uogólnione (napad pierwotnie uogólniony), czy początkowo były ograniczone do określonej okolicy ciała (napad częściowy).

U chorych na padaczkę badanie neurologiczne zwykle nie ujawnia nieprawidłowości; w niektórych tylko przypadkach może dostarczyć wskazówek co do jej etiologii. Występowanie ubytkowych objawów ogniskowych może wskazywać na objawowy charakter padaczki (np. guz mózgu).

Napady częściowe proste przebiegają bez istotnych zaburzeń świadomości, w czasie napadu zachowany jest kontakt z chorym.

Napady częściowe złożone przebiegają z zaburzeniami lub utratą świadomości; w czasie napadu chory nie wykonuje poleceń, a po napadzie nie pamięta, co się z nim działo. Napadom często towarzyszą automatyzmy polegające na wykonywaniu stereotypowych, tylko z pozoru celowych czynności, takich jak żucie, oblizywanie warg, cmokanie, wycieranie kurzu, głaskanie lub wyrażanie emocji za pomocą mimiki. Chory może mieć w trakcie napadu omamy wzrokowe lub słuchowe. Po napadzie zwykle występuje trwające od kilku sekund do kilku godzin zamęcenie świadomości.

Napady nieświadomości cechują się nagłą, krótkotrwałą utratą świadomości i bez utraty postawy, trwającą kilka sekund, z szybkim powrotem świadomości. W czasie napadu pacjent przerywa wykonywaną czynność, ma nieobecny wzrok i nie odpowiada na próby nawiązania kontaktu. Niekiedy występują dyskretne, obustronne objawy ruchowe w postaci mrugania powiek, ruchów żucia lub spadku napięcia mięśniowego.

Napady miokloniczne cechują się gwałtownymi, krótkimi skurczami („szarpnięciami”) mięśni, które mogą być obustronne, synchroniczne lub niesynchroniczne, albo jednostronne. Mioklonie mogą mieć różne nasilenie – od dyskretnych, niewielkich ruchów mięśni twarzy, kończyn górnych lub dolnych, aż do masywnych, obustronnych skurczów, obejmujących jednocześnie głowę, kończyny i tułów.

Napady atoniczne (astatyczne) charakteryzują się nagłym spadkiem napięcia mięśni, ograniczonym (np. do głowy) lub uogólnionym, powodującym upadek i narażającym chorego na obrażenia ciała.

Napady toniczno-kloniczne rozpoczynają się nagłą utratą przytomności i tonicznym wyprężeniem tułowia oraz kończyn (faza toniczna). W fazie tonicznej występuje głośny krzyk i sinica (skurcz mięśni krtani, międzyżebrowych i przepony), przygryzienie języka (skurcz mięśni żwaczy) lub bezwiedne oddanie moczu (skurcz mięśni pęcherza moczowego), następuje przyspieszenie czynności serca, wzrost ciśnienia tętniczego i rozszerzenie źrenic. Po upływie 10-20s dochodzi do synchronicznych skurczów mięśni (faza drgawek klonicznych), trwających kilka minut. W okresie ponapadowym chorzy nie wybudzają się przez krótki czas, następnie po odzyskaniu przytomności są senni i splątani, często zapadają w sen, z którego budzą się z uczuciem rozbicia, bólem mięśni lub bólem głowy.

Mogą występować również napady toniczne (tylko faza skurczu mięśni) lub kloniczne (tylko faza drgawek klonicznych).

W czasie napadu o początku ogniskowym w zapisie EEG widoczna jest czynność napadowa zlokalizowana nad jedną okolicą mózgu lub w różnych okolicach obustronnie; w napadach uogólnionych występują uogólnione wyładowania napadowe, obejmujące obie półkule mózgu.

Istotne klinicznie jest ustalenie czy drgawki od początku napadu były uogólnione (napad pierwotnie uogólniony), czy początkowo były ograniczone do określonej okolicy ciała (napad częściowy).

Epidemiologia

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. Padaczka oporna na leczenie dotyka ok. 20-30% chorych. Częstość padaczki i zespołów padaczkowych wynosi od 5,3 do 8,8 na 1 000 dzieci poniżej 13 roku życia. Choroba dotyka aż 1,0% osób w wieku rozwojowym i należy do najczęstszych schorzeń neurologicznych zwłaszcza w wieku dziecięcym. 50–60% wszystkich padaczek rozpoczyna się przed 16 r.ż. Największa zapadalność przypada na pierwszy rok życia. Współczynniki zapadalności w tym przedziale wiekowym wynoszą 72–250/100 000/rok. U około 25% dzieci napadów padaczkowych nie udaje się opanować jednym lekiem i dochodzi do rozwoju padaczki lekoopornej.

Diagnostyka

W diagnostyce przedoperacyjnej padaczki lekoopornej wykonuje się badania elektrofizjologiczne (wideo-EEG), neuropsychologiczne oraz obrazowe. Długoterminowe monitorowanie wideo-EEG jest standardem diagnostycznym przy padaczce lekoopornej i jednym z najważniejszych badań umożliwiających lokalizację obszaru padaczkorodnego.

Rokowanie

Następstwami opornej padaczki mogą być dysfunkcje i utrata niezależności, zaburzenie funkcji intelektualnych oraz większa możliwość wystąpienia objawów neurotoksycznych. Śmiertelność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej. Przyczyną zgonu może być bezpośrednio napad padaczkowy, zwłaszcza stan padaczkowy (10%), wypadek i obrażenia ciała związane z napadem (5%), samobójstwo (7-22%); w >10% przypadków zgon występuje nagle bez uchwytnej przyczyny (nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę; z ang. sudden unexpected death in epilepsy – SUDEP). Największe ryzyko zgonu jest u chorych z nieopanowanymi napadami.

Leczenie

Leczenie padaczki należy rozpocząć niezwłocznie, nigdy jednak przed ukończeniem badań diagnostycznych (leki przeciwpadaczkowe wpływają na obraz EEG, utrudniając identyfikację padaczki). Ze względu na długotrwałe leczenie decyzja o jego rozpoczęciu musi być akceptowana przez rodziców dziecka, a czasem przez dziecko. Kluczową kwestią jest właściwy wybór leku, który musi być dobrany do rodzaju padaczki, wieku dziecka i ogólnego stanu zdrowia. Do leków I wyboru należą kwas walproinowy oraz karbamazepina. Poza nielicznymi wyjątkami leczenie rozpoczyna się od jednego z nich: w padaczkach uogólnionych kwas walproinowy, a częściowych karbamazepina. Lekami II wyboru w leczeniu padaczek dziecięcych są lamotrygina, wigabatryna, okskarbazepina, topiramát oraz gabapentyna. Zamianę leku należy przeprowadzać poprzez stopniowe zwiększanie dawki drugiego leku aż do dawki skutecznej, a następnie stopniowe wycofanie pierwszego leku. Szybkość wymiany leków zależy od ich właściwości farmakokinetycznych, zwłaszcza okresu półtrwania. W sytuacjach, w których terapia nadal nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji,

należy podjąć próbę dalszej modyfikacji leczenia, stosując leki klasyczne, takie jak: fenobarbital czy fenytoina, ale również rozważając leki nowszej generacji – wigabatrynę, tiagabinę, oraz leki najnowsze, a więc pregabalinę, zonisamid, octan eslikarbazepiny, retigabinę czy lakozamid. Istnieją także inne metody leczenia padaczki, tj.:

- podawanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i kortykosteroidów: ACTH wskazane w leczeniu skurczów u niemowląt; czasami w przypadkach padaczki odpornej na leki stosuje się doustne kortykosteroidy lub dożylną immunoglobulinę;
- stosowanie diety ketogennej: zaobserwowano, że dieta bogata w tłuszcze, a uboga w białko i węglowodany, ogranicza lub zupełnie znosi napady drgawek u niektórych dzieci; zaleca się ją dzieciom z padaczką lekooporną, zwłaszcza w przypadkach uogólnionych objawowych napadów padaczkowych (napady astatyczne i miokloniczne oraz napady nieświadomości) niereagujących na leczenie;
- stymulacja nerwu błędnego: odbywa się za pomocą ustalonego cyklu pobudzeń elektrycznych nerwu, które mają działanie przeciwpadaczkowe, ograniczając napady drgawek o przynajmniej 50% u ponad połowy leczonych w ten sposób dzieci.

Ocena pod kątem chirurgicznego leczenia padaczki jest wskazana u wszystkich dzieci z napadami częściowymi niepoddającymi się leczeniu. Resekcja ogniska padaczkorodnego w mózgu jest najczęściej wykonywanym zabiegiem operacyjnym w leczeniu padaczki. Resekcja jest metodą właściwą, jeżeli napady pochodzą z możliwego do zidentyfikowania i ograniczonego obszaru kory oraz jeżeli wycięcie chirurgiczne obejmie całą lub dużą część tkanki padaczkorodnej i nie doprowadzi do ubytków neurologicznych. Leczenie operacyjne padaczki obejmuje resekcję przedniej części płata skroniowego, usunięcie zmiany padaczkorodnej, resekcję korowe bez określenia zmiany padaczkorodnej, przecięcie ciała modzelowatego, czy też usunięcie półkuli.

Źródło: Raport nr: OT.4311.24.2020 FruitiVits

3.2 Liczebność populacji

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2021 r. pozytywnie rozpatrzono zgody na refundację ŚSSPŻ Betaquik dla 6 osób (70 opakowań 15x225 ml) we wskazaniu deficyt transportera glukozy GLUT-1 i dla 1 osoby (28 opakowań 15x225 ml) we wskazaniu padaczka lekooporna.

Ponadto, w celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce z ocenianymi wskazaniami. Zgodnie z opinią prof. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultant Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, brak jest statystyk odnośnie liczby pacjentów z padaczką lekooporną i deficytem transportera glukozy GLUT-1. Prof. Sykut-Cegielska, na podstawie raportu „NFZ o zdrowiu: Padaczka. Warszawa, marzec 2020” szacuje, że w 2019 roku w Polsce było około 60,2-90,3 tys. osób z padaczką lekooporną. Populację pacjentów z rozpoznaniem deficytu transportera glukozy GLUT-1 prof. Sykut-Cegielska oszacowała na kilkadziesiąt osób.

Oszacowania ekspertów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Liczebność populacji z analizowanymi wskazaniami oraz liczebność populacji, w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu ich refundacją, na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej		
	Obecna liczba w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego
Padaczka lekooporna	<i>Brak statystyk odnośnie liczby pacjentów z padaczką lekooporną. Wg danych NFZ w ciągu 2019 r. co najmniej jedno świadczenie z rozpoznaniem głównym padaczki lub stanu padaczkowego o udzielono 301,1 tys. osobom. Zakłada się, że padaczka lekooporna dotyka ok. 20-30% pacjentów z padaczką.</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>

Wskazanie	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej		
	Obecna liczba w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego
Deficyt transportera glukozy GLUT-1 I	<i>Brak danych statystycznych w Polsce – prawdopodobnie kilkudziesięciu pacjentów. Na świecie zgłoszono kilkaset przypadków.</i>	<i>Brak danych – kilkakilkanaście przypadków w ciągu roku</i>	<i>Brak danych, terapia dietetyczna prowadzona jest indywidualnie dla każdego pacjenta, u około połowy pacjentów zastosowanie może mieć MCT.</i>

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Tabela 1. Informacje dotyczące ocenianej technologii

Nazwa produktu	Betaquik
Skład jakościowy i ilościowy	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego w postaci emulsji tłuszczowej, składający się z trójglicerydów średniołańcuchowych (MCT). Każde 100 gramów produktu Betaquik dostarcza 777 kJ, 189 kcal, 20 g tłuszczu MCT (20% emulsja tłuszczu MCT: kwas kaprylowy/oktanowy (C8) i kwas dekanowy/decylowy (C:10) w proporcji 55:45), 1 g tłuszczu LCT, 0,13 g soli, 52 mg sodu, 60 mg chlorku.
Postać farmaceutyczna	Emulsja tłuszczowa - 225 ml, butelka.
Wskazania	Do stosowania w postępowaniu dietetycznym u pacjentów wymagających zwiększonej podaży tłuszczów MCT; powyżej 3. roku życia. Betaquik może być stosowany jako: <ul style="list-style-type: none"> • integralna część średniołańcuchowej diety ketogenicznej (MCTKD), • wzbogacenie diety ketogenicznej (KD) opartej na długołańcuchowych kwasach tłuszczowych, np: klasyczna KD, zmodyfikowana dieta Atkinsa, dieta oparta o niskim indeksie glikemicznym (ang. Low Glycaemic Index Treatment, LGIT), zmodyfikowana KD, • Spożywany samodzielnie, w połączeniu z odpowiednią żywnością i napojami lub używany jako składnik receptur ketogenicznych.
Dawkowanie	Wprowadzenie i dostosowanie dawki produktu Betaquik należy ustalić indywidualnie dla pacjenta. Producent produktu Betaquik opublikował przykłady dot. jego stosowania, jednak zastrzegł, że nie zawsze muszą być one właściwe dla każdego pacjenta i wymagają profesjonalnej konsultacji medycznej. Zgodnie z zaleceniami producenta, w przypadku stosowania klasycznej lub zmodyfikowanej diety ketogenicznej: <ul style="list-style-type: none"> – Maksymalna zalecana dawka dobową dla dzieci wynosi 60 g MCT, tj. 20 g MCT na posiłek. Produkt Betaquik należy zawsze stosować z jedzeniem. – Zaleca się rozpocząć wprowadzanie produktu od 2,5 g MCT na posiłek i stopniowo zwiększać tę ilość do 20 g MCT. Aby ułatwić dokładne ważenie/pomiary, można zaokrąglić porcję w dół do 2g MCT (10 ml Betaquik) lub do 3g (15 ml Betaquik). Inne ilości, które można zastosować, to 4 g lub 5 g MCT (20 ml lub 25 ml Betaquiku). – Ww. zalecenia są przeznaczone dla dzieci, jednak zalecane maksymalne 60 g MCT dziennie może być również przydatne jako poziom odniesienia przy wyznaczaniu dawki dla młodzieży i dorosłych. <u>W praktyce 45-50 g MCT na dobę stanowi odpowiednią dawkę dla dzieci, młodzieży i osób dorosłych.</u> Jedna butelka Betaquik (225 ml) zawiera 45 g MCT. Większe ilości MCT, np. do 100g dziennie, są stosowane u dorosłych w ramach zmodyfikowanej KD. – Jeżeli do osiągnięcia efektu terapeutycznego konieczne jest zastosowanie dawki wyższej niż 60 g MCT/dobę (i/lub jeśli zapotrzebowanie na energię jest zbyt duże z powodu dodatkowych kalorii wynikających ze spożycia MCT), należy rozważyć zmianę diety na MCTKD.
Mechanizm działania	Nie wskazano.
Przygotowanie	Produkt gotowy do spożycia.
Podmiot odpowiedzialny	Vitaflor International Ltd

Źródło: ulotka Betaquik, Vitaflor: A practical guide for the use of betaquik as a source of medium chain triglyceride (MCT) in the ketogenic diet [dostęp: 13.05.2022]

Skróty: KD – dieta ketogeniczna, MCT – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. medium-chain triglycerides), LCT – długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. long-chain triglycerides)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

ŚSSPŻ Betaquik nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Zgodnie z danymi MZ w 2021 r., dla pacjentów we wskazaniu deficyt transportera glukozy GLUT-1 sprowadzone zostały również takie produkty jak: Carb Zero, Fruiti Vits, Keyo, Liquigen, MCT Oil, MCT Procal. We wskazaniu padaczka lekooporna sprowadzone zostały: Carb Zero, Fruiti Vits, Keyo, Liquigen, MCT Oil, MCT Procal, Apydan, Bedica, Bediol, Bedrocan, Bedrolite, Buccolam, Depamide, Dipromal, Epidiolex, Fycompa, Inovelon, Kaliumbromid, Mexiletine, Orfiril long, Ospolot, Petinimid, Petnidan Saft, Synacthen depot, Taloxa Zarantin, Zebinix, Zonegra.

Poniżej przedstawiono rekomendacje Prezesa Agencji i stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w ramach diety ketogenicznej w leczeniu padaczki lekoopornej i/lub deficytu transportera glukozy GLUT-1. W przypadku ŚSSPŻ, które oceniane były kilkukrotnie (Keyo, KetoCal), przedstawiono jedynie najnowsze stanowisko/rekomendację.

Tabela 2. Wcześniejsze oceny AOTMiT we wnioskowanych wskazaniach.

Nr i data wydania	ŚSSPŻ/wskazanie	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2021 z dnia 14 czerwca 2021 r.</p>		<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo, emulsja doustna, we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, podtrzymując poprzednie stanowisko.</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u></p> <p>Dieta ketogeniczna jest uznaną klinicznie i potwierdzoną naukowo metodą leczenia padaczki lekoopornej oraz zespołów neurometabolicznych, a śsspż 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, nadal nie będzie nadmierne.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 76/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r.</p>	<p>Keyo we wskazaniach (m.in.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • padaczka lekooporna • deficyt transportera glukozy GLUT-1 	<p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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.</p> <p>W Rekomendacji nr 24/2018 Prezes Agencji rekomendował wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo, we wskazaniach zbieżnych z aktualnie wnioskowanymi.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie diety ketogenicznej w padaczce lekoopornej, szczególnie w postaci uogólnionej, a także w zespole deficytu białka transportującego glukozę oraz deficycie dehydrogenazy pirogronianowej.</p> <p>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.</p> <p>Eksperti 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.</p> <p>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.</p> <p>W związku z powyższym, dostępność preparatu może wpłynąć na zwiększenie ilości opcji żywieniowych dla wskazanej populacji docelowej, w szczególności pacjentów pediatrycznych.</p> <p>Należy wspomnieć, iż nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej.</p> <p>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.</p> <p>Jednakże biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w szczególności istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb pacjentów, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.</p>

Nr i data wydania	ŚSSPŻ/wskazanie	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2021 z dnia 3 marca 2021 r.</p>		<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ketocal 3:1, proszek, puszka á 300 g, • Ketocal 4:1, proszek, puszka á 430 g, • Ketocal 4:1 LQ, płyn, kartonik á 200 ml, • Ketocal 4:1 LQ Multifibre, płyn, kartonik á 200 ml, • Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre, płyn, kartonik á 200 ml, <p>we wskazaniu: padaczka lekooporna, pod warunkiem ograniczenia refundacji do dzieci i młodzieży</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u></p> <p>Aktualne dowody naukowe i wytyczne kliniczne potwierdzają zasadność refundacji ocenianych technologii w ramach diety ketogennej w populacji dziecięcej. Natomiast w odniesieniu do populacji dorosłych wnioskowanie dotyczące skuteczności jest niepewne</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 23/2021 z dnia 3 marca 2021 r.</p>	<p>KetoCal we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • padaczka lekooporna 	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ketocal 3:1, proszek, puszka á 300 g, • Ketocal 4:1, proszek, puszka á 430 g, • Ketocal 4:1 LQ, płyn, kartonik á 200 ml/ Ketocal 4:1 LQ Multifibre, płyn, kartonik á 200 ml, • Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre, płyn, kartonik á 200 ml, <p>we wskazaniu: padaczka lekooporna.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre, we wskazaniu: padaczka lekooporna.</p> <p>Należy podkreślić, że śsspż Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ oraz Ketocal 4:1, Ketocal 3:1, Ketocal Vanilla 4:1 (dieta ketogenna) były przedmiotem oceny Agencji w ww. wskazaniu odpowiednio w 2017 oraz w 2014 roku. Zarówno w 2014, jak i w 2017 roku wydano pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości oraz pozytywne Rekomendacje Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego ww. śsspż we wskazaniu: padaczka lekooporna.</p> <p>Mając na uwadze powyższe obecna ocena ma na celu aktualizację danych w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej.</p> <p>W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie RCT (Karimzadeh 2019) oraz dwa badania prospektywne (Weijenberg 2018, Sampaio 2017) odnoszące się do populacji pediatrycznej. Zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi w populacji pediatrycznej wykazano skuteczność produktów KetoCal (stosowanych w ramach diety ketogenicznej) w redukcji liczby napadów padaczkowych o co najmniej 50% w porównaniu do klasycznej diety ketogenicznej, co pozostaje spójne z wynikami przedstawionymi w ramach uprzedniej oceny produktów Ketocal.</p> <p>Natomiast w odniesieniu do populacji dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną wnioskowanie dotyczące skuteczności na podstawie odnalezionego badania jest ograniczone i opiera się na wynikach jednego badania RCT (McDonald 2018). Zgodnie z wynikami badania nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą otrzymującą KetoCal ze zmodyfikowaną dietą Atkinsa (MAD) i grupą stosującą tylko MAD w zakresie oceny napadów (częstości napadów tygodniowo oraz redukcji napadów).</p> <p>Profil bezpieczeństwa ocenianych preparatów jest akceptowalny. W zakresie zdarzeń niepożądanych raportowano wyłącznie pojedyncze przypadki kamicy moczowej, osłabienia funkcji poznawczych, wzrost/zmianę napadów, biegunkę, ból brzucha/wzdęcia, ból głowy i nieregularną menstruację. W ramach najczęstszych powodów przerwania badania wymieniono nawrót napadów padaczkowych i/lub nietolerancję diety.</p> <p>Odnaleziono także przegląd systematyczny Martin - McGill 2020 (w którym uwzględniono m.in. ww. badanie McDonald 2018). Według autorów przeglądu odnalezione dowody jednoznacznie sugerują, że dieta ketogeniczna może wykazywać skuteczność wśród dzieci z padaczką lekooporną.</p> <p>Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne wskazują dietę ketogeniczną jako opcję terapeutyczną i/lub nieodłączny element postępowania w przypadku padaczki lekoopornej, szczególnie w populacji pediatrycznej.</p> <p>Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, koszt refundacji ocenianych produktów leczniczych we wnioskowanych wskazaniach w 2020 r. wynosił ok. 2,1 mln PLN.</p> <p>Mając na uwadze wyniki analizy klinicznej, odnalezione wytyczne kliniczne oraz dotychczasowe koszty refundacji preparatów za zasadne uznaje się finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu.</p>

Nr i data wydania	ŚSSPŻ/wskazanie	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2020 z dnia 5 października 2020 r.</p>		<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml, we wskazaniach: padaczka lekooporna w deficycie transportera GLUT-1</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jest to jedyne skuteczne leczenie w padaczce towarzyszącej tej rzadkiej chorobie. • Wszystkie wytyczne rekomendują dietę ketogenną w tym wskazaniu. • Małe obciążenie dla budżetu.
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 71/2020 z dnia 13 października 2020 r.</p>	<p>MCT Oil we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • padaczka lekooporna • deficyt transportera glukozy GLUT-1 	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) MCT Oil we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1.</p> <p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny (Martin-McGill 2020), do którego włączono m.in. dwa badania RCT (Lambrechts 2017, Neal 2008), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. medium chain triglycerides, MCT) w połączeniu z klasyczną dietą ketogeniczną (ang. ketogenic diet, KD) (MCT KD) w porównaniu z tzw. care as usual (CAU).</p> <p>Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest fakt, iż nie zidentyfikowano badań odnoszących się konkretnie do ocenianego śsspż tj. MCT Oil. W żadnym z ww. badań nie podano nazwy handlowej stosowanego produktu MCT. Ponadto nie odnaleziono badań pierwotnych ani wtórnych, w których stosowano śsspż zawierające średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe we wskazaniu GLUT-1.</p> <p>Niemniej, powyższe ograniczenie zważono faktem, iż oceniane wskazania dotyczą przede wszystkim małych dzieci, co w znacznym stopniu utrudnia przeprowadzenie badań klinicznych nad stosowaniem tego typu produktów oraz faktem, że wnioskowany produkt stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, w związku z czym jego dopuszczenie na rynek nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych.</p> <p>Ponadto, wzięto pod uwagę wyniki odnalezionych dowodów naukowych, które sugerują, że stosowanie produktów zawierających MCT, jako uzupełnienie diety ketogenicznej, pozytywnie wpływa na rozwój pacjentów oraz ograniczenie objawów bądź powikłań choroby. W badaniu Lambrechts 2017 po 4 miesiącach obserwacji u 10% (3/29) pacjentów z grupy MCT KD odnotowano brak napadów padaczkowych, a u 34% (10/29) odnotowano ich redukcję (o ≥50%). Natomiast w grupie kontrolnej (CAU) zarówno brak napadów, jak i ich redukcję odnotowano u 7% (2/28) pacjentów.</p> <p>W rekomendacji Międzynarodowej Grupy Roboczej Glut1DS wskazano, że dieta ketogeniczna jest leczeniem z wyboru w przypadku niedoboru transportera GLUT-1.</p> <p>Z kolei zgodnie z wytycznymi IKDSG 2018 dieta ketogeniczna powinna być zastosowana jak najwcześniej w takich schorzeniach jak: deficyt transportera glukozy GLUT-1, padaczka z napadami miokloniczno-atonicznymi, jako przykładowe źródło MCT wymieniono MCT Oil.</p> <p>Brytyjskie wytyczne BDA 2015, NICE 2012 i UHL 2017, wskazują, że dieta ketogeniczna jest leczeniem pierwszej linii w przypadku deficytu transportera glukozy GLUT-1, stosowana jest też przy padaczce lekoopornej. Źródłem kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha powinny być preparaty takie jak Liquigen lub MCT Oil, przy czym wytyczne UHL 2017 wskazują Liquigen jako bardziej uniwersalny w zastosowaniu w porównaniu do MCT Oil.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, uznaje się zasadne finansowanie w ramach importu docelowego śsspż MCT Oil we wnioskowanych wskazaniach.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2020 z dnia 23 marca 2020 r.</p>	<p>Liquigen we wskazaniach (m.in.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • padaczka lekooporna • deficyt transportera glukozy GLUT-1 	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Liquigen, emulsja, butelka à 250 ml, we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u></p> <p>Głównym ograniczeniem analizy jest niska jakość dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania Liquigenu oraz brak dowodów na jego skuteczność we wskazaniach deficyt dehydrogenazy pirogronianowej oraz naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego. Stosowanie diety ketogennej jest zalecanym postępowaniem leczniczym w rozpoznaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, a dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz opinie eksperckie uzasadniają wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierających MCT, w tym Liquigenu.</p>

Nr i data wydania	ŚSSPŻ/wskazanie	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 26/2020 z dnia 27 marca 2020 r.</p>		<p>Jedynie dostępne badanie obserwacyjne wskazuje na skuteczność MCT u pacjentów z rozpoznaniem naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego.</p> <p>Prezes Prezesa Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.</p> <p>W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 10 publikacji: dla deficytu dehydrogenazy pirogronianu opisano 1 badanie prospektywne (Sofou 2017), dla padaczki lekoopornej opisano 1 przegląd systematyczny (Martin-McGill 2018) oraz 2 badania obserwacyjne (Ruiz 2020, Sills 1986), dla deficytu transportera glukozy GLUT-1 opisano 1 abstrakt konferencyjny (Rogozicki 2009), dla deficytu VLCAD i LCHAD opisano 1 przegląd systematyczny (Fraser 2019) oraz 1 opis przypadku pacjenta (Hancock 2019), dla naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego opisano 2 przeglądy systematyczne (Desai 2009, Alshikho 2016).</p> <p>Głównym ograniczeniem odnalezionych badań była niska jakość dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania Liquigenu oraz brak dowodów na jego skuteczność we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej oraz naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego. Należy jednak zauważyć, iż oceniane wskazania stanowią przede wszystkim wskazania dotyczące małych dzieci, co w znacznym stopniu utrudnia przeprowadzenie badań klinicznych nad stosowaniem tego typu produktów. Co więcej wnioskowany produkt stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, w związku z czym jego dopuszczenie na rynek nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych.</p> <p>Niemniej odnalezione dowody sugerują, że stosowanie Liquigenu oraz innych produktów zawierających MCT, jako uzupełnienie diety ketogenicznej, pozytywnie wpływa na rozwój pacjentów oraz ograniczenie objawów bądź powikłań choroby.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi międzynarodowymi International Ketogenic Diet Study Group (IKDSG) 2018 dieta ketogeniczna powinna być zastosowana jak najwcześniej w takich schorzeniach jak: deficyt transportera glukozy GLUT-1, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka z napadami mioklonicznymi-atonicznymi. Stosowanie Liquigenu jako źródła MCT w padaczce lekoopornej zalecają brytyjskie wytyczne Clinical Paediatric Dietetics - British Dietetic Association (BDA) 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2012 i University Hospitals of Leicesters NHS Trust (UHL) 2017. Brytyjskie wytyczne BDA 2015 wskazują, że dieta ketogeniczna jest leczeniem pierwszej linii w przypadku deficytu transportera glukozy GLUT-1, stosowana jest też przy niedoborze dehydrogenazy pirogronianowej, ale jej skuteczność nie jest jasna.</p> <p>Suplementacja MCT jest standardowym postępowaniem przy zaburzeniach utleniania kwasów tłuszczowych (LCHAD, VLCAD) według polskich Zaleceń dietetycznych 2020, międzynarodowych wytycznych Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI) 2019 i brytyjskich BDA 2015. W wytycznych jako jedno ze źródeł MCT wymienia się Liquigen.</p> <p>Według brytyjskich wytycznych BDA 2015 suplementacja MCT może być też stosowana przy zaburzeniach wchłaniania tłuszczów (m.in. naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego).</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2020 z dnia 15 stycznia 2020 r.</p>	<p>KetoCal we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Deficyt transportera glukozy GLUT-1 	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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, <p>sprowadzanych z zagranicy w ramach importu docelowego, we wskazaniu: deficyt transportera glukozy GLUT-1.</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u></p> <p>Leczenie dietą ketogeniczną, w tym preparatami Ketocal, u których rozpoczęto leczenie w okresie bardzo wczesnym, mogą odnieść istotne korzyści kliniczne objawiające się zmniejszeniem częstości napadów drgawkowych oraz poprawą rozwoju fizycznego i intelektualnego. Postępowanie zalecane jest przez międzynarodowe i krajowe wytyczne praktyki klinicznej. Niewielka liczebność populacji docelowej nie powinna stanowić nadmiernego obciążenia finansowego dla płatnika publicznego.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr</p>		<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego</p> <ul style="list-style-type: none"> Ketocal 3:1, proszek, puszcza á 300 g,

Nr i data wydania	ŚSSPŻ/wskazanie	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
4/2020 z dnia 16 stycznia 2020 r.		<ul style="list-style-type: none"> • Ketocal 4:1, proszek, puszka á 430 g, • Ketocal 4:1 LQ, płyn, kartonik á 200 ml/ Ketocal 4:1 LQ Multifibre, płyn, kartonik á 200 ml, • Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre, płyn, kartonik á 200 ml, we wskazaniu: deficyt transportera glukozy GLUT-1. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Ketocal 3:1, Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ, Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre we wskazaniu: deficyt transportera glukozy GLUT-1.. Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne jednoznacznie wskazują, że dieta ketogenna powinna być rozważona na wczesnym etapie leczenia deficytu transportera glukozy GLUT-1 jako interwencja pierwszego wyboru. Zatem oceniane środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż), dzięki zawartości odpowiednich składników odżywczych wskazanych w diecie ketogennej, mogą stanowić uzupełnienie zbilansowanej diety lub jedyne źródło pożywienia w przypadku dzieci do 6 r.ż. (Ketocal 3:1) i dzieci w wieku 1-10 lat (Ketocal 4:1, Ketocal 4:1 LQ i Ketocal 4:1 LQ Multi Fibre). Eksperci kliniczni w swoich opiniach pozytywnie odnieśli się do finansowania śsspż, takich jak Ketocal we wnioskowanym wskazaniu. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że w ramach przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono badań możliwych do włączenia do przeglądu, które dostarczałyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych technologii medycznych, co nie pozwala na pełne wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii w omawianym wskazaniu.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2019 z dnia 4 lipca 2019 r.		<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego MCT procal, proszek, saszetka á 16 g, we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego MCT procal, proszek, saszetka á 16 g, we wskazaniu acyduria malonowa.</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u> Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania MCT procal. Odnalezione dowody dotyczące innej żywności specjalnego przeznaczenia medycznego stanowią dowody niskiej jakości. Nie odnaleziono dowodów dotyczących stosowania mieszanek wzbogaconych o MCT w populacji pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu i deficytem transportera glukozy GLUT-1. Dowody dotyczące stosowania mieszanek wzbogaconych o MCT w populacji z acydurią malonową zostały przeprowadzone w populacji niemowląt, natomiast MCT procal dopuszczony jest do stosowania w populacji dzieci od 3 r.ż. Jednakże zdaniem eksperta klinicznego u pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu i deficytem transportera glukozy GLUT-1 zastosowanie środków z MCT może być zasadne w przypadku mniej restrykcyjnych form tej diety.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 53/2019 z dnia 23 lipca 2019 r.	<p>MCT Procal we wskazaniu (m.in.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • deficyt transportera glukozy GLUT-1 	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal, proszek, saszetka á 16 g we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT procal, proszek, saszetka á 16 g we wskazaniu acyduria malonowa.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu MCT procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1. W jednośrodkowym, badaniu otwartym I fazy MacDonald 2018, przeprowadzonym w populacji dzieci z deficytami LCHAD, VLCAD oraz CACT wykazano podobną skuteczność produktu Monogen (o zbliżonym składzie do MCT procal - podwyższonej zawartości MCT i zredukowanej LCT) w wyżej wymienionych wskazaniach w porównaniu z produktem Lipistart. Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu deficytów LCHAD i VLCAD zalecają stosowanie diety z ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT), z jednoczesną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT). Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania ocenianego preparatu u pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu i deficytem transportera glukozy GLUT-1, niemniej jednak, zgodnie z opinią eksperta klinicznego zastosowanie środków z MCT może być zasadne w przypadku mniej restrykcyjnych form diety ketogenicznej. Ponadto odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące ww. wskazań zalecają stosowanie diety</p>

Nr i data wydania	ŚSSPŻ/wskazanie	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
		<p>ketogennej. W żadnej z rekomendacji nie odniesiono się do możliwości suplementacji MCT lub zmiany proporcji LCT/MCT.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu MCT procal we wskazaniu acyduria malonowa.</p> <p>Negatywna rekomendacja Prezesa Agencji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację ocenianego produktu we wskazaniu acyduria malonowa wynika z faktu, iż odnaleziono dowody dotyczące stosowania mieszanek wzbogaconych o MCT w populacji z acydurią malonową zostały przeprowadzone w populacji niemowląt, natomiast MCT procal dopuszczony jest do stosowania w populacji dzieci od 3 r.ż. Ponadto nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia żywieniowego we wskazaniu acyduria malonowa.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 r.</p>		<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Carb Zero, emulsja, butelka á 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.</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u></p> <p>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.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 34/2018 z dnia 23 kwietnia 2018 r.</p>	<p>Carb Zero we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • padaczka lekooporna u pacjentów powyżej 3 r.ż • deficyt transportera glukozy GLUT-1 	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Carb Zero, emulsja, butelka á 225 ml we wskazaniach: padaczka lekooporna u pacjentów powyżej 3 roku życia oraz deficyt transportera glukozy GLUT-1 u pacjentów powyżej 3 roku życia.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Carb Zero, emulsja, butelka á 225 ml we wskazaniach: padaczka lekooporna u dziecka poniżej 3 roku życia oraz deficyt transportera glukozy GLUT-1 u dziecka poniżej 3 roku życia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Carb Zero, emulsja, butelka á 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Nr i data wydania	ŚSSPŻ/wskazanie	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
		<p>powyższym oszacowanie wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej na wydatki płatnika nie jest możliwe.</p> <p>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.</p> <p>Odnaleziono także jedną australijską rekomendację z 2013 r., dotyczącą finansowania ocenianego śsspż, stosowanego w postępowaniu dietetycznym u pacjentów z zapotrzebowaniem na trójglicerydy długołańcuchowe (LCT).</p>

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z informacją przedstawioną na stronie Narodowego Centrum Edukacji Żywnościowej (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy)¹: *Dieta ketogenna jest to dieta bogatotłuszczowa i ubogowęglowodanowa, która naśladuje stan głodówki (powodując wytwarzanie z tłuszczów dużej ilości ciał ketonowych) dostarczając jednocześnie wystarczającej ilości energii. Stosunek tłuszczów do węglowodanów w tej diecie wynosi 3-4:1. Jej odmianą jest dieta oparta na średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych (MCT), które są lepiej przyswajane, gdyż wchłaniają się z jelita bezpośrednio do krwiobiegu.*

Odnaleziono w ramach niniejszego opracowania (i opisane w rozdziale 6.1) wytyczne zalecają stosowanie diety ketogennej w padaczce odpornej na leczenie i w deficycie transportera glukozy GLUT-1, jako alternatywną opcję leczenia, szczególnie w populacji dziecięcej (PTE 2018). Autorzy wytycznych IKDSG 2018 wskazali, że na rynku dostępne są gotowe produkty ketogeniczne, które wydają się bezpieczne w użyciu i mogą poprawić przestrzeganie oraz tolerancję diety. W wytycznych IKDSG z 2018 podkreślono, że rodzaj diety ketogennej powinien być dobrany indywidualnie, w zależności od sytuacji dziecka, a w przypadku dzieci poniżej 2 r.ż. pomocna może być dieta ketogeniczna oparta o gotowe formuły (ang. formula-based ketogenic diet).

Również Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej, dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, jako nefarmakologiczne metody stosowane w leczeniu padaczki lekoopornej i deficytu transportera glukozy GLUT-1 wskazała dietę ketogenną i jej modyfikacje (m.in. modyfikowana dieta ketogenna, modyfikowana dieta Atkinsa, dieta o niskim indeksie glikemicznym) z dodatkiem lub bez dodatku MCT (ŚSSPŻ zawierające MCT: MCT Procal, Liquigen, MCT Oil, Betaquik, Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre).

Technologie alternatywne dla ŚSSPŻ Betaquik stanowią zatem inne niż Betaquik ŚSSPŻ stosowane w diecie ketogennej, w tym w szczególności w diecie ketogennej opartej na średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych. Spośród ŚSSPŻ ocenianych dotychczas w Agencji są to: Keyo, KetoCal, MCT Oil, Liquigen, MCT Procal i Carb Zero. Należy jednak pamiętać, że składy i właściwości (np. smak, zapach, postać itp.) każdego z tych środków są nieco odmienne.

¹ <https://ncez.pzh.gov.pl/choroba-a-dieta/dieta-ketogenna/> (dostęp: 23.05.2022)

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja wystąpiła do ekspertów klinicznych z prośbą o przygotowanie opinii dotyczących stosowania wnioskowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego w analizowanym wskazaniu. Do dnia 24 maja 2022 r. otrzymano jedną opinię.

Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Tabela 3. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert		Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	padaczka lekooporna	<p>Leki przeciwpadaczkowe</p> <p>Dieta ketogenna i jej modyfikacje (m.in. modyfikowana dieta ketogenna, modyfikowana dieta Atkinsa, dieta o niskim indeksie glikemicznym) z dodatkiem lub bez dodatku MCT (FSMP zawierające MCT: MCT Procal, Liquigen, MCT Oil, Betaquik, Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre)</p> <p>Inne metody niefarmakologiczne: Stymulator nerwu błędnego, zabiegi neurochirurgiczne</p>
	deficyt transportera glukozy typu I	<p>Leczenie z wyboru - dieta ketogenna i jej modyfikacje (m.in. modyfikowana dieta ketogenna, modyfikowana dieta Atkinsa) z dodatkiem lub bez dodatku MCT (FSMP zawierające MCT: MCT Procal, Liquigen, MCT Oil, Betaquik, Ketocal 2,5:1 LQ MCT Multifibre)</p> <p>Leki przeciwpadaczkowe</p>
Dawkowanie		<p><i>Dawkowanie ustalone jest indywidualnie w zależności od formy postępowania dietetycznego. MCT, którego źródłem jest Betaquik, może stanowić różny odsetek wartości energetycznej diety – zazwyczaj od kilku do kilkunastu % w przypadku różnych odmian diety ketogennej lub do ok. 60% w przypadku diety MCT. Dawkowanie uzależnione jest od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta, zmienne w czasie. Nie można jednoznacznie określić uniwersalnej dawki dla wszystkich pacjentów.</i></p>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia		<p><i>Kluczowym elementem leczenia GLUT1-DS, a także padaczki lekoopornej (leczenie dietetyczne powinno być rozważone po próbie podania 2 leków przeciwpadaczkowych bez efektu) jest leczenie dietetyczne.</i></p> <p><i>Zalecana dietoterapia jest restrykcyjna, dlatego też przysparza wielu trudności zarówno pacjentom, jak i ich rodzinom. Dieta wymaga indywidualnego planowania posiłków o określonej wartości odżywczej. Wprowadzenie FSMP, mających zastosowanie w tego typu rodzaju medycznej terapii żywieniowej, takich jak Betaquik może znacznie ułatwić leczenie pacjentów i pozwolić na osiągnięcie większej skuteczności leczenia, poprzez przestrzeganie zaleceń dietetycznych. Niestety procedury związane z wnioskami na import docelowy są zbyt długie, co może powodować znaczne opóźnienia w rozpoczęciu leczenia dietetycznego.</i></p>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu		<p><i>Aktualnie złotym standardem leczenia GLUT1 DS jest dieta ketogenna. Dlatego też w każdym ośrodku, który zajmuje się leczeniem dietetycznym powyższej jednostki chorobowej 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.</i></p> <p><i>Finansowanie niezbędnych narzędzi do prowadzenia diety ketogennej u pacjentów z GLUT1DS, w tym m.in. urządzeń i pasków monitorujących ketozę, a także zwiększenie dostępu i refundacji do żywności o statusie FSMP mającej zastosowanie w medycznej terapii diety ketogennej.</i></p> <p><i>Skrócenie czasu procedury importu docelowego.</i></p>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii		<p><i>Terminy procedury wniosków na import docelowy są niezwykle długie, co może powodować znaczne opóźnienia w rozpoczęciu leczenia dietetycznego u pacjentów z GLUT1DS, które stanowi leczenie z wyboru.</i></p> <p><i>Zagrożenia przerwania ciągłości stosowania FSMP – oczekiwanie na opinie potwierdzające zasadność stosowania u pacjenta leczonego już daną terapią.</i></p>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii		<p><i>Nie identyfikuję takowych.</i></p>

Ekspert	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Preparat może być stosowany u pacjentów, którzy m.in. źle tolerują czystą postać oleju MCT. W przypadku diety ketogennej i jej modyfikacji, może być szczególnie korzystny w przypadku pacjentów, u których osiągnięcie ketozy jest trudne, a dodatkowo istnieją problemy z utrzymaniem restrykcji dietetycznych.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Pacjenci ze złą tolerancją MCT.</i>

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

W dniu 05.05.2022 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu dietetycznym padaczki lekoopornej oraz deficytu transportera glukozy GLUT-1.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- 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 (PTN, <https://ptneuro.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND, <https://ptnd.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE, <http://www.epilepsy.org.pl/>)
- strony zagranicznych towarzystw naukowych związanych z neurologią dziecięcą.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *epilepsy*, *glucose transporter protein syndrome*, *Betaquik*, *ketogenic diet*, *dieta ketogenicna*. Włączano najnowsze wytyczne kliniczne opublikowane od 2018 r.

Odnaleziono wytyczne 8 instytucji, w tym Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE) z 2018 r., wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2022 r., wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) z 2021 r., wytyczne międzynarodowej grupy badawczej Glut1DS z 2020 r., belgijskie zalecenia konsensusu ekspertów z 2020 r., brytyjskie wytyczne University Hospitals of Leicesters NHS Trust (UHL) z 2019 r. oraz międzynarodowe zalecenia International Ketogenic Diet Study Group (IKDSG) z 2018 r., a także zalecenia konsensusu ekspertów z Portugalii z 2018 r.

Odnalezione zalecenia odnoszą się do stosowania diety ketogenicnej w padaczce odpornej na leczenie, deficycie transportera glukozy GLUT-1. W żadnej z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się wprost do ŚSSPŻ Betaquik.

Odnalezione w ramach niniejszego opracowania wytyczne zalecają stosowanie diety ketogenicnej w padaczce odpornej na leczenie jako alternatywną opcję leczenia, szczególnie w populacji dziecięcej (PTE 2018). Według IKDSG 2018 dieta ketogeniczna jest uznanym, skutecznym nefarmakologicznym sposobem leczenia u dzieci i młodzieży, u których napady padaczkowe nie ustępują po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych (NICE 2022) oraz 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 wskazują dietę ketogeniczną jako alternatywną terapię superopornych stanów padaczkowych, ale wytyczne odnoszą się głównie do diety o wysokiej zawartości tłuszczu i niskiej zawartości węglowodanów (stosunek 4:1) oraz zmodyfikowanej diety Atkinsa.

Wytyczne SIGN 2021, UHL 2019, IKDSG 2018, międzynarodowej grupy badawczej Glut1DS oraz zalecenia belgijskiego konsensusu ekspertów z 2020 r. wskazują, że dieta ketogeniczna jest leczeniem z wyboru w przypadku zaburzenia metabolicznego: deficyt transportera glukozy GLUT-1. Wytyczne IKDSG 2018 oraz międzynarodowej grupy badawczej Glut1DS zalecają wprowadzenie diety ketogenicznej jak najwcześniej w przebiegu leczenia.

Należy zauważyć, że klasyczna dieta ketogeniczna jest określona jako stosunek gramów tłuszczu do gramów białka i węglowodanów łącznie. Określa się również tzw. proporcję ketogeniczną, czyli wagowy stosunek tłuszczu do łącznej ilości białek i węglowodanów (4:1, 3:1, 2:1). Według IKDSG 2018 oraz międzynarodowej grupy badawczej Glut1DS 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 ketogenicznej

tluszczu do łącznej ilości białek i węglowodanów w diecie. ŚSSPŻ Betaquik jest bogaty w tłuszcz MCT i nie zawiera białka ani węglowodanów.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>PTE 2018 (Polska) Konflikt interesów: zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w stanach padaczkowych (u dzieci i dorosłych) – poniżej opisano stany odporne na leczenie.</u></p> <p>Dieta ketogeniczna została wymieniona jako jedna z alternatywnych opcji leczenia padaczki. Ma ona zastosowanie szczególnie w populacji dziecięcej. Czasami jest rekomendowana również dla osób dorosłych 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>NICE 2022 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: zadeklarowano potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w padaczce i zespołach padaczkowych (u dzieci i dorosłych).</u></p> <p>Diety ketogeniczną należy rozważyć u dzieci i młodzieży:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>w padaczce lekoopornej</u>, jeżeli napady nie ustępują po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych lub leki te są odpowiednie; • <u>w zespole niedoboru transportera glukozy typu 1 (zespół niedoboru GLUT1)</u>; • padaczce związanej z niedoborem dehydrogenazy pirogronianowej; • zespole skurczów dziecięcych; • padaczce z napadami mioklonicznymi-atonicznymi (zespół Doose'a); • zespole Dravet; • zespołem Lennoxa-Gastauta. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>
<p>SIGN 2021 (Szkocja) Konflikt interesów: zadeklarowano potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące postępowania przy padaczce u dzieci i młodych ludzi.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U dzieci z padaczką oporną na leczenie należy zaproponować diety ketogeniczną jako opcjonalną formę terapii (silna rekomendacja). <p>Dieta ketogeniczna powinna być rozważona, gdy dziecko nie odpowiedziało na leczenie dwoma lekami przeciwpadaczkowymi. Dieta ketogeniczna powinna być stosowana przez co najmniej 3 miesiące u dzieci z padaczką lekooporną celem oceny skuteczności, z uwzględnieniem jej kontynuacji w oparciu o bilans korzyści i ryzyka przy każdej wizycie i po 2 latach ciągłego stosowania (silna rekomendacja)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta ketogeniczna jest zalecana u dzieci <u>z deficytem transportera glukozy 1</u> i powinna być wprowadzona jak najszybciej po diagnozie (silna rekomendacja). Powinna być kontynuowana w późniejszym wieku. (poziom rekomendacji: dobra praktyka). <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – <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;</i> – <i>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;</i> – <i>dobra praktyka – rekomendowana najlepsza praktyka oparta na klinicznym doświadczeniu autorów wytycznych.</i>
<p>Konsensus ekspertów Belgia 2020 (Belgia) Konflikt interesów: zadeklarowano potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Zalecenia dotyczą leczenia padaczki u dorosłych i dzieci.</u></p> <p>Wytyczne wskazują, że dieta ketogeniczna jest istotną opcją leczenia u dzieci oraz dorosłych z <u>padaczką oporną na leczenie</u>. Powinna być oferowana nie jako ostatnia opcja leczenia, ale wcześniej.</p> <p>W niektórych chorobach, takich jak <u>deficyt transportera glukozy GLUT-1</u> jest to leczenie pierwszego rzutu.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono. Wskazano jedynie, że rekomendacje opracowano na podstawie konsensusu autorów.</i></p>
<p>Konsensus ekspertów Glut1DS 2020 (międzynarodowe) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia międzynarodowej grupy badawczej Glut1DS.</u></p> <p>Dieta o niskim indeksie glikemicznym nie jest zalecana w postępowaniu z Glut1DS (12/13, 92%*).</p> <p>Terapia diety ketogeniczną (KD) jest leczeniem z wyboru w przypadku <u>niedoboru transportera GLUT-1</u> (Glut1DS). Interwencję żywieniową należy rozpocząć jak najwcześniej (13/13, 100%*). Wszyscy eksperci zalecają kontynuowanie KD tak długo, jak toleruje to pacjent.</p> <p>Wczesne leczenie KD koreluje z lepszym poziomem intelektualnym i umiejętnościami społecznymi.</p> <p>U dzieci w wieku poniżej dwóch lat leczeniem z wyboru jest dieta ketogeniczna w proporcji tłuszczu do węglowodanów i białka 3:1. Przeważająca część ośrodków w praktyce kontynuuje klasyczną KD w celu</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>uzyskania wysokiego stopnia ketozy, aby pokryć zapotrzebowanie energetyczne rozwijającego się mózgu. Większość ośrodków uznaje również, że zmodyfikowana dieta Atkinsa stanowi dobrą alternatywę dla klasycznej KD dla młodzieży, dorosłych i pacjentów nie przestrzegających zaleceń (12/13, 92%*).</p> <p>Suplementy są niezbędne w KD, za wyjątkiem stosowania suplementów karnityny. Aktualne dane dotyczące leków przeciwdrgawkowych w Glut1DS są kontrowersyjne i niewystarczające. Obecnie nie ma podstaw do zalecania jakiegokolwiek leku przeciwdrgawkowego w leczeniu Glut1DS i istnieją przeciwskazania dotyczące potencjalnych szkodliwych interakcji z KD.</p> <p>Pacjenci powinni być regularnie monitorowani pod kątem wystąpienia długotrwałych skutków ubocznych KD, takich jak kamienie nerkowe, opóźnienie wzrostu i choroby układu krążenia.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>* – określona na podstawie zgodności ocen grona ekspertów recenzujących wzajemnie swoje stanowiska – 13 (100%), nie podano kategorii siły rekomendacji w zależności od wartości procentowej zgodności.</p>
<p>UHL 2019 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące diety ketogenicznej w epilepsji dziecięcej.</u></p> <p>Dieta ketogeniczna jest wskazana do stosowania u dzieci nieodpowiadających na leczenie przynajmniej dwoma lekami przeciwpadaczkowymi, m.in. przy niektórych zespołach padaczkowych (w tym super-opornych stanów padaczkowych) oraz u dzieci z chorobami metabolicznymi: <u>niedoborze transportera GLUT-1</u> i deficycie dehydrogenazy pirogronianu.</p> <p>Działania niepożądane obejmują podwyższony poziom lipidów w surowicy, nadmierną ketozę i kwasicę, kamienie nerkowe, upośledzenie / opóźnienie wzrostu, problemy kostne.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p>IKDSG 2018 (międzynarodowe) Konflikt interesów: zadeklarowano potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą optymalnej terapii dietetycznej u dzieci z padaczką.</u></p> <p>Ketogenne terapie dietetyczne są uznanymi, skutecznymi nefarmakologicznymi sposobami leczenia w nieuleczalnej padaczce dziecięcej.</p> <p>W zaleceniach wymieniono zespoły i stany padaczkowe, w przypadku których dieta ketogeniczna wiąże się z korzyściami w postaci redukcji napadów, są to: zespół Angelmana, <u>padaczki w chorobach mitochondrialnych</u>, <u>zespół Dravet</u>, <u>padaczka z napadami mioklonicznno-atonicznymi (zespół Doose'a)</u>, <u>deficyt transportera glukozy GLUT-1</u>, <u>zespół padaczkowy zależny od infekcji przebiegającej z gorączką</u>, <u>napady zięciowe (zespół Westa)</u>, <u>zespół Ohtahary</u>, <u>deficyt dehydrogenazy pirogronianu</u>, <u>super-oporne stany padaczkowe</u>, <u>zespół stwardnienia guzowatego</u>. 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 (<u>deficyt transportera glukozy GLUT-1</u>, <u>deficyt dehydrogenazy pirogronianu</u>).</p> <p>Istnieją specyficzne zalecenia zależne od wieku, dotyczące stosowania diet ketogenicznych w Glut1DS. U niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym, zaleca się stosowanie klasycznej diety ketogenicznej. Jeśli jest skuteczna i tolerowana, powinna być utrzymywana tak długo, jak to możliwe.</p> <p>Większość ekspertów uważa (96%), że dieta ketogeniczna powinna być stosowana w pierwszej linii leczenia w Glut1DS przed triheptanoim, nawet u pacjenta bez napadów (np. z zaburzeniami ruchu).</p> <p>Wytyczne wskazują, że klasyczna dieta ketogeniczna jest określona jako stosunek gramów tłuszczu do gramów białka i węglowodanów łącznie. Najbardziej powszechny stosunek to 4 g tłuszczu na 1 g białka plus węglowodany (opisane jako „4:1”); 90% kalorii pochodzi z tłuszczu. Dieta o proporcji tłuszczu do białka 3:1 lub niższym może być stosowana alternatywnie w celu zwiększenia spożycia białka lub węglowodanów; jest też bardziej odpowiednia jako dieta wprowadzająca u niemowląt.</p> <p><u>Rodzaj diety ketogennej powinien być dobrany indywidualnie, w zależności od sytuacji dziecka. Dzieci poniżej 2 r.ż. powinny rozpocząć klasyczną dietę ketogeniczną (dowody naukowe III klasy), przy czym pomocna w tej grupie pacjentów może być dieta ketogeniczna oparta o gotowe formuły (ang. formula-based ketogenic diet).</u></p> <p>Istnieją dowody przemawiające za stosowaniem diety opartej na trójglicerydach średniołańcuchowych – MCT (dowody naukowe III klasy), zmodyfikowanej diety Atkinsa (dowody naukowe III klasy) i diety opartej na niskim indeksie glikemicznym – LGIT.</p> <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 (dowody naukowe III klasy).</p> <p>Podobnie jak wszystkie terapie medyczne, dieta ketogeniczna powoduje potencjalne działania niepożądane, jednak ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych jest niskie. W przypadku większości działań niepożądanych nie występuje konieczność przerwania diety. Najczęściej raportowane są dolegliwości żołądkowo-jelitowe.</p> <p>Dieta ketogeniczna u dzieci powinna być stosowana minimum przez 3 miesiące, a gdy skutkuje prawie całkowitą kontrolą napadów padaczkowych (powyżej 90%) i niewielką liczbą działań niepożądanych, może</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>być kontynuowana przez kilka lat. W Glut1DS zaleca się aby była utrzymana do okresu dojrzewania, ale może być przydatna także długoterminowo w dorosłym wieku.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: wytyczne powstały w drodze konsensusu międzynarodowych ekspertów. Nie podano definicji poziomu dowodów naukowych.</i></p>
<p>Konsensus ekspertów Portugalia 2018 (Portugalia) Konflikt interesów: zadeklarowano brak konfliktu</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia super-opornych stanów padaczkowych.</p> <p>Dieta ketogeniczna została wymieniona jako alternatywna terapia super-opornych stanów padaczkowych (oparte na opisach przypadków), wytyczne odnoszą się głównie do diety o wysokiej zawartości tłuszczu i niskiej zawartości węglowodanów (stosunek 4:1) oraz zmodyfikowanej diety Atkinsa. Najczęstszym powikłaniem jest hipoglikemia, stąd wymagane jest częste monitorowanie glikemii.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie określono.</i></p>

Skróty: Glut1DS – zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (ang. Glut1 deficiency syndrome); IKDSG – International Ketogenic Diet Study Group; LGIT – dieta niskoglikemiczna (ang. Low Glycemic Index Treatment); MCT – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. medium-chain triglycerides); NICE – National Institute for Health and Care Excellence; KD – dieta ketogeniczna; PTE – Polskie Towarzystwo Epileptologii; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; UHL – University Hospitals of Leicester

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych ŚSSPŻ Betaquik we wskazaniach deficytu transportera glukozy GLUT-1 i padaczka lekooporna przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <https://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.05.2022 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Betaquik. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację finansową PBAC 2013/2017.

Szczegóły odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Rekomendacje refundacyjne dla ŚSSPŻ Betaquik

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p style="text-align: center;">PBAC 2013/2017 (Australia)</p>	<p>PBAC wydało w listopadzie 2013 r. pozytywną rekomendację dla produktu Betaquik do stosowania u pacjentów wymagający diety zawierającej średniołańcuchowe triglicerydy (MCT), m.in. takiej jak leczenie ketogeniczne lekoopornej padaczki dziecięcej oraz deficytu transportera glukozy GLUT-1.</p> <p>Na posiedzeniach w marcu 2017 r. PBAC omówiono niewielką zmianę w zawartość elektrolitów w produkcie Betaquik (15 x 225 ml kartonik oraz 18 x 250 ml karton lub butelka) wraz ze zmianą opakowania produktu z kartonu na butelkę. Rozważono również zwiększenie maksymalnej ilości możliwej do przepisania z 2 do 3, jednak PBAC nie rekomendowało tej zmiany uzasadniając to faktem, że zwiększyłoby to całkowitą objętość przepisanej z 9 l do 10,125 l produktu, co nie znajduje uzasadnienia klinicznego oraz potencjalnie wiązałoby się z wyższymi kosztami dla PBS. Uzgodniono, że aktualna maksymalna ilość dwóch kartoników z możliwością pięciokrotnego powtórzeń jest właściwa.</p>

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 6.05.2022 r. oraz 11.05.2022 r. w bazie Medline (via Pubmed).

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i typów badań. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z padaczką lekooporną. Pacjenci z deficytem transportera glukozy GLUT-1.	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	ŚSSPŻ Betaquik (20% emulsja tłuszczu MCT: kwas kaprylowy/oktanowy (C8) i kwas dekanowy/decylowy (C10) w proporcji 55:45) Jeżeli nie odnaleziono badań, w których stosowana była oceniana interwencja zdecydowano o włączeniu badań, w których interwencją stanowiły preparaty MCT o podobnym składzie do ŚSSPŻ Betaquik	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparatory	Nie ograniczono.	Nie ograniczono.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki, inne punkty końcowe.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT zdecydowano o możliwości włączenia badań klinicznych kontrolowanych, nierandomizowanych, obserwacyjnych.	Publikacje pogładowe, przeglądy niesystematyczne oraz analizy post-hoc.
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	Abstrakty oraz postery konferencyjne.

Skróty: ŚSSPŻ – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, MCT – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. medium-chain triglycerides)

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono i włączono do niniejszej analizy, następujące badania spełniające kryteria kwalifikacji:

- badanie RCT Borges 2019, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo terapii dodanej MCT (produkt zawierający kwas oktanowy i dekanowy w proporcji 55:45) z triheptanoiną u pacjentów dorosłych z padaczką lekooporną. W ramach niniejszej analizy opisano jedynie ramie MCT;
- badanie jednoramienne, otwarte, prospektywne Schoeler 2021, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu K.Vita bogatego w MCT, u pacjentów z padaczką lekooporną. Do badania włączono m.in. 4 pacjentów z deficytem transportera glukozy GLUT-1 (n=3 dorosłych i n=1 (4%) dziecko).
- badanie obserwacyjne Lambrechts 2015, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa diety ketogenicznej, w tym również diety bogatej w MCT, u pacjentów z padaczką lekooporną.

Głównym ograniczeniem włączonych do przeglądu badań jest fakt, iż jedynie w badaniu Borges 2019 wskazano, że pacjenci przyjmowali produkt MCT zawierający kwas oktanowy i kwas dekanowy w proporcji takiej samej jak w analizowanym ŚSSPŻ Betaquik. W badaniu Schoeler 2021 pacjenci stosowali produkt K.Vita bogaty w kwas oktanowy oraz dekanowy jednak w proporcji innej (20:80) od tej w produkcie Betaquik. Natomiast w badaniu Lambrechts 2015 nie podano składu oraz rodzaju produktu stosowanego przez pacjentów w ramach diety MCT. Ponadto jedynie, że 80% pacjentów w badaniu Lambrechts 2015 stosowało dietę MCT. U pozostałych pacjentów stosowano klasyczną lub mieszaną KD.

Ponadto jedynie w badaniu Schoeler 2021 wskazano, iż włączono do niego pacjentów z deficytem transportera glukozy GLUT-1.

7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Borges 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Uniquest Pty. Ltd; Parents Against Childhood Epilepsy; Epilepsy Foundation</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Jednośrodkowe (The Royal Melbourne Hospital), randomizowane badanie, podwójnie zaślepione</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Preparaty w postaci oleju firmy Stepan Lipid Nutrition:</p> <ul style="list-style-type: none"> MCT (kwas oktanowy i kwas dekanowy w proporcji 55:45); Triheptanoina (>98,9%)#. <p>Dawkę zwiększano w okresie 3 tygodni do 35% spożycia energii lub max. 100 ml lub do max. tolerowanej dawki w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych.</p> <p>Mediana maksymalnej tolerowanej dawki MCT wyniosła 59 ml/dobę (zakres: 30-88, 0,83 ml/kg masy ciała).</p> <p><u>Czas stosowania:</u></p> <p>Faza dostosowania (3 tyg.) oraz 12 tyg. faza podtrzymująca.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat; pacjenci z padaczką, u których wystąpiły ≥ 2 napady określonego typu* w ciągu 28 dni na przestrzeni 2 miesięcy przed włączeniem do badania, pomimo leczenia co najmniej jednym lekiem przeciwpadaczkowym w klinicznie odpowiednich dawkach. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> choroby dietetyczne i psychiczne; nadużywanie substancji; stosowanie aktualnie diety ketogenicznej; napady niepadaczkowe; zmiana leków przeciwpadaczkowych miesiąc przed włączeniem do badania; ciąża i karmienie piersią. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>N=33 pacjentów, w tym: n=17 grupa MCT n=16 grupa triheptanoina</p> <p><u>Wiek pacjentów:</u></p> <p>MCT: średnia 38,7 lat (SD: 13,5).</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena bezpieczeństwa: AEs, SAEs prawdopodobnie związane z leczeniem; przestrzeganie zaleceń, mierzone jako procent przyjętej przez pacjenta dawki w odniesieniu do przepisanej w 12-tyg. fazie podtrzymującej. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość napadów oceniona w ciągu 12-tyg. okresu leczenia pełną dawką w porównaniu z okresem początkowym; odsetek odpowiedzi, zdefiniowany jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła $\geq 50\%$ poprawa częstości napadów w 12-tyg. okresie leczenia pełną dawką w porównaniu z okresem początkowym.
<p>Schoeler 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Vitafo (International) Ltd.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Badanie prospektywne, otwarte, jednoramienne.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> produkt K.Vita opakowanie 120 ml (zagęszczony płyn, bogaty w MCT: kwas oktanowy (C8) i kwas dekanowy (C10 w proporcji 20:80). <p><u>Dawka:</u></p> <p>Dzieci: max. 17,5% dziennego zapotrzebowania na energię na początku terapii, docelowo 35% lub dwa opakowanie produktu dziennie.</p> <p>Dorośli: max. jedno opakowanie produktu dziennie na początku</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci i dorośli (wiek ≥ 3 lat); padaczka lekooporna, zdarzenia napadowe lekooporne w przebiegu m.in. deficytu transportera glukozy GLUT-1. Jak również dzieci z rozpoznaniem klinicznie lub genetycznie zespołem Dravet lub inną padaczką lekooporną o początku w dzieciństwie; brak chorób, w których stosowanie MCT jest przeciwwskazane; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek < 3 lat; 	<p><u>Wybrane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena bezpieczeństwa: AEs, liczba pacjentów, którzy wycofali się z badania; przestrzeganie zaleceń; całkowite ilości spożytego produktu K.Vita; częstość napadów padaczkowych/ zdarzeń napadowych po 12 tyg. terapii.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>terapii, docelowo dwa opakowania dziennie.</p> <p>Dzienną ilość produktu podzielono na 3/4 równe porcje, przyjmowane w regularnych odstępach, jako część posiłku, przekąska lub dodatek do żywienia doljelitowego.</p> <p>Po 12 tyg. terapii przepisana dawkę ŚSSPŻ K.Vita stosowało 74% (28/38) pacjentów (mediana dawki wyniosła 120 ml (IQR: 90; 180), 19% dziennego zapotrzebowania na energię u dzieci i 240 ml (IQR: 240; 240) u dorosłych).</p> <p><u>Czas stosowania:</u> 12 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - brak napadów padaczkowych lub zdarzeń napadowych przez >4 tyg. w momencie rekrutacji do badania; - pacjenci aktualnie w trakcie stosowania diety ketogenicznej; - kobiety w ciąży. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=61 pacjentów, w tym n=26 (44%) dorosłych i n=35 (56%) dzieci.</p> <p><u>Wiek pacjentów:</u> średnia 21,1 lat, mediana 15,7 lat (min. 2,8; max. 68).</p> <p>Wśród dzieci n=3 (9%) włączonych pacjentów z <u>deficytem transportera glukozy GLUT-1</u>. Natomiast wśród dorosłych n=1 (4%) pacjent.</p>	
<p>Lambrechts 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nutricia</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Prospektywne, obserwacyjne badanie jednośrodkowe (Kempenhaeghe, Heeze, Holandia).</p> <p><u>Interwencja:</u> Dieta ketogeniczna (KD) z wykorzystaniem preparatu MCT. Na wniosek pacjenta lub w przypadku niedostępności preparatu MCT w ramach ubezpieczenia pacjenta stosowano klasyczną dietę ketogeniczną.</p> <p><u>Czas stosowania:</u> Średnio 10,25 miesiąca (zakres: 0,5-24) w 2 letnim okresie obserwacji**.</p> <p>Faza dostosowania: 4-5 dni w przypadku klasycznej KD i 2-3 tyg. w przypadku MCT, rozpoczynając od dawki 10 g.</p> <p>W celu uniknięcia niedoborów stosowano suplementację witamin i minerałów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 1-18 lat; - pacjenci z padaczką lekooporną (zdefiniowaną jako brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na ≥3 leki przeciwpadaczkowe) nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeciwwskazania medyczne (zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych, zaburzenia metaboliczne powodujące hipoglikemię lub kwasicę metaboliczną, hiperlipidemia, hipercholesterolemia, zaburzenia sercowo-naczyniowe, zespół długiego QT, nowotwory złośliwe, postępujące uszkodzenia mózgu, choroby zwyrodnieniowe, niedożywienie) - leczenie topiramatem, acetazolamidem lub zonisamidem stanowiło kryterium wyłączenia tylko wtedy, gdy było połączone z dodatnim wywiadem rodzinnym dotyczący kamieni nerkowych lub kwasicy metabolicznej; - podejrzenie braku <i>compliance</i> z powodu poważnych zaburzeń zachowania lub niedoboru motywacji. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=48 pacjentów</p> <p><u>Wiek pacjentów (średnia):</u> 7,8 lat (zakres: 1,2-16,3)</p>	<p><u>Wybrane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych - Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych >50% - Brak występowania napadów padaczkowych - Zmniejszenie częstości występowania napadów w klasterach*

*napady ogniskowe: nieświadomości, ogniskowe lub obustronne napady toniczne, ogniskowe napady ruchowe, uogólnione napady toniczne, toniczne i atoniczne.

**W badaniu podano informację, że w momencie publikacji wyników 4 pacjentów kontynuowało KD po 5-8 latach.

#W niniejszym przeglądzie wyniki badania Borges 2019 przedstawiono jedynie dla ramienia, w którym pacjenci dorośli z padaczką oporną na leczenie stosowali MCT przez 12 tyg.

Skróty: IQR - rozstęp ćwiartkowy, *ang. interquartile range*; MCT – trójglicerydy średniołańcuchowe, *ang. medium chain triglycerides*;

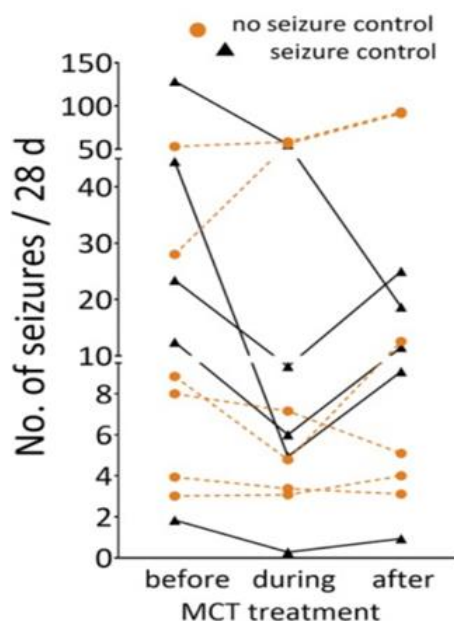
7.2.2. Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa

7.2.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Redukcja częstości występowania napadów padaczkowych

W badaniu Borges 2019 w grupie stosującej MCT średnia liczba napadów oceniona w ciągu 28 dni na przestrzeni 2 miesięcy przed włączeniem do badania wyniosła 12,4 (IQR: 3,92; 44,4).

Po 12 tyg. terapii wykazano >50% redukcję liczby napadów u 45% (5/11) pacjentów stosujących MCT w średniej dawce 0,73 ml/kg m.c. Mediana redukcji liczby napadów po 12 tyg. w porównaniu do wartości początkowych wyniosła 54% (IQR: 40,102). U jednego pacjenta otrzymującego MCT ze stwierdzoną padaczką po wirusowym zapaleniu mózgu odnotowano podwojenia liczby napadów. Spośród 6/11 (55%) pacjentów, u których stwierdzono >40% zmniejszeniem liczby napadów podczas leczenia MCT, u 5 nastąpił zwiększenie liczby napadów po zakończeniu leczenia.



Ryc. 1 Wyniki badania Borges 2019 – częstość napadów (liczba napadów/28 dni) podczas fazy początkowej pełną dawką i po zakończeniu leczenia u pacjentów stosujących MCT. Czarnymi trójkątami zaznaczono częstość napadów padaczkowych u pacjentów, u których wykazano skuteczność leczenia, określoną jako >50% zmniejszenie częstości napadów podczas leczenia.

W badaniu Schoeler 2021 u 38% (6/16) dzieci oraz 50% (8/16) dorosłych osiągnięto $\geq 50\%$ redukcję napadów padaczkowych lub zdarzeń napadowych. Średni odsetek napadów padaczkowych/zdarzeń napadowych u dzieci i dorosłych wyniósł 14,31 na początku badania, 9,12 w 5 tyg. terapii oraz 7,22 w 12-tyg. Ogółem po 12-tyg. terapii w porównaniu do wartości początkowych odnotowano średnio 50% (95% CI: 39-61%) zmniejszenie liczby napadów padaczkowych/zdarzeń napadowych.

W badaniu Lambrechts 2015 stwierdzono statystycznie istotny spadek średniej częstości występowania napadów padaczkowych we wszystkich punktach czasowych ($p < 0,05$), z wyjątkiem wizyty 12-miesięcznej ($p = 0,056$).

Za istotną klinicznie odpowiedź uznano zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych o >50% w stosunku do wartości wyjściowych. Najwyższy wskaźnik odpowiedzi zaobserwowano po 6 miesiącach leczenia, tj. istotne klinicznie zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych odnotowano u 12,5% pacjentów, a zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych ogółem u 23% pacjentów. Po 24 miesiącach leczenia zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych ogółem odnotowano u 17% pacjentów.

We wszystkich punktach czasowych odnotowano zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych występujących w klasterach (≥ 5 drgawek w krótkim czasie).

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności – częstotliwość występowania napadów padaczkowych – Lambrechts 2015

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]				
	3	6	12	18	24
	n/N (%)				
Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych	8/48 (16,7)	11/48 (22,9)	8/48 (16,7)	10/48 (20,8)	8/48 (16,7)
Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych >50%	5 (10,4)	6 (12,5)	2 (4,2)	2 (4,2)	1 (2,1)
Brak występowania napadów padaczkowych	0/48 (0)	0/48 (0)	2/48 (4,2)	1/48 (2,1)	2/48 (4,2)
Zmniejszenie częstości występowania napadów w klastrach*	9/14 (64,3)	6/9 (66,7)	6/7 (85,7)	3/6 (50,0)	3/4 (75,0)

*klastr zdefiniowano jako wystąpienie ≥ 5 napadów drgawkowych w krótkim czasie

Nasilenie drgawek

W badaniu Lambrechts 2015 zmiana o >2 punkty była uznana za zmianę istotną klinicznie. We wszystkich punktach czasowych odnotowano znaczące zmniejszenie nasilenia drgawek oceniane na skali NHS3. U większości pacjentów zmniejszenie nasilenia dotyczyło najcięższego typu drgawek.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności – nasilenie drgawek wg skali NHS3* – Lambrechts 2015

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]				
	3	6	12	18	24
	n/N (%)				
Poprawa wyniku względem baseline – wszystkie typy drgawek	16/20 (80)	9/16 (56)	6/10 (60)	8/9 (89)	7/7 (100)
Poprawa wyniku względem baseline – najcięższy typ drgawek	13/20 (65)	8/16 (50)	5/10 (50)	7/9 (78)	6/7 (86)

*National Hospital Seizure Severity Scale – skala służąca do pomiaru nasilenia drgawek. Dla każdego pacjenta określono najcięższy typ drgawek. Dodatkowo mierzono stopień nasilenia dla drgawek ogółem

Inne punkty końcowe

W badaniu Borges 2019 po 12 tyg. terapii wykazano wzrost masy ciała pacjentów stosujących MCT o 2,25 kg (zakres: 0,38; 3,55).

7.2.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki badania Borges 2019

W grupie stosującej MCT 64,7% (11/17) pacjentów ukończyło badanie, a przepisana dawkę po 12 tyg. terapii stosowało 99,4% (IQR; 96; 100) pacjentów.

U 64,7% (11/17) pacjentów odnotowano wystąpienie 37 AEs po 12 tyg. terapii MCT. Najczęściej występującymi AEs uznanymi przez autorów badania za związane z leczeniem były: biegunka (5 pacjentów) oraz skurcze żołądka lub ból brzucha (4 pacjentów). Natomiast AEs uznanymi przez autorów badania za niezwiązane z leczeniem MCT były: zapalenie żołądka, półpasiec, zakażenie zatok, stwardnienie łydek, zakażenie pęcherza moczowego, upadek z urazem głowy i zwiększoną aktywnością napadów. U jednego pacjenta stwierdzono SAEs dot. zwiększenia napadów padaczkowych, które wymagały hospitalizacji.

Szczegóły dot. AEs uznanych przez autorów badania za związane z leczeniem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Wyniki badania Borges 2019 – bezpieczeństwo: AEs uznane przez autorów badania za związane z leczeniem

AEs	MCT n/N (%)
Biegunka	5/17 (29)

AEs	MCT n/N (%)
Skurcze żołądka, ból brzucha	4/17 (24)
Zaparcia	2/17 (12)
Ból głowy	2/17 (12)
Nudności	1/17 (6)
Zaburzenia snu	1/17 (6)
Letarg	1/17 (6)
Przegrzane/bladość skóry/zmęczenie	1/17 (6)

Wyniki badania Schoeler 2021

Badanie ukończyło n=23 (66%) dzieci oraz n=18 (69%) dorosłych. Spośród osób, którzy ukończyli badanie 91% (21/23) dzieci i 56% (10/18) dorosłych zdecydowało się na kontynuowanie stosowania produktu K.Vita.

Najczęściej występujące (>20 zgłoszonych przypadków) AEs dotyczyły przewodu pokarmowego i były to wzdęcia brzucha oraz zaparcia. Do innych zgłaszanych AEs (występujących u 2 lub 3 pacjentów) należały wahania nastroju, ból gardła, zmniejszony apetyt oraz zmęczenie. Miały one charakter łagodny lub umiarkowany, jedynie u jednego pacjenta odnotowano wystąpienie bólu głowy o ciężkim nasileniu.

Najczęstszymi przyczynami wycofania się z badania były AEs. Innymi przyczynami była zmiana zachowania, zmniejszony apetyt, zaostrzenie napadów, ból gardła, brak skuteczności klinicznej oraz inne nieznanne powody, w tym utrata z obserwacji.

Wyniki badania Lambrechts 2015

W badaniu Lambrechts 2015 najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w momencie rozpoczęcia leczenia były zaparcia (19% pacjentów), wymioty (8%) i biegunka i zmęczenie (6%).

O 6 tygodnia do 6 miesiąca leczenia u pacjentów występowały bóle brzucha (8-16% pacjentów w zależności od okresu obserwacji), wymioty (13-18%), biegunka (7-21%), zaparcia (4-21%) i zmęczenie (4-16%). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym, występującym we wszystkich okresach obserwacji, było zwiększone pobudzenie (od 31 do 42% pacjentów).

Tabela 11. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (AEs) – Lambrechts 2015

AEs	Okres obserwacji						
	Baseline	6 tyg.	3 mies.	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.
	N=48	N=44	N=38	N=28	N=16	N=14	N=11
n (%)							
Ból brzucha	0 (0)	7 (16)	3 (8)	4 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Wymioty	4 (8)	8 (18)	5 (13)	4 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
Biegunka	3 (6)	9 (21)	4 (11)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zaparcie	9 (19)	9 (21)	5 (13)	1 (4)	1 (6)	1 (7)	1 (9)
Zmęczenie	3 (6)	7 (16)	3 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zwiększone pobudzenie	0 (0)	17 (39)	16 (42)	10 (36)	5 (31)	5 (36)	4 (36)

7.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie charakterystyki produktu Betaquik

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności odnośnie stosowania analizowanego ŚSSPŻ:

- produkt może być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza;
- przeznaczony dla dzieci od 3 roku życia;
- nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia;

- nie należy stosować pozajelitowo.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA, FDA i WHO

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Betaquik, przeprowadzono przeszukanie dnia 23.05.2022 r. na następujących stronach internetowych organizacji: EMA, GIS, FDA, URPL, WHO. W wyniku przeszukania nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Betaquik.

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ szacunkowa cena netto sprzedaży (zawierająca marżę hurtową) środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego Betaquik, emulsja doustna (opakowanie 15x225 ml) wynosi 283,50 zł.

W 2021 r. pozytywnie rozpatrzono zgody na refundację ŚSSPŻ Betaquik dla 6 osób (70 opakowań 15x225 ml) we wskazaniu deficyt transportera glukozy GLUT-1 za kwotę 19,8 tys. zł i dla 1 osoby (28 opakowań 15x225 ml) we wskazaniu padaczka lekooporna za kwotę 7,9 tys. zł.

Szczegółowe informacje na temat refundacji ŚSSPŻ Betaquik w ocenianych wskazaniach w 2021 roku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Refundacja ŚSSPŻ Betaquik w ramach procedury importu docelowego w 2021 roku

Wskazanie	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [PLN]
Deficyt transportera glukozy GLUT-1	70	6	11	19 845
Padaczka lekooporna	43 (43)	1	3	7 938

Jako technologie alternatywne oparte na średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych stosowane w diecie ketogennej wskazano ŚSSPŻ Keyo, KetoCal, MCT Oil, Liquigen, MCT Procal i Carb Zero.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące kosztów ww. produktów na podstawie danych przekazanych przez MZ dotyczących refundacji podczas oceny ww. środków w AOTMiT.

Tabela 13. Refundacja produktów alternatywnych dla ŚSSPŻ Betaquik, ocenionych przez Agencję we wnioskowanych wskazaniach w ramach procedury import docelowego

Rodzaj ŚSSPŻ	Wskazanie	Cena opakowania [PLN netto*]	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [PLN netto*]	Roczny koszt na 1 pacjenta z perspektywy NFZ [^] [PLN]
Keyo (48 saşetek, 100 g ^{**})	Padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1	1 403,25	247	81	346 602,8	bd
KetoCal 3:1 (puszka, 300 g) [#]	deficyt transportera glukozy GLUT-1	243,11	476	5	115 720,36 ^{**}	30 313,30
KetoCal 4:1 (puszka, 300 g) [#]		240,91	214	4	51 554,74 ^{**}	16 885,75
KetoCal 4:1 LQ (32 kartoniki, 200 ml) [#]		1 505,89	50	8	75 294,50 ^{**}	11 961,31
MCT Oil (butelka 500 ml) [^]	Padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1	57,49	bd	9	bd	bd

MCT Procal (30 saşetek, 16 g) ^B	Deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogonianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa	359,49	354	29	127 259,50	5 308,66
Carb Zero (15 butelek, 225 ml)	Padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1	144,86 (szacunkowa cena brutto) ^{^^}	bd	bd	bd	bd

*zgodnie z informacją od MZ podana cena netto zawiera marżę hurtową (10%);

**dane z raportu OT.4211.16.2021, za 2020 rok

#dane z raportu OT.4311.17.2019, za 2019 rok

^A dane z raportu OT.4311.10.2020

^B dane z raportu OT.4311.8.2019 za 2018 rok

^{^^}dane z raportu OT. 4311.5.2018, cena brutto uzyskana od producenta firmy Vitaflor

[^]oszacowano na podstawie cen detalicznych (uwzględniających marżę hurtową i detaliczną) pomniejszonych o dopłatę świadczeniobiorcy (3,20 zł);

Skróty: bd – brak danych

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

Ze względu na brak danych od ekspertów klinicznych na temat szacunkowej populacji we wnioskowanych wskazaniach, jako populację docelową przyjęto 7 pacjentów - wg liczby unikalnych nr PESEL we wnioskach złożonych w 2021 roku na sprowadzenie produktów leczniczych w ramach ocenianych wskazań.

Do obliczeń przyjęto średnie dawkowanie produktu Betaquik wynoszące 225 ml na dobę (45 g MCT) na podstawie wytycznych opublikowanych przez producenta firmę Vitaflor. Należy jednak podkreślić, że w zaleceniach tych zastrzeżono, że nie zawsze muszą być one właściwe dla każdego pacjenta i wymagają profesjonalnej konsultacji medycznej. Zatem oszacowana roczna dawka ŚSSPŻ Betaquik dla jednego pacjenta wynosi 82 181,25 ml.

Jedno opakowanie produktu Betaquik, emulsja doustna (15x225 ml), zawiera 3375 ml płynnej emulsji trójglicerydów średniołańcuchowych (MCT). Szacunkowe koszty terapii produktem Betaquik (w obliczeniach uwzględniono cenę opakowania wynoszącą 283,50 zł) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Roczne koszty stosowania wnioskowanej technologii

Parametr	Koszty
Koszt brutto 1 ml Betaquik [PLN]	0,084
Średnia roczna dawka leku [ml]	82 181,25
Koszt brutto rocznej terapii 1 pacjenta [PLN]	6 903,23
Szacowana populacja docelowa	7
Koszt brutto rocznej terapii populacji docelowej [PLN]	48 322,58

Roczny koszt stosowania ŚSSPŻ Betaquik u jednego pacjenta wynosi ponad 6,9 tys. zł, natomiast roczny koszt leczenia szacowanej populacji docelowej (7 pacjentów) to ok. 48,32 tys. zł przyjmując dla wszystkich pacjentów dawkowanie wg zaleceń producenta ŚSSPŻ Betaquik.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 1.04.2022 r., znak PLD.45341.367.2022.1.SG (data wpływu do AOTMiT: 4.04.2022 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. 2022 poz. 463, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Betaquik, emulsja doustna, we wskazaniach: deficyt transportera glukozy GLUT-1 i padaczka lekooporna.

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Betaquik sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 1977, z późn. zm.), tzn. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Produkt taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Problem zdrowotny

Zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (GLUT-1) to rzadkie, genetyczne zaburzenie metaboliczne, charakteryzujące się niedoborem proteiny, dzięki której glukoza przekracza barierę krew-mózg. Częstość zespołu niedoboru GLUT-1 jest nieznana, ale zgłoszono kilkaset przypadków tej choroby. Dotyka ona w tym samym stopniu chłopców i dziewcząt.

Najczęstszym objawem tego zaburzenia są drgawki (epilepsja), które zazwyczaj pojawiają się w ciągu pierwszych kilku miesięcy życia. U części pacjentów mogą one nie występować. Dodatkowe objawy obejmują m.in.: zaburzenia w ruchach oczu-głowa, zaburzenia ruchów ciała, opóźnienie rozwoju (np. mózgu i czaszki, co powoduje małogłowie) i różnego rodzaju upośledzenia poznawcze. Zespół niedoboru GLUT-1 klasyfikuje się jako encefalopatię padaczkową, czyli grupę chorób, w których napad padaczkowy związany jest z progresywną dysfunkcją psychomotoryczną.

Osoby z zespołem niedoboru GLUT-1 nie odpowiadają na leczenie tradycyjnymi lekami przeciwpadaczkowymi, ale z sukcesem mogą być leczone dietą ketogenną. Dieta ketogenna charakteryzuje się wysoką zawartością tłuszczu i niską zawartością węglowodanów oraz odpowiednią dla wieku zawartością białka.

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie, kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów.

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. Padaczka oporna na leczenie dotyka ok. 20-30% chorych. Największą zapadalność przypada na pierwszy rok życia. U około 25% dzieci napadów padaczkowych nie udaje się opanować jednym lekiem i dochodzi do rozwoju padaczki lekoopornej.

Następcami opornej padaczki mogą być dysfunkcje i utrata niezależności, zaburzenie funkcji intelektualnych oraz większa możliwość wystąpienia objawów neurotoksycznych. Śmiertelność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono wytyczne 8 instytucji dotyczące stosowania diety ketogenicznej w padaczce odpornej na leczenie oraz w deficycie transportera glukozy GLUT-1. W żadnej z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się wprost do ŚSSPŻ Betaquik. W wytycznych IKDSG 2018 wskazano, że na rynku dostępne są gotowe produkty ketogeniczne (nie podano nazw konkretnych produktów) i wydają się one bezpieczne w użyciu, mogą poprawić przestrzeganie oraz tolerancję diety jednocześnie utrzymując stan ketozy.

Odnalezione w ramach niniejszego opracowania wytyczne zalecają stosowanie diety ketogenicznej w padaczce odpornej na leczenie jako alternatywną opcję leczenia, szczególnie w populacji dziecięcej (PTE 2018). Według IKDSG 2018 dieta ketogeniczna jest uznanym, skutecznym nefarmakologicznym sposobem leczenia u dzieci i młodzieży, u których napady padaczkowe nie ustępują po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych (NICE 2022) oraz 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.

Ponadto wytyczne SIGN 2021, UHL 2019, IKDSG 2018, międzynarodowej grupy badawczej Glut1DS oraz zalecenia belgijskiego konsensusu ekspertów z 2020 r. wskazują, że dieta ketogeniczna jest leczeniem z wyboru w przypadku zaburzenia metabolicznego: deficyt transportera glukozy GLUT-1.

Alternatywne technologie medyczne

Technologie alternatywne dla ŚSSPŻ Betaquik stanowią inne niż Betaquik ŚSSPŻ stosowane w diecie ketogennej, w tym w szczególności w diecie ketogennej opartej na średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych. Spośród ŚSSPŻ ocenianych dotychczas w Agencji są to: Keyo, KetoCal, MCT Oil, Liquigen, MCT Procal i Carb Zero. Należy jednak pamiętać, że składy i właściwości (np. smak, zapach, postać itp.) każdego z tych środków są nieco odmienne.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeglądu nie odnaleziono badań dotyczących bezpośrednio oceny skuteczności i bezpieczeństwa ŚSSPŻ Betaquik. W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano badanie RCT Borges 2019 oraz otwarte, prospektywne badanie Schoeler 2021 i obserwacyjne Lambrechts 2015, w których pacjenci z padaczką lekooporną stosowali preparaty bogate w tłuszcze MCT.

Jedynie w badaniu Borges 2019 pacjenci przyjmowali produkt MCT zawierający kwas oktanowy i kwas dekanowy w proporcji takiej samej jak w analizowanym ŚSSPŻ Betaquik. Natomiast w badaniu Schoeler 2021 stosowano produkt K.Vita bogaty w kwas oktanowy oraz dekanowy jednak w proporcji innej (20:80) od tej w produkcie Betaquik (55:45). W badaniu Lambrechts 2015 nie podano składu oraz rodzaju produktu stosowanego w ramach diety MCT. Ponadto tylko w badaniu Schoeler 2021 wskazano, iż włączono do niego pacjentów z deficytem transportera glukozy GLUT-1. Należy również podkreślić, że ograniczeniem uwzględnionego w analizie klinicznej badania Lambrechts 2015 jest niewielka liczba pacjentów do niego włączonych.

Skuteczność

U pacjentów z padaczką lekooporną stosujących produkty bogate w MCT wykazano >50% redukcję liczby napadów padaczkowych po 12 tyg. terapii odpowiednio u 45% dorosłych w badani Borges 2019 oraz 38% dzieci i 50% dorosłych w badaniu Schoeler 2021. Ponadto w badaniu Schoeler 2021 podano informację, że spośród 6/11 pacjentów, u których stwierdzono >40% zmniejszenie liczby napadów podczas leczenia MCT, u 5 nastąpiło zwiększenie liczby napadów po zaprzestaniu leczenia. W badaniu Lambrechts 2015 po 6 miesiącach leczenia zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych o >50% odnotowano u 13% pacjentów, a po 24 miesiącach u 2% pacjentów.

W badaniu Lambrechts 2015 oceniono dodatkowo nasilenie drgawek w skali NHS3 (zmiana o >2 punkty była uznana za zmianę istotną klinicznie). We wszystkich punktach czasowych wykazano znaczące zmniejszenie nasilenia drgawek w skali NHS3. U większości pacjentów (50-86% w zależności od okresu obserwacji) zmniejszenie nasilenia dotyczyło najcięższego typu drgawek.

Bezpieczeństwo

W badaniu Borges 2019 u 64,7% (11/17) pacjentów odnotowano wystąpienie 37 AEs po 12 tyg. terapii MCT. Najczęściej występującymi AEs uznanymi przez autorów badania za związane z leczeniem były: biegunka (29%) oraz skurcze żołądka lub ból brzucha (24%).

W badaniu Schoeler 2021 po 12 tyg. terapii najczęściej występujące (>20 zgłoszonych przypadków) AEs dotyczyły przewodu pokarmowego i były to tak AEs jak wzdęcia brzucha oraz zaparcia.

Natomiast w badaniu Lambrechts 2015 od 6 tygodnia do 6 miesiąca leczenia u pacjentów występowały bóle brzucha (8-16% pacjentów w zależności od okresu obserwacji), wymioty (13-18%), biegunka (7-21%), zaparcia (4-21%) i zmęczenie (4-16%). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym, występującym we wszystkich okresach obserwacji, było zwiększone pobudzenie (od 31 do 42% pacjentów).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację finansową (PBAC 2013/2017) dla produktu Betaquik u pacjentów wymagających diety zawierającej średniołańcuchowe triglicerydy (MCT), m.in. takiej jak leczenie ketogeniczne lekoopornej padaczki dziecięcej oraz deficytu transportera glukozy GLUT-1.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ szacunkowa cena netto sprzedaży (zawierająca marżę hurtową) środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego Betaquik, emulsja doustna (opakowanie 15x225 ml) wynosi 283,50 zł.

Do obliczeń przyjęto średnie dawkowanie produktu Betaquik wynoszące 225 ml na dobę (45 g MCT) na podstawie wytycznych opublikowanych przez producenta firmę Vitaflo. Należy jednak podkreślić, że w zaleceniach tych

zastrzeżono, że nie zawsze muszą być one właściwe dla każdego pacjenta i wymagają profesjonalnej konsultacji medycznej.

Roczny koszt stosowania ŚSSPŻ Betaquik u jednego pacjenta wynosi ponad 6,9 tys. zł, natomiast roczny koszt leczenia szacowanej populacji docelowej (7 pacjentów) to ok. 48,32 tys. zł, przyjmując dla wszystkich pacjentów dawkowanie wg zaleceń producenta ŚSSPŻ Betaquik.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Borges 2019** Borges K. et al., Randomized trial of add-on triheptanoin vs medium chain triglycerides in adults with refractory epilepsy, *Epilepsia Open*, 2019, DOI: 10.1002/epi4.12308
- Lambrechts 2015** Lambrechts D. et al., The MCT-ketogenic diet as a treatment option in refractory childhood epilepsy: A prospective study with 2-year follow-up, *Epilepsy & Behavior*, 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.07.023>
- Schoeler 2021** Schoeler N. et al., K.Vita: a feasibility study of a blend of medium chain triglycerides to manage drug-resistant epilepsy, *Brain Communications*, 2021, doi:10.1093/braincomms/fcab160

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- IKDSG 2018** Kossoff E. et al, Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group, 2018, doi: 10.1002/epi4.12225
- Konsensus ekspertów Belgia 2021** Paul Boon et al. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update. *Acta Neurologica Belgica* (2021) 121:241–257 <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01488-y>
- Konsensus ekspertów Glut1DS 2020** Klepper J. et al., Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group, *Epilepsia Open*, 2020, DOI: 10.1002/epi4.12414
- Konsensus ekspertów Portugalia 2018** Gomes D. et al., Consensus Protocol for the Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus., 2018, <https://doi.org/10.20344/amp.9679>
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies in children, young people and adults, NICE guideline, 27 April 2022
- PBAC 2013/2017** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, November 2013 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations, TRIGLYCERIDES, MEDIUM CHAIN Oral liquid 225 mL, 15 (Betaquik) BetaQuick, Vitaflo Australia Pty Ltd., March, November 2017 PBAC Meeting
- PTE 2018** Jędrzejczak J, et al., Convulsive status epilepticus management in adults and children: Report of the Working Group of the Polish Society of Epileptology, *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 2018
- SIGN 2021** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management, maj 2021
- UHL 2019** Hussain N. et al., Health professionals caring for children with epilepsy being managed on a ketogenic diet., maj 2019

Pozostałe publikacje

- OT.4211.16.2021** AOTMiT Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu Keyo we wskazaniach: padaczka lekooporna; deficyt transportera glukozy GLUT-1; deficyt dehydrogenazy pirogronianu.
- OT.4211.1.2021** AOTMiT Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktów: 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
- OT.4311.1.2020** AOTMiT Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego
- OT.4311.10.2020** AOTMiT Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu MCT Oil we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1
- OT.4311.8.2019** AOTMiT Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu MCT procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa
- OT.4311.5.2018** AOTMiT Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu Carb Zero we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1
- Ulotka Betaquik** Betaquik ulotka dostęp: 25.05.2022, <https://www.nestlehealthscience.com/vitaflo/conditions/betaquik-hcp>
- Wytyczne Betaquik** Vitaflo: A practical guide for the use of betaquik as a source of medium chain triglyceride (MCT) in the ketogenic diet

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. ŚSSPŻ Betaquik w bazie Medline (data wyszukiwania: 11.05.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
14	(#1) AND (#13)	7
13	(#9) OR (#12)	439
	(((((Glucose transporter type 1[Title/Abstract] OR (Glucose transporter 1[Title/Abstract])) OR (GLUT-1[Title/Abstract]))) AND (deficien*[Title/Abstract]))	389
11	deficien*[Title/Abstract]	558371
	(((((Glucose transporter type 1[Title/Abstract] OR (Glucose transporter 1[Title/Abstract])) OR (GLUT-1[Title/Abstract]))	4520
9	"glucose transporter type 1/deficiency"[MeSH Terms]	118
8	(#1) AND (#7)	54
7	(#2) OR (#6)	152 337
6	((#4) AND (#5)) AND (#3)	150764
5	(resistant[Title/Abstract] OR (refractory[Title/Abstract]))	630404
4	(drug*[Title/Abstract] OR (medicatio*[Title/Abstract]))	2138789
3	(epilep*[Title/Abstract] OR (drug*[Title/Abstract]))	1995526
2	("drug resistant epilepsy"[MeSH Terms])	3262
1	((Medium Chain Triglycerides[Title/Abstract] OR (MCT[Title/Abstract])) OR (Betaquik[Title/Abstract]))	7935

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. ŚSSPŻ Betaquik w bazie Embase (data wyszukiwania: 6.05.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	betaquik.ab,kf,ti.	3
2	medium chain triglycerides.ab,kf,ti.	2064
3	MCT.ab,kf,ti.	10472
4	1 or 2 or 3	11617
5	drug resistant epilepsy.ab,kf,ti.	4801
6	GLUT-1 deficiency syndrome.ab,kf,ti.	73
7	4 and 5	14
8	4 and 6	3
9	7 or 8	17

Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. ŚSSPŻ Betaquik w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 6.05.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(betaquik):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#2	MCT	1313
#3	medium chain triglycerides	15
#4	#1 OR #2 OR #3	1325

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	MeSH descriptor: [Drug Resistant Epilepsy] explode all trees	141
#6	drug resistant epilepsy	786
#7	#5 OR #6	786
#8	#4 AND #7	10
#9	GLUT-1 deficiency syndrome	1
#10	GLUT 1 deficiency syndrome	2
#11	GLUT-1	45
#12	#9 OR #10 OR #11	46
#13	#4 AND #12	0

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania ŚSSPŻ Betaquik w analizowanych wskazaniach

