



## Rekomendacja nr 99/2024

z dnia 26 września 2024 r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego K.Yo we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu**

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

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Aktualna ocena, podobnie jak poprzednia z kwietnia 2021 r., dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych, środka spożywczego sprowadzanego z zagranicy stanowiącego wsparcie w zakresie bilansowania diety ketogennej, w trzech populacjach pacjentów ze schorzeniami neurologicznymi (padaczką lekooporną, deficytem GLUT-1 lub deficytem dehydrogenazy pirogronianu). Należy wskazać, że w ocenianych wskazaniach sprowadzany jest szereg produktów stanowiących wsparcie w prowadzeniu diety ketogennej. W analizowanych wskazaniach sprowadzane są również inne produkty spożywcze mające na celu zapewnienie właściwych proporcji kwasów tłuszczowych w diecie ketogennej lub wzbogacenie diety, takie jak: MCT Oil, MCT Procal, Liquigen, K.Quick, BetaQuik. W związku z czym Prezes Agencji nie dostrzega niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.

Dostępne dowody naukowe dotyczą stosowania diety ketogennej, w związku z czym w zdecydowanej większości przypadków nie referują do konkretnego środka spożywczego. Aktualizacja w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii nie wykazała istnienia nowych dowodów naukowych odpowiedniej jakości. Dieta ketogeniczna jest postępowaniem zalecanym w ocenianych wskazaniach. Niemniej w opisywanych aktualnie dokumentach w jednym przypadku odniesiono się bezpośrednio do K.Yo (Keyo).

Prognozowany roczny koszt dla płatnika publicznego oszacowany został na ok. 1 mln zł.

Mając na uwadze powyższe Prezes Agencji utrzymuje w mocy uprzednią ocenę rekomendującą dalsze wydawanie zgód na refundację produktu K.Yo sprowadzanego z zagranicy w trybie importu docelowego.

## Przedmiot wniosku

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

- K.Yo, emulsja doustna,

produkt sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.). W zleceniu określono, że ocena dotyczy wskazań: padaczka lekooporna, deficyty: transportera glukozy GLUT-1, dehydrogenazy pirogronianu.

## Problem zdrowotny

Przedmiotem oceny jest łagodzenie objawów neurologicznych należących do zaburzeń napadowych w populacjach trzech grup pacjentów:

- z padaczką lekooporną, charakteryzującą się brakiem kontroli napadów po dwóch, kolejnych próbach interwencji lekowych (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych),
- z zespołem niedoboru transportera glukozy typu 1 (GLUT-1), rzadkim, genetycznym zaburzeniem metabolicznym, charakteryzującym się niedoborem glikoproteiny, skutkującym ograniczeniem dostępności glukozy dla komórek mózgowych,
- z deficytem dehydrogenazy pirogronianu (PDH), rzadką chorobą neurometaboliczną charakteryzującą się szerokim spektrum objawów klinicznych, w tym metabolicznych i neurologicznych o różnym nasileniu.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ, liczba pacjentów, dla których zrefundowano ocenianą interwencję w 2023 r. wynosiła 79.

## Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, aktualne obwieszczenie w sprawie listy leków refundowanych i zakres świadczeń gwarantowanych należy wskazać, że środki spożywcze takie jak produkt K.Yo stanowią uzupełnienie zalecanej do stosowania diety ketogennej.

W związku z powyższym komparatorem dla ocenianej technologii jest najlepsza terapia wspomagająca, prowadzona w oparciu o różne technologie zarówno konwencjonalne jak i medyczne.

W ramach importu docelowego sprowadzane dla pacjentów są również inne produkty spożywcze mające na celu wsparcie w bilansowaniu oraz zwiększenie tolerancji diety ketogennej, takie jak: MCT Oil, MCT Procal, Liquigen, K.Quick, BetaQuik.

## Opis wnioskowanego świadczenia

K.Yo to środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego do podawania doustnego lub enteralnego przez zgłębnik po odpowiednim przygotowaniu. Jest wskazany do stosowania w diecie ketogennej. W zakresie składu jakościowego energia 100 g produktu w 87% realizowana jest przez tłuszcze głównie jednonienasycone, 10% energii pochodzi z białek, 3% z węglowodanów. Ponadto produkt jest wzbogacony o witaminy A, D, E, K, C oraz z grupy B, składniki mineralne, pierwiastki śladowe, cholinę, L-karnitynę oraz taurynę.

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

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W poprzednich Rekomendacjach (24/2018<sup>1</sup> oraz 76/2021<sup>2</sup>) nie przedstawiono żadnych dowodów naukowych spełniających kryteria wyszukiwania. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania dotyczącego śsspż K.Yo w ocenianych wskazaniach.

W niesystematycznym wyszukiwaniu doniesień zidentyfikowano opisy kilku przypadków oraz przegląd systematyczny Cochrane 2020. Przegląd ten dotyczył dzieci z padaczką lekooporną, u których jako postępowanie terapeutyczne zastosowano dietę ketogeniczną. Zaobserwowano trzy razy większe prawdopodobieństwo stanu wolnego od napadów oraz sześciokrotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania co najmniej 50% redukcji częstości napadów po zastosowaniu diety ketogenicznej w porównaniu do braku takiej interwencji.

### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest ograniczona liczba dostępnych dowodów naukowych oraz brak dowodów naukowych odpowiedniej jakości pozwalających na wnioskowanie o użyteczności włączenia środka K.Yo do prowadzonej w racjonalny i zrównoważony sposób diety ketogenicznej.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

<sup>1</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/181/REK/RP\\_24\\_2018\\_Keyo.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/181/REK/RP_24_2018_Keyo.pdf) (data dostępu: 05.09.2024 r.)

<sup>2</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/078/REK/RP\\_76\\_2021\\_Keyo.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/078/REK/RP_76_2021_Keyo.pdf) (data dostępu: 05.09.2024 r.)

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł/QALY (3 x 63 460,00 zł).

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

W oparciu o niesystematyczne wyszukiwanie odnaleziono kompleksowy przegląd systematyczny<sup>3</sup> analiz ekonomicznych nefarmakologicznego postępowania terapeutycznego u pacjentów z padaczką lekooporną. W przeglądzie wskazano na niderlandzką analizę farmakoekonomiczną<sup>4</sup> o wysokiej jakości metodologicznej, w której przedmiotem oceny efektywności była dieta ketogeniczna w porównaniu do standardowego postępowania. W projekcie badania wskazano, że dietetyk wspólnie z rodzicami zdecydował, czy w ramieniu diety ketogenicznej wprowadzona zostanie dieta klasyczna, dieta oparta o średniołańcuchowe trójglicerydy (MCT), czy też mieszanka obu. W grupie uwzględniono również dzieci, które były karmione przez sondę, wówczas dostosowano dietę do wersji płynnej.

Wykazano, że stosowanie diety ketogennej jest droższe niż postępowanie standardowe (odpowiednio 20 986 EUR i 15 245 EUR → + 5 741 EUR) i cechuje się porównywalną skutecznością pod względem zyskanych QALY (odpowiednio 0,253 i 0,250 → + 0,003 QALY). Na podstawie analizy kosztów i użyteczności można stwierdzić, że stosowanie diety ketogennej nie jest opłacalną opcją leczenia w warunkach niderlandzkich.

Podstawowym ograniczeniem analizy farmakoekonomicznej przedstawionej powyżej jest fakt, że założenia i dane wejściowe do modelowania kosztów za uzyskiwany efekt zdrowotny mogą znacząco różnić się w innych systemach refundacyjnych. Nie odnaleziono analiz ekonomicznych odnoszących się do stosowania diety ketogenicznej z wykorzystaniem środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego w warunkach polskich.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)**

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

Nie dotyczy.

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

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

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

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej*

<sup>3</sup> Chan HY, Janssen LMM, Wijnen BFM, Hilgsmann M, Majoie MHJM, Evers SMAA. Economic evaluations of nonpharmacological treatments for drug-resistant epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*. 2023 Nov;64(11):2861-2877. doi: 10.1111/epi.17742. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37545415.

<https://doi.org/10.1111/epi.17742>

<sup>4</sup> de Kinderen RJ, Lambrechts DA, Wijnen BF, Postulart D, Aldenkamp AP, Majoie MH, Evers SM. An economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy: An interim analysis. *Epilepsia*. 2016 Jan;57(1):41-50. doi: 10.1111/epi.13254. Epub 2015 Nov 29. PMID: 26617284.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13254>

podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

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

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

W 2017 r. sprowadzono 1 158 opakowań dla 11 pacjentów za łączną kwotę refundacji wynoszącą 28 576,04 zł. W 2020 r. sprowadzono 12 960 opakowań dla 89 pacjentów, a kwota refundacji wzrosła do 378 877,50 zł. W 2023 r. sprowadzono 18 888 opakowań dla 79 pacjentów z analizowanymi wskazaniami, a łączna kwota refundacji wynosiła 889 262,88 zł.

Biorąc pod uwagę dane dotyczące liczebności populacji pacjentów przekazane przez MZ, przyjęto, że w kolejnym roku refundacji liczba sprowadzanych opakowań jednostkowych wzrośnie o około 15%. Wartość ta stanowi 1/3 wartości procentowego wzrostu liczby sprowadzanych opakowań jednostkowych zaobserwowanego między rokiem 2020 a 2023.

Oszacowana w ten sposób liczba opakowań jednostkowych sprowadzonych w kolejnym roku refundacji wynosi 21 760 sztuk, a prognozowany roczny koszt dla płatnika publicznego oszacowany został na 1 055 100,38 zł.

#### Ograniczenia

Obliczenia mają charakter jedynie poglądowy, z uwagi na:

- brak danych umożliwiających precyzyjne wskazanie schematu dawkowania,
- niepewności dotyczące liczebności chorych w kolejnych latach.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

#### Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

#### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W poprzednio wydanych rekomendacjach wskazano, że wszystkie odnalezione zalecenia (12 i 8 dokumentów odpowiednio w 2018 i 2021 roku) odnoszą się do stosowania diety ketogennej w padaczkę opornej na leczenie, deficycie transportera glukozy GLUT-1 i deficycie dehydrogenazy pirogronianu. W żadnej z nich nie odniesiono się wprost do środka spożywczego K.Yo.

Aktualizacja danych w oparciu o 7 nowych dokumentów pozostawia powyższe wnioskowanie bez zmian w zakresie stosowania diety ketogenicznej w ocenianych wskazaniach. Odnosząc się do konkretnych produktów opublikowane przez NHS Norfolk and Waveney w 2024 r. wskazówki dla lekarzy, dotyczące praktycznego wdrożenia wytycznych NICE 2022 w zakresie stosowania diety ketogenicznej u pacjentów z padaczką lekooporną, deficytem transportera glukozy GLUT-1 i deficytem dehydrogenazy pirogronianu wskazują na zasadność wykorzystania środków spożywczych wymieniając m.in. K.Yo.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Nie odnaleziono rekomendacji.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. (PLD.45341.670.2024.1.KSz) w sprawie ponownego zbadania zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- K.Yo chocolate flavours, emulsja doustna;
- K.Yo vanilla flavours, emulsja doustna,

we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, na podstawie art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

**PREZES**

**Daniel Rutkowski**

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2024 z dnia 23 września 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego K.Yo we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu
2. Raport nr OT.4211.23.2024, K.Yo we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu; Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację. Aneks do opracowań nr: OT.4311.10.2017 i OT.4211.16.2021. Data ukończenia: 10 września 2024 r.