



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

K.Yo

we wskazaniach:

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

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.23.2024

(Aneks do opracowań nr: OT.4311.10.2017 i OT.4211.16.2021)

Data ukończenia: 19.09.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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 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 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
CZN	cena zbytu netto
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GLUT-1	transporter glukozy typu 1
GLUT1DS	deficyt transportera glukozy GLUT-1 (ang. Glut1 deficiency syndrome)
HTA	ocena technologii medycznych
IKDSG	International Ketogenic Diet Study Group
KD	dieta ketogeniczna
LGIT	dieta niskoglikemiczna (ang. Low Glycemic Index Treatment)
MCT	średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. medium-chain triglycerides)
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba pacjentów
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PTE	Polskie Towarzystwo Epileptologii
PDHD	deficyt dehydrogenazy pirogronianu
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
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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
VAT	podatek od towarów i usług
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	8
1.2. Dodatkowe informacje.....	9
2. Rekomendacje kliniczne	10
3. Wskazanie dowodów naukowych	13
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	13
3.2. Opis badań włączonych do analizy	13
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	13
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	16
3.5. Podsumowanie.....	16
4. Opinie ekspertów klinicznych	17
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	18
6. Podsumowanie	20
7. Źródła.....	23
8. Załączniki.....	25
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji	25

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4311.10.2017 i OT.4211.16.2021. Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości nr 25/2018¹ (nr w BIP 181/2017) i nr 76/2021² (nr w BIP 78/2021) oraz pozytywne Rekomendacje Prezesa nr 24/2018³ (nr w BIP 181/2017) i nr 76/2021⁴ (nr w BIP 78/2021) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz) Keyo we wskazaniach:

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

W Stanowisku Rady Przejrzystości nr 25/2018 z dnia 19 marca 2018 roku wskazano m.in., że: *Dieta ketogenna jest uznaną klinicznie i potwierdzoną naukowo metodą leczenia padaczki lekoopornej oraz zespołów neurometabolicznych, a śspz. Keyo wydaje się być wartościową technologią ułatwiającą stosowanie tej diety. Postać i walory smakowe warunkują jego wysoką akceptowalność przez dzieci, co ułatwia bilansowanie posiłków zwłaszcza u dzieci uczęszczających do przedszkola, szkoły, albo przebywających w podróży. Dotychczasowe dane dotyczące stosowania preparatu Keyo oraz środków alternatywnych pozwalają przypuszczać, że obciążenie płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanego środka nie będzie nadmierne.*

Z kolei według Rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nr 24/2018 z dnia 22 marca 2018 r.: *Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne w omawianych wskazaniach zalecają stosowanie diety ketogennej, która polega na zmniejszonej podaży węglowodanów i zwiększonej podaży tłuszczu. Oceniany środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, dzięki odpowiednim proporcjom makroskładników, może stanowić uzupełnienie zbilansowanej diety. Istotnym aspektem wpływającym na pozytywną rekomendację Prezesa Agencji jest fakt, że produkt ten stosowany będzie w populacji pediatrycznej, w której utrzymanie zbilansowanej diety może być utrudnione. Oceniany produkt leczniczy może zatem stanowić poszerzenie dostępnych opcji żywieniowych dla wskazanej grupy pacjentów. Niemniej jednak należy wskazać, że w ramach przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono badań możliwych do włączenia do przeglądu, które dostarczyłyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej. Przedstawione wyniki badania, otrzymane od podmiotu odpowiedzialnego, stanowią dane niepublikowane, co obniża ich wiarygodność. W badaniu oceniano jedynie wpływ zastosowanego preparatu na poziom ketonów, który jest surogatowym punktem końcowym i nie pozwala na pełne wnioskowanie w zakresie skuteczności terapii w omawianych wskazaniach. W zakresie danych kosztowych dostępne dane dotyczące stosowania preparatu Keyo oraz środków alternatywnych pozwalają przypuszczać, że obciążenie płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanego środka nie będzie nadmierne.*

W Stanowisku Rady Przejrzystości nr 76/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku powtórzono za poprzednio wydaną opinią główne argumenty decyzji i oceniono, że *dotychczasowe dane, dotyczące stosowania preparatu Keyo oraz środków alternatywnych, pozwalają przypuszczać, że obciążenie płatnika publicznego, związane z refundacją wnioskowanego środka, nadal nie będzie nadmierne.*

W Rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 76/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r. stwierdzono: *Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie diety ketogennej w padaczce lekoopornej, szczególnie w postaci uogólnionej, a także w zespole deficytu białka transportującego glukozę oraz deficycie dehydrogenazy pirogronianowej. Analizowany preparat, ze względu na swój skład oraz proporcję tłuszczów do węglowodanów i białka, która wynosi 3:1, może stanowić uzupełnienie tejże diety. Wytyczne International Ketogenic Diet Study Group (IKDSG 2018) wskazują, iż ta proporcja może być odpowiednia jako dieta wprowadzająca u niemowląt oraz stosowana*

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/181/SRP/U_10_72_180319_stanowisko_25_Keyo_import.pdf (data dostępu: 05.09.2024 r.)

² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/078/SRP/U_25_153_14062021_s_76_Keyo_%C5%9Bssp%C5%BC_import_zacz.pdf (data dostępu: 05.09.2024 r.)

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/181/REK/RP_24_2018_Keyo.pdf (data dostępu: 05.09.2024 r.)

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/078/REK/RP_76_2021_Keyo.pdf (data dostępu: 05.09.2024 r.)

z wyboru u dzieci w wieku poniżej dwóch lat. 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. Ze względu, iż opiniowany produkt jest preparatem gotowym do spożycia, nie wymaga dodatkowych czynności związanych z przygotowaniem posiłku, co jest również ułatwieniem dla rodziców/opiekunów prawnych pacjentów. W związku z powyższym, dostępność preparatu może wpłynąć na zwiększenie ilości opcji żywieniowych dla wskazanej populacji docelowej, w szczególności pacjentów pediatrycznych. Należy wspomnieć, iż nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej. Na podstawie udostępnionych przez MZ danych, zaobserwowano zwiększenie liczby pacjentów stosujących preparat Keyo (11 w 2017 r. oraz 89 w 2020 r.), co w połączeniu z obecnie wyższą ceną preparatu, wpłynęło na powiększenie kwoty poniesionej przez płatnika publicznego. Jednakże biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w szczególności istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb pacjentów, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

Obecne zlecenie MZ (znak pisma PLD.45341.670.2024.1.KSz) dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację śsspz K.Yo chocolate flavours, emulsja doustna oraz K.Yo vanilla flavours, emulsja doustna, we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pironianu.

W 2021 r. producent w pewnym stopniu zmodyfikował skład ocenianego śsspz (m.in. zwiększył dwukrotnie zawartość DHA) i zmienił jego nazwę z Keyo na K.Yo. Przeznaczenie produktu nie uległo zmianie. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Skład śsspz K.Yo⁵ nieznacznie różni się od składu śsspz Keyo⁶ pod względem zawartości tłuszczów nasyconych, jednonienasyconych i wielonienasyconych (całkowita zawartość tłuszczu w produkcie nie uległa zmianie), zawartości kwasu dokozaheksaenowego (DHA), witaminy K, witaminy B12 i chlorków. Ponadto brak informacji nt. obecności w składzie śsspz K.Yo kwasu arachidonowego (ARA). W składzie śsspz Keyo nie podano natomiast informacji na temat zawartości biotyny i kwasu pantotenowego, obecnych w składzie śsspz K.Yo. Dodatkowo K.Yo chocolate flavours w niewielkim stopniu różni się od śsspz Keyo pod względem zawartości chromu, a K.Yo vanilla flavours – wartością energetyczną w 100 g produktu, ilością węglowodanów i zawartością potasu. Poniższa tabela zawiera porównanie dostępnych informacji nt. składu śsspz Keyo oraz śsspz K.Yo.

Tabela 1. Porównanie składu śsspz Keyo i śsspz K.Yo*

Wartości odżywcze na 100 g (1 opakowanie)	Jednostki	Keyo	K.Yo chocolate flavours	K.Yo vanilla flavours
Energia	kJ	1280	1280	1272
	kcal	310	310	308
Tłuszcze	g	30	30	30
- w tym nasycone	g	2,2	2,7	2,7
- w tym jednonienasycone	g	18,6	18	18
- w tym wielonienasycone	g	8,6	8,0	8,0
ARA	mg	20	b/d	b/d
DHA	mg	10	20	20
Węglowodany	g	2,0	2,0	1,5
- w tym cukry	g	1,5	1,5	1,5
Białko	g	8,0	8,0	8,0
Sól	g	0,29	0,29	0,29
Witaminy				
Witamina A	µg RE	160	160	160
Witamina D	µg	5,0	5,0	5,0

⁵ <https://www.nestlehealthscience.com/sites/default/files/2023-01/K-yo-datacard.pdf> (data dostępu: 09.09.2024 r.)

⁶ https://www.nestlehealthscience.com.au/sites/default/files/2020-07/L0700_DC3_UK_0318%20KEYO%20COMPENDIUM%2018.pdf (data dostępu: 13.09.2024 r.)

Wartości odżywcze na 100 g (1 opakowanie)	Jednostki	Keyo	K.Yo chocolate flavours	K.Yo vanilla flavours
Witamina E	mg αTE	4,0	4,0	4,0
Witamina K	µg	16	20	20
Witamina C	mg	14	14	14
Tiamina	mg	0,25	0,25	0,25
Ryboflawina	mg	0,3	0,3	0,3
Witamina B6	mg	0,3	0,3	0,3
Niacyna	mg (mg NE)	2,9 (4,9)	2,9 (4,9)	2,9 (4,9)
Kwas foliowy	µg	64	64	64
Witamina B12	µg	0,48	0,5	0,5
Biotyna	µg	b/d	4,8	4,8
Kwas pantotenowy	mg	b/d	0,9	0,9
Minerały				
Sód	mg	115	115	115
	mmol	4,9	4,9	4,9
Chlorki	mg	150	180	180
	mmol	4,2	5,0	5,0
Potas	mg	290	290	246
	mmol	7,3	7,3	6,2
Wapń	mg	160	160	160
	mmol	4,0	4,0	4,0
Fosfor	mg	190	190	190
	mmol	6,1	6,1	6,1
Magnez	mg	29	29	29
	mmol	1,2	1,2	1,2
Pierwiastki śladowe				
Żelazo	mg	3,5	3,5	3,5
Cynk	mg	2,5	2,5	2,5
Miedź	mg	0,23	0,23	0,23
Jod	µg	37	37	37
Selen	µg	13	13	13
Mangan	mg	0,31	0,31	0,31
Chrom	µg	14	20	14
Molibden	µg	14	14	14
Inne				
Cholina	mg	88	88	88
L-karnityna	mg	11	11	11
Tauryna	mg	22	22	22

* różnice w składzie między Keyo a K.Yo zaznaczono pogrubioną czcionką

W toku prac odnaleziono dokument PBAC z marca 2021 r.⁷ dotyczący akceptacji wniosku Vitaflo Australia Pty Ltd o zastąpienie w wykazie Pharmaceutical Benefits Scheme produktu Keyo produktem K.Yo. Odnaleziony dokument zawiera następujące wyjaśnienia dotyczące różnic w składzie obydwóch produktów:

⁷ <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/high-fat-formula-with-vitamins-minerals-and-trace-elements> (data dostępu: 18.09.2024 r.)

- K.Yo ma zawartość kwasu dokozaheksaenowego (DHA) 20 mg na 100 g, podczas gdy zawartość DHA w Keyo wynosi 10 mg na 100 g. Zawartość DHA w Keyo jest poniżej granicy wykrywalności, co powodowało problemy analityczne. Zwiększenie rozwiązało te problemy i jest odpowiednie pod względem odżywczym.
- K.Yo nie zawiera kwasu arachidonowego (ARA), podczas gdy Keyo zawiera ARA i DHA. ARA nie jest niezbędnym kwasem tłuszczowym. ARA staje się niezbędny, jeśli występuje niedobór kwasu linolowego (LA) lub jeśli występuje niezdolność do przekształcania LA w ARA. K.Yo ma zawartość LA 5,5 g na 100 g, więc niedobór ARA spowodowany niewystarczającym spożyciem LA nie jest oczekiwany.
- (...) K.Yo chocolate i K.Yo vanilla dostarczają kilku składników odżywczych w różnych ilościach. (...) Konieczne było dodanie nieco innej ilości każdego z tych składników odżywczych do każdego z dwóch smaków, aby zapewnić stabilność produktu w trakcie procesu produkcyjnego. Nie oczekuje się, aby te różnice miały jakikolwiek znaczący wpływ na odżywianie.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach nr OT.4311.10.2017 i OT.4211.16.2021 w zakresie:

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

1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak pisma: PLD.45341.670.2024.1.KSz dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz) K.Yo w podziale na wskazania, rodzaj produktu i wielkość opakowania wraz z kosztem śsspz w okresie styczeń-grudzień 2023 r. W załączeniu do zlecenia MZ nie przedstawiono cen innych produktów leczniczych lub śsspz sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach.

W piśmie MZ zawarto także informacje dotyczące cen śsspz K.Yo z maja 2024 r. Są to szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. cen śsspz pochodzą z raportów z ZSMOPL).

Otrzymane dane zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 2. Ceny śsspz K.Yo z maja 2024 r. zgodnie z informacjami ze zlecenia MZ

Produkt leczniczy, postać, dawka	Wielkość opakowania zbiorczego	Cena hurtowa za opakowanie zbiorcze [^]	Cena hurtowa za sztukę (opakowanie jednostkowe) [^]
K.Yo chocolate flavours, emulsja doustna 100 g	opakowanie zbiorcze (4 sztuki)	218,04 zł	54,51 zł
	opakowanie zbiorcze (36 sztuk)	1 605,99 zł	44,61 zł
K.Yo vanilla flavours, emulsja doustna 100 g	opakowanie zbiorcze (4 sztuki)	198,09 zł	49,52 zł
	opakowanie zbiorcze (36 sztuk)	1 605,99 zł	44,61 zł

[^] szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową (pismo znak PLD.45341.670.2024.1.KSz z 15.07.2024 r.); zgodnie z ustawą o refundacji marża hurtowa dla produktów sprowadzanych w ramach importu docelowego wynosi 10%

Tabela 3. Refundacja w imporcie docelowym śsspz K.Yo w 2023 r. (dane ze zlecenia MZ)

Wskazanie	Śsspz sprowadzany w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu	Liczebność populacji: A – liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach, B – liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgody na refundację [PLN]	Inne produkty lecznicze lub śsspz sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Padaczka lekooporna	K.Yo chocolate flavours	A = 48, B = 92	372 opakowania po 4 sztuki	81 110,88	Ospolot, Fycompa, Inovelon, Bedrolite, Bedrocan, Synacthen Depot, Petnidan Saft, Petinimid, Taloxa,
			160 opakowań po 36 sztuk	256 958,40	
	K.Yo vanilla flavours		172 opakowania po 4 sztuki	34 071,48	

Wskazanie	Śspż sprowadzany w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu	Liczebność populacji: A – liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach, B – liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [PLN]	Inne produkty lecznicze lub śspż sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
			75 opakowań po 36 sztuk	120 449,25	Zebinix, MCT Oil, Fruiti Vits
Deficyt transportera glukozy GLUT-1	K.Yo chocolate flavours	A = 20, B = 46	522 opakowania po 4 sztuki	113 816,88	MCT Oil, Liquigen, BetaQuik, K.Quick, MCT Procal, Fruiti Vits
			78 opakowań po 36 sztuk	125 267,22	
	K.Yo vanilla flavours		116 opakowań po 4 sztuki	22 978,44	
			37 opakowań po 36 sztuk	59 421,63	
Deficyt dehydrogenazy pirogronianu	K.Yo chocolate flavours	A = 11, B = 23	118 opakowań po 4 sztuki	25 728,72	MCT Oil, MCT Procal, Fruiti Vits, K.Quick
			47 opakowań po 4 sztuki	9 310,23	
	K.Yo vanilla flavours		25 opakowań po 36 sztuk	40 149,75	

1.2. Dodatkowe informacje

W dniu 28.08.2024 r. do sekretariatu Agencji wpłynęło pismo od Nestle Polska S.A. dotyczące *przedstawienia argumentów klinicznych dotyczących stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego K.Yo we wskazaniu padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu*. W otrzymanym piśmie przedstawione zostały argumenty dotyczące konsystencji produktu, jego walorów praktycznych, wartości odżywczych, zawartości węglowodanów, spodziewanego wpływu na ogólne koszty leczenia, wsparcia dla pacjentów z chorobami rzadkimi, skuteczności w praktyce klinicznej oraz zgodności z Krajowymi Priorytetami Zdrowotnymi.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 10.09.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu nr OT.4211.16.2021. W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 31.05.2021 r. przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Turning Research into Practice – TRIP (https://www.tripdatabase.com);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search);
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych związanych z neurologią i padaczką:
 - polskie
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) <https://ptneuro.pl/>
 - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND) - <https://ptnd.pl/>
 - Polskie Towarzystwo Epileptologii - <http://www.epilepsy.org.pl/>
 - Polskie Stowarzyszenie na Rzecz Dzieci Chorych na Padaczkę - <http://padaczka.pl/>
 - ogólnoeuropejskie:
 - European Academy of Neurology (EAN), <https://www.ean.org>
 - European Paediatric Neurology Society (EPNS), <https://www.epns.info>
 - European Reference Network EpiCARE (ERN EpiCARE), <https://epi-care.eu/>
 - ogólnoświatowe:
 - International League Against Epilepsy (ILAE) - <https://www.ilae.org/guidelines/guidelines-and-reports>
 - World Federation of Neurology (WFN), <https://wfneurology.org>
 - International Neurological Ketogenic Society (INKS), <https://neuroketo.org/>
 - Inne
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <http://guidance.nice.org>.
 - British Paediatric Neurology Association, <https://bpna.org.uk>
 - Association of British Neurologists, <https://www.theabn.org>
 - American Epilepsy Society (AES) - https://www.aesnet.org/clinical_resources/guidelines
 - National Health and Medical Research Council - <https://www.nhmrc.gov.au/>
- strony towarzystw naukowych związanych z postępowaniem dietetycznym i żywieniem klinicznym:
 - Polskie Towarzystwo Dietetyki (PTD), <https://ptd.org.pl/>
 - Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci (PTDK), <https://ptzkd.org/>
 - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), <https://www.espghan.org/>
 - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
- strony towarzystw naukowych oraz platform związanych z chorobami rzadkimi:
 - Orphanet, <https://www.orpha.net/>
 - National Organization for Rare Disorders (NORD), <https://rarediseases.org/>
 - Glut1 Deficiency Foundation (G1DF), <https://www.g1dfoundation.org/>

- wyszukiwarka www.google.com.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: epilepsy, pyruvate dehydrogenase deficiency, glucose transporter protein syndrome, GLUT-1, PDHD, Keyo, K.Yo, ketogenic diet / dieta ketogeniczna.

Odnaleziono 7 dokumentów wytycznych opublikowanych po dacie poprzedniego wyszukiwania:

- wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) z 2022 r., dotyczące diagnostyki i leczenia padaczki,
- kanadyjskie zalecenia prowincji Ontario z 2023 r., dotyczące leczenia lekoopornej padaczki u dorosłych i dzieci, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego,
- brytyjskie wytyczne NICE z 2022 r., dotyczące padaczek u dzieci, młodzieży i dorosłych,
- dwa francuskie dokumenty wytycznych Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) G2M z 2023 r., dotyczące postępowania w stanach nagłych w deficycie transportera glukozy GLUT-1 oraz w deficycie dehydrogenazy pirogronianu,
- francuski dokument Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) z 2022 r., dotyczący padaczek wrażliwych na leczenie witaminami,
- rekomendacje Italian League against Epilepsy Dietary Therapy Study Group (Italian LAE) z 2023 r., dotyczące stosowania diety ketogenicznej w padaczce.

Poza wytycznymi PTN 2022, które nie odnoszą się do leczenia dietetycznego we wskazaniach będących przedmiotem niniejszego opracowania, wszystkie pozostałe odnalezione dokumenty wymieniają dietę ketogeniczną jako sposób postępowania: w padaczce lekoopornej (Ontario 2023, NICE 2022, Italian LAE 2023), w deficycie transportera glukozy GLUT-1 (Ontario 2023, NICE 2022, CRMR G2M 2023a, Italian LAE 2023) i w deficycie dehydrogenazy pirogronianu (Ontario 2023, NICE 2022, CRMR G2M 2023b, CRMR PNDS 2022, Italian LAE 2023). Wytyczne Ontario 2023 podają, że w deficycie transportera glukozy GLUT-1 i w deficycie dehydrogenazy pirogronianu dietę ketogeniczną należy uznać za leczenie pierwszego wyboru. Wytyczne CRMR G2M 2023a i CRMR G2M 2023b podają dietę ketogeniczną jako sposób leczenia stosowany w tych dwóch wskazaniach przewlekłe, a w wytycznych Italian LAE 2023 przytoczono wyniki wskazujące na istotnie wyższy niż przeciętna (70% vs. 50%) odsetek odpowiedzi na dietę ketogeniczną w przypadku m.in. tych dwóch chorób oraz stwierdzono, że w określonych przypadkach, np. w deficycie transportera glukozy GLUT-1, dieta ketogeniczna może być stosowana dożywotnio.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Odnalezione w ramach obecnej aktualizacji wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszych opracowaniach Agencji (OT.4311.10.2017 i OT.4211.16.2021). Według odnalezionych wówczas odpowiednio 12 i 8 dokumentów wytycznych, dieta ketogeniczna jest zalecana we wszystkich wskazaniach będących przedmiotem niniejszego opracowania. Podobnie jak w obecnym raporcie, w poprzednio opisywanych wytycznych nie odnoszono się bezpośrednio do śsspz K.Yo (Keyo). Jedynie 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, wśród zalecanych śsspz wymieniają m.in. K.Yo.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
PTN 2022 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji	<u>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia padaczki</u> W wytycznych nie odniesiono się do leczenia dietetycznego padaczki lekoopornej, ani do leczenia deficytu transportera glukozy GLUT-1 lub deficytu dehydrogenazy pirogronianu.
Ontario 2023 (Kanada) Konflikt interesów: brak informacji	<u>Wytyczne dotyczą leczenia lekoopornej padaczki u dorosłych i dzieci, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego</u> <i>Dietoterapia w padaczce to leczenie niefarmakologiczne stosowane na całym świecie u dzieci z padaczką lekooporną (Kossoff 2009). Wykazano, że terapie dietetyczne, najczęściej klasyczna dieta ketogeniczna, są szczególnie korzystne w leczeniu niektórych specyficznych zespołów padaczkowych u dzieci z częstymi, lekoopornymi napadami padaczkowymi. Przegląd 13 randomizowanych badań z grupą kontrolną wykazał, że dzieci otrzymujące dietę ketogeniczną mogą mieć nawet trzy razy większe prawdopodobieństwo osiągnięcia wolności od napadów i nawet sześć razy większe prawdopodobieństwo wystąpienia 50% lub większej redukcji</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><i>częstości napadów w porównaniu z dziećmi otrzymującymi standardową opiekę (Martin-McGill 2020). Według doniesień naukowych terapia dietetyczna jest skuteczna w leczeniu napadów padaczkowych związanych z niedoborem transportera glukozy 1, niedoborem dehydrogenazy pirogronianowej, (...). Wspólnym elementem tych różnych podejść jest różnego stopnia redukcja ilości węglowodanów przy odpowiednim zwiększeniu zawartości tłuszczu w diecie.</i></p> <p><i>Dietę ketogeniczną należy uznać za leczenie pierwszego wyboru w przypadku zespołu niedoboru Glut1 (Glut1DS) i niedoboru dehydrogenazy pirogronianowej (PDHD) (...) Dietę ketogeniczną w leczeniu padaczki można bezpiecznie stosować u osób dorosłych i młodzieży, a wskaźniki odpowiedzi są podobne do obserwowanych u dzieci.</i></p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</p>
<p>NICE 2022 * (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą padaczek u dzieci, młodzieży i dorosłych</u></p> <p>Wytyczne zalecają rozważenie diety ketogenicznej stosowanej pod nadzorem specjalisty m.in. u osób z zespołem niedoboru transportera glukozy typu 1 (zespołem niedoboru GLUT-1), padaczką związaną z niedoborem dehydrogenazy pirogronianowej oraz z padaczką lekooporną, jeśli inne metody leczenia były nieskuteczne lub nie są odpowiednie.</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</p>
<p>CRMR G2M 2023a (Francja) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w stanach nagłych w deficycie transportera glukozy GLUT-1</u></p> <p>W dokumencie wskazano dietę ketogeniczną jako sposób leczenia stosowany w tym rozpoznaniu przewlekłe i podano, że w przypadkach ostrej dekompensacji dietę ketogeniczną można zaostrzyć (zwiększyć ilość tłuszczów w stosunku do ilości węglowodanów) do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta. W wytycznych podano instrukcję prostego przygotowania preparatu Ketocal w zależności od potrzebnych proporcji tłuszczów do węglowodanów (wyjściowa proporcja tłuszczów do węglowodanów w preparacie Ketocal wynosi 4:1).</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</p>
<p>CRMR G2M 2023b (Francja) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w stanach nagłych w deficycie dehydrogenazy pirogronianu</u></p> <p>W dokumencie wskazano dietę ketogeniczną jako sposób leczenia stosowany w tym rozpoznaniu przewlekłe i podano, że w przypadkach ostrej dekompensacji dietę ketogeniczną można zaostrzyć (zwiększyć ilość tłuszczów w stosunku do ilości węglowodanów) do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta. W wytycznych podano instrukcję prostego przygotowania preparatu Ketocal w zależności od potrzebnych proporcji tłuszczów do węglowodanów (wyjściowa proporcja tłuszczów do węglowodanów w preparacie Ketocal wynosi 4:1).</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</p>
<p>CRMR PNDS 2022 (Francja) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą padaczek wrażliwych na leczenie witaminami</u></p> <p>W dokumencie wspomniano o postępowaniu leczniczym w deficycie dehydrogenazy pirogronianu (rozpoznanie to nie wchodziło w zakres odnalezionego opracowania) polegającym na stosowaniu diety ketogenicznej i tiaminy (oraz biotyny).</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</p>
<p>Italian LAE 2023 (Włochy) Konflikt interesów: zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą stosowania diety ketogenicznej w padaczce</u></p> <p><i>W międzynarodowym konsensusie stwierdzono, że dietę ketogeniczną należy oferować dziecku po nieskutecznych próbach leczenia za pomocą średnio 2,6 (odchylenie standardowe; SD 0,9) leków przeciwdrgawkowych. W szczególności opisano kilka stanów, w przypadku których dieta ketogeniczna okazała się znacznie korzystniejsza (>70%) niż średnia odpowiedź na dietę ketogeniczną wynosząca 50%: (...) zespół niedoboru GLUT1 (GLUT1DS), niedobór dehydrogenazy pirogronianowej (PDH) (...). W tych stanach międzynarodowy konsensus badawczy zaleca rozważenie diety ketogenicznej jeszcze wcześniej. Jednakże randomizowane badania kliniczne wykazujące skuteczność w danych wskazaniach są dostępne tylko w przypadku kilku chorób. (...) W określonych przypadkach czas trwania diety ketogenicznej może zostać wydłużony, a nawet może ona być stosowana dożywotnio, jak w przypadku GLUT1DS (...).</i></p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</p>

CRMR PNDS - Centre de référence pour les épilepsies rares (CRMR) - Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS); CRMR G2M – Centre de référence pour les épilepsies rares (CRMR) - certificat de prise en charge spécialisée — filiere g2m (G2M); Glut1DS – zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (ang. Glut1 deficiency syndrome); 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; PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne

* Ponadto odnaleziono wskazówki dla lekarzy dotyczące stosowania diety ketogenicznej opublikowane przez NHS Norfolk and Waveney w marcu 2024 r.: Information for General Practice - Ketogenic Diet therapy (KDT). Wskazówki te dotyczą praktycznego wdrożenia wytycznych NICE 2022 (NG217). Wśród zalecanych źródeł wymieniają m.in. K.Yo. (https://nwknowledgenow.nhs.uk/wp-content/uploads/2024/03/KetogenicDiet_PPMO_Nutrition_01032026.pdf)

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego 31.05.2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania śsspż K.Yo/Keyo we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt Glut1 i deficyt dehydrogenazy pirogronianu. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 5.09.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.06.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4211.16.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: Pacjenci z padaczką lekooporną, deficytem transportera glukozy Glut1 lub deficytem dehydrogenazy pirogronianu.

Interwencja: K.Yo lub Keyo.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Keyo w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 do niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu K.Yo lub Keyo opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4211.16.2021. Z tego względu przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie niesystematyczne przy pomocy wyszukiwarek <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>.

Odnaleziono trzy opisy przypadków zamieszczone na stronie producenta⁸: K.Yo Case Study 2022a, K.Yo Case Study 2022b i K.Yo Case Study 2022c. Wszystkie dotyczyły zastosowania produktu K.Yo jako elementu diety ketogenicznej u dzieci z padaczką lekooporną.

Ponadto zdecydowano się przedstawić wyniki przeglądu systematycznego Cameron 2024 dotyczącego stosowania diety ketogenicznej u dzieci z padaczką oporną na leczenie, deficytem transportera glukozy GLUT-1 (GLUT-1DS) i deficytem dehydrogenazy pirogronianu (PDHD).

Podjęto także próbę znalezienia wyników badania wspomnianego w raporcie OT.4211.16.2021, którego wyniki nie były wówczas dostępne: „Evaluation of Keyo in Children With Epilepsy (Keyo)”, obejmującego populację pacjentów od 3. roku życia z padaczką trudną do leczenia lub zespołem deficytu transportera glukozy na diecie ketogenicznej (n=17). Na stronie rejestru w dalszym ciągu nie są dostępne wyniki z badania, mimo że jako datę jego zakończenia wskazano czerwiec 2016 r.⁹ W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego za pomocą <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/> również nie udało się odszukać wyników badania.

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

K.Yo Case Study 2022a

Opis przypadku zastosowania K.Yo w żywieniu doustnym i dojelitowym u 13-letniego chłopca z padaczką lekooporną. U pacjenta zdiagnozowano stwardnienie guzowate oraz padaczkę, rozpoznania towarzyszące obejmowały zaburzenie ze spektrum autyzmu, wielotorbielowatość nerek, nadciśnienie, hiperlipidemię (przed wdrożeniem diety ketogenicznej) oraz zespół jelita drażliwego. Przed rozpoczęciem stosowania diety

⁸ <https://www.vitaflo-via.com/>

⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02915211?term=Keyo&rank=>

występowały u pacjenta liczne napady drgawek toniczno-klonicznych, z okresami występowania napadów codziennie. Gdy zbierane były informacje do opisu przypadku, od 14 miesięcy występowały u pacjenta tylko drgawki o mniejszym nasileniu z częstotliwością kilku napadów w tygodniu. Stosowane leki: amlodypina, atenolol, oksybutynina, trimetoprim, klobazam, arypiprazol, lorazepam, simwastatyna. Pacjent w niedawnej przeszłości odstawił wigabatrynę i od 14 miesięcy nie stosował midazolamu, który wcześniej przyjmował mniej więcej raz w miesiącu. Dietę ketogeniczną wdrożono u pacjenta w wieku 7 lat, z dobrą odpowiedzią. Trzy lata później, po okresie ostrej behawioralnej odmowy jedzenia i żywieniu przez sondę nosowo-żołądkową, wykonano u pacjenta przezskórną endoskopową gastrostomię (PEG). U pacjenta stosowano klasyczną dietę doustną 3:1 (dziennie około 3 posiłki, każdy po 250-300 kcal, oraz 2 przekąski, każda po 200-300 kcal), włączając do niej 1 opakowanie K.Yo jako posiłek lub przekąskę. W żywieniu dojelitowym stosowano dietę 4:1 (2x175 ml w ciągu dnia oraz 400 ml w nocy, w zależności od ilości pożywienia przyjętej przez pacjenta doustnie, dobowo ok. 550-750 ml żywienia). Dieta zawierała również pewną ilość średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych w celu zwiększenia efektu ketogenicznego (w zakresie tolerowanym przez pacjenta). Dziennie pacjent przyjmował średnio 2300 kcal oraz 27-39 g białka w żywieniu dojelitowym i K.Yo (nie licząc zmiennej ilości białka z innych źródeł przyjmowanych doustnie). Celem diety była optymalizacja ketozy przy jednoczesnym spełnieniu wymagań odżywczych i osobistych preferencji pacjenta. Matka chłopca otrzymała wskazówki, jak zastosować K.Yo jako żywienie dojelitowe w sytuacjach, gdy jej syn nie mógł lub nie chciał przyjmować pożywienia i napojów doustnie. Stan pacjenta (wagę, ketozę i stosowanie się do diety) monitorowano za pomocą wizyt kontrolnych z badaniami laboratoryjnymi co 6 miesięcy oraz regularnych kontaktów telefonicznych lub za pomocą poczty elektronicznej z matką pacjenta pomiędzy wizytami. Pacjent zwykle przyjmował 1 opakowanie K.Yo dziennie – zazwyczaj bez trudności przyjmował produkt doustnie, ale możliwość podania go także dojelitowo ułatwiała przestrzeganie diety w przypadkach ograniczenia możliwości żywienia doustnego, zaś podczas przebywania poza domem dawał on możliwość spożycia części wyznaczonej ilości pożywienia doustnie (a w razie konieczności – podania przez PEG) zamiast stosowania w takich sytuacjach wyłącznie żywienia dojelitowego.

K.Yo Case Study 2022b

Opis dotyczy zastosowania K.Yo jako dodatkowego źródła pożywienia dla 6-letniego chłopca z padaczką lekooporną, żywionego dojelitowo. U wcześniej zdrowego pacjenta w wieku 5½ lat nastąpiło nagłe pogorszenie stanu neurologicznego z napadami drgawek niereagującymi w istotnym stopniu na leki przeciwpadaczkowe. 3 miesiące po pojawieniu się drgawek pacjent został skierowany do szpitala w celu pilnego rozpoczęcia stosowania diety ketogenicznej. Miesiąc po rozpoczęciu diety postawiono rozpoznanie podostrego stwardniającego zapalenie mózgu (SSPE). Leki stosowane przez pacjenta: lewetyracetam, gabapentyna, klobazam, klonidyna, wlewy immunoglobulin, rybawiryna, melatonina oraz doraźnie: midazolam dopoliczkowo, wodzian chloralu, bisakodyl w czopkach. Wraz z rozwojem choroby pojawiły się zaburzenia związane z połykaniem. W celu zaspokojenia potrzeb żywieniowych pacjenta najpierw założono sondę nosowo-żołądkową, a następnie wykonano gastrostomię. Wdrożono u pacjenta klasyczną dietę ketogeniczną, stopniowo dochodząc do najwyższej tolerowanej proporcji tłuszczów do białek i węglowodanów, wynoszącej 2,5:1. Celem postępowania dietetycznego było zapewnienie odpowiedniego wzrostu i stanu odżywienia oraz osiągnięcie ketozy i zmniejszenie aktywności napadowej. Dietę wprowadzano w warunkach szpitalnych. W krótkim czasie po rozpoczęciu stosowania diety nastąpiła u pacjenta niewielka poprawa w zakresie czujności, co umożliwiło częściowy powrót do żywienia doustnego w dni, w które czujność pacjenta była wyższa. Rodzice otrzymali przepisy dla diety ketogenicznej w proporcji 2,5:1, jednak trudnością okazała się m.in. konsystencja produktów dostępnych w szpitalu. K.Yo łatwo było dostosować do wymaganej proporcji przez dodanie proszku węglowodanowego. W ciągu tygodnia poziom ketonów u pacjenta wzrósł do 3 mmol/l i rozpoczęto leczenie immunoglobulinami, a następnie rybawiryną. Nie obserwowano napadów padaczkowych, choć trudno było przypisać ten fakt wyłącznie diecie ketogenicznej. Przez kolejne 2 miesiące w szpitalu dziecko pozostawało na diecie. Poziom ketonów obniżył się do ok. 1 mmol/l, ale napadów padaczkowych nadal nie obserwowano. Ze względu na charakter choroby podstawowej poprawa funkcjonowania pacjenta była niewielka i zdolność połykania pozostała zmienna. Użycie K.Yo jako produktu uzupełniającego dawało możliwość podawania żywności doustnie, co było pozytywnie przyjmowane przez pacjenta. Chłopiec pozostawał na diecie ketogenicznej przez 2 miesiące po wypisie ze szpitala, kontynuując przyjmowanie K.Yo jako doustnego produktu uzupełniającego stosowane żywienie dojelitowe. Kontrola po 3 miesiącach wykazała wzrost wagi do 23 kg (75 centyl) i brak zmian w zakresie wzrostu. Po 4 miesiącach stosowania zdecydowano o zakończeniu diety ketogenicznej. Pacjent pozostał wolny od napadów padaczkowych. Z perspektywy dietetycznej walorami praktycznymi K.Yo są łatwość dostosowywania proporcji i wzięcia produktu ze sobą; nadaje się on także do stosowania w ramach żywienia szpitalnego.

K.Yo Case Study 2022c

Opis przypadku dotyczy zastosowania K.Yo jako elementu diety ketogenicznej u 10-letniej dziewczynki z padaczką lekooporną. U pacjentki rozpoznano padaczkę uogólnioną, objawy pojawiły się w wieku 2 lat. Napady

występowały codziennie, powodując powolne postępy w szkole. Występowała również ataksja, okresy ślinienia się i trudności z połykaniem. Z powodu uszkodzenia zębów w wyniku napadów atonicznych pacjentka stosowała miękką, papkową dietę. Konsultowany wcześniej szkolny dietetyk przepisał jej codzienny wysokoenergetyczny napój uzupełniający dla dzieci na bazie soku. Pomimo prób leczenia 6 lekami przeciwpadaczkowymi utrzymywały się codzienne napady padaczkowe. W wieku 8 lat i 9 miesięcy pacjentka została skierowana na dietę ketogeniczną. Stosowane leki: etosuksymid, walproinian sodu, klobazam. Celem leczenia dietetycznego było zredukowanie liczby napadów oraz zapewnienie właściwego wzrostu i podaży mikroelementów. W momencie skierowania pacjentka ważyła 20 kg i miała 119 cm wzrostu. Wybrana została proporcja diety ketogenicznej 3:1. Na wizycie kontrolnej po 3 miesiącach stosowania klasycznej diety ketogenicznej dziewczynka (wiek: 9 lat) ważyła 20,1 kg (wzrostu nie zmierzono). Ze względu na trudności związane z ograniczeniami dotyczącymi zawartości białka w diecie, na prośbę rodziców wdrożono zmodyfikowaną dietę ketogeniczną. Na wizycie kontrolnej po 6 miesiącach diety pacjentka była w wieku 9 lat i 3 miesięcy, ważyła 20,9 kg i miała 120,4 cm wzrostu. Poziom ketonów utrzymywał się >3 mmol/l i odnotowano 50% redukcję występowania napadów padaczkowych, ale spadł do <3 mmol/l. Na wizycie kontrolnej po 12 miesiącach stwierdzono poprawę masy ciała pacjentki (wiek 9 lat i 8 miesięcy, masa ciała 23,6 kg, wzrostu nie zmierzono – odmowa). Matka dziewczynki zgłosiła jako trudność uwzględnienie w diecie wymaganej ilości tłuszczu, a także produktów białkowych ze względu na konieczność modyfikacji tekstury. Utrzymanie ketozy stało się trudne do osiągnięcia, poziom ketonów spadł do 1,8-2,2 mmol/l. Zdolność połykania uległa pogorszeniu, a spożycie Fruitivits spadło do około 50% zalecanego. Dietetyk przepisał przyjmowanie 1-2 opakowań K.Yo dziennie. Na wizycie kontrolnej po 18 miesiącach (wiek 10 lat i 1 miesiąc, waga 23,25 kg, wzrost 124,2 cm) stwierdzono przebiecie przez pacjentkę epizodu zapalenia migdałków i, jako następstwo, bezdrgawkowego stanu padaczkowego. Niechętnie jadła, chociaż tolerowała K.Yo. Opracowano plan na czas choroby, polegający na podawaniu 4-5 pojemników K.Yo w celu zaspokojenia potrzeb żywieniowych: zapewnienia wymaganej ilości energii, wysokiego spożycia tłuszczu (120-150 g/dzień, ok. 90% wartości energetycznej), zaspokojenia zapotrzebowania na białko (32-40 g), ograniczonej podaży węglowodanów (8-10 g), zwiększonego spożycia witamin i minerałów w celu zapewnienia podaży zgodnej z dolnym zakresem wartości referencyjnych, braku utraty wagi i utrzymania ketozy (>3 mmol/l). W miarę poprawy stanu pacjentki spożycie K.Yo zmniejszyło się do 1-2 sztuk dziennie, ponieważ była w stanie powrócić do swojej normalnej diety ketogenicznej. Przypadek ten ilustruje trudności związane z przestrzeganiem diety ketogenicznej w przypadku zaburzeń połykania i zastosowanie w tej sytuacji K.Yo jako pożywienia o odpowiedniej teksturze i niewielkiej objętości – jako gotowe do spożycia uzupełnienie diety lub jako jedyne źródło pożywienia w okresach niedostatecznej podaży składników odżywczych.

Cameron 2024

Przegląd systematyczny dotyczący stosowania diety ketogenicznej u dzieci z padaczką oporną na leczenie, deficytem transportera glukozy GLUT-1 (GLUT-1DS) i deficytem dehydrogenazy pirogronianu (PDHD). Przegląd baz MEDLINE, CINAHL, AMED, EmBASE, CAB Abstracts, Scopus i Food Science Source przeprowadzono we wrześniu 2021 r., aktualizację w lutym 2024 roku. Do przeglądu włączono 320 publikacji obejmujących przeglądy systematyczne i badania pierwotne dowolnego typu. Nie włączano doniesień konferencyjnych i opisów przypadków. Spośród 298 włączonych badań pierwotnych 61,1% (n=182) dotyczyło stosowania diety ketogenicznej u pacjentów z padaczką oporną na leczenie, 5% (n=15) u pacjentów z GLUT-1DS, 1,7% (n=5) u pacjentów z PDHD.

Padaczka lekooporna

Według przeglądu Cochrane z 2020 roku (Martin-McGill 2020), obejmującego 13 badań RCT, ale z małą liczebnością badanych grup, dostępne dowody naukowe są niskiej jakości, jednakże w przypadku dzieci z padaczką lekooporną niekwalifikującą się do leczenia chirurgicznego, dieta ketogeniczna (KD) powinna być dostępna jako opcja terapeutyczna. U dzieci otrzymujących KD zaobserwowano trzy razy większe prawdopodobieństwo stanu wolnego od napadów oraz sześciokrotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania co najmniej 50% redukcji częstości napadów.

Pozostałe odnalezione przeglądy systematyczne dotyczące stosowania u dzieci z padaczką oporną na leczenie diety ketogenicznej (KD) (Keene 2006), a także klasycznej diety ketogenicznej (CKD) i zmodyfikowanej diety Atkinsa (MAD) (Li 2013, Rezaei 2019, Mhanna 2022), CKD i średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) (Henderson 2006, Lefevre 2023), CKD, MAD i diety o niskim indeksie glikemicznym (LGIT) (Desli 2022); CKD, MAD i MCT (Sourbron 2020, Christensen 2021), CKD, MAD, MCT, KD i LGIT (Devi 2023) oraz LGIT (Rezaei 2018), również wskazują na ich skuteczność i zasadność stosowania w leczeniu padaczki lekoopornej.

Deficyt transportera glukozy GLUT-1

Wśród 15 odnalezionych badań dotyczących stosowania diety ketogenicznej u pacjentów z deficytem GLUT-1 nie było badań RCT lub quasi-experimental. Do przeglądu włączono 4 badania retrospektywne, 1 prospektywne, 1 ambispektywne, 5 opisów serii przypadków, 4 badania kwestionariuszowe. W części badań raportowano,

że wszyscy pacjenci stosujący KD byli wolni od napadów (Wang 2022, Harris 2008), podczas gdy w pozostałych badaniach odsetek pacjentów wolnych od napadów wynosił 83% (Gumus 2015) i 80% (Klepper 2005). W badaniu kwestionariuszowym raportowano, że stosowanie różnych typów diety ketogenicznej (CKD, MAD, MCT KD and LGIT) pozwala na pozostawanie wolnym od napadów (Oguni 2018). Gorsze wyniki wiązały się z niższą ketozą, starszym wiekiem w momencie diagnozy, działania niepożądanymi KD (Bekker 2019).

Deficyt dehydrogenazy pirogronianu (PDHD)

Wśród 5 odnalezionych badań dotyczących stosowania diety ketogenicznej u pacjentów z PDHD były 2 badania prospektywne, 1 badanie ambispektywne i 2 opisy serii przypadków. Według otrzymanych wyników dieta ketogeniczna może poprawić wyniki neurologiczne i długość życia, pozytywnie wpływa na zmniejszenie objawów padaczkowych, sen i rozwój mowy, zmniejsza liczbę hospitalizacji, ale odnotowano również komplikacje, takie jak ostre zapalenie trzustki (Wexler 1997, Sofou 2017, Falk 1976, Inui 2022).

Wnioski z przeglądu

Zdaniem autorów przeglądu, w oparciu o włączone publikacje można wysnuć wniosek, że dieta ketogeniczna jest skuteczna, bezpieczna i dobrze tolerowana.

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

3.5. Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego analitycy Agencji nie odnaleźli żadnego badania dotyczącego śsspż K.Yo w ocenianych wskazaniach. W wyniku dodatkowego wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono trzy opisy przypadków zamieszczone na stronie internetowej producenta, dotyczące zastosowania produktu K.Yo jako elementu diety ketogenicznej u dzieci z padaczką lekooporną. Podjęto ponadto próbę znalezienia wyników badania wspomnianego w poprzednim opracowaniu, dotyczącego zastosowania Keyo u dzieci z padaczką, które według informacji w rejestrze zostało zakończone w czerwcu 2016 r., ale w dalszym ciągu nie były one dostępne.

Odnalezione opisy przypadków dotyczyły zastosowania K.Yo w żywieniu doustnym i dojelitowym u 13-letniego chłopca ze stwardnieniem guzowatym oraz padaczką, w żywieniu doustnym i dojelitowym u 6-letniego chłopca z podoстрыm stwardniającym zapaleniem mózgu oraz w żywieniu doustnym u 10-letniej dziewczynki z padaczką uogólnioną. Autorzy opisów zwrócili uwagę na możliwość podania K.Yo także w żywieniu dojelitowym, dostosowywania produktu do proporcji stosowanej diety i brak konieczności przygotowywania do spożycia, a także możliwość stosowania w przypadku zaburzeń połykania oraz jako jedyne źródło pożywienia.

W opracowaniu przedstawiono także wyniki przeglądu systematycznego Cameron 2024, dotyczącego stosowania diety ketogenicznej u dzieci z padaczką oporną na leczenie, deficytem transportera glukozy GLUT-1 (GLUT-1DS) i deficytem dehydrogenazy pirogronianu (PDHD). Według przeglądu Cochrane z 2020 roku u dzieci z padaczką lekooporną otrzymujących dietę ketogeniczną (KD) zaobserwowano trzy razy większe prawdopodobieństwo stanu wolnego od napadów oraz sześciokrotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania co najmniej 50% redukcji częstości napadów. Pozostałe odnalezione przeglądy systematyczne również wskazują na skuteczność i zasadność stosowania diety ketogenicznej w leczeniu padaczki lekoopornej. W GLUT-1DS raportowana w badaniach włączonych do przeglądu skuteczność KD wynosiła od 83% do 100%. Według wyników 5 odnalezionych badań dotyczących pacjentów z PDHD stosowanie KD może poprawić wyniki neurologiczne i długość życia, pozytywnie wpływa na zmniejszenie objawów padaczkowych, sen i rozwój mowy i zmniejsza liczbę hospitalizacji, ale odnotowano również komplikacje takie jak ostre zapalenie trzustki. Zdaniem autorów przeglądu, w oparciu o włączone publikacje można wysnuć wniosek, że dieta ketogeniczna jest skuteczna, bezpieczna i dobrze tolerowana.

W poprzednim opracowaniach Agencji OT.4211.16.2021 nie odnaleziono dowodów naukowych spełniających kryteria wyszukiwania. W opracowaniu OT.4311.10.2017 przedstawiono jedynie udostępnione przez producenta wyniki nieopublikowanego 7-dniowego jednoramiennego badania śsspż Keyo.

Głównym ograniczeniem opracowań jest fakt, iż dowody naukowe bezpośrednio dotyczące śsspż K.Yo w ocenianych wskazaniach są bardzo niskiej jakości i umieszczone są jedynie na stronie internetowej producenta. Dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa diety ketogenicznej w ocenianych wskazaniach są liczne, ale zazwyczaj nie doprecyzowują, jakie śsspż stosowano.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Ze względu na fakt, iż w ramach obecnego zlecenia nie dokonano zmian analizowanych wskazań, nie zwrócono się z prośbą o opinie eksperckie.

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

Zgodnie z informacjami przedstawionymi we wcześniejszych opracowaniach (nr OT.4311.10.2017 i OT.4211.16.2021), w 2018 r. średnia cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe 100 g śsspz Keyo wynosiła 24,68 zł (ok. 1 184,64 zł za opakowanie 48 x 100 g), a w 2021 r. szacunkowa cena netto zawierająca marżę hurtową za opakowanie jednostkowe 100 g śsspz Keyo wynosiła ok. 29,23 zł (1 403,25 zł za opakowanie 48 x 100 g).

Obecnie (dane z maja 2024 r.), zgodnie z informacjami zawartymi w piśmie znak PLD.45341.670.2024.1.KSz z 15.07.2024 r., szacunkowa cena netto zawierająca marżę hurtową śsspz K.Yo emulsja doustna 100 g wynosi od 44,61 do 54,51 zł/szt., w zależności od rodzaju produktu i wielkości opakowania zbiorczego (szczegóły rozdz. 1.1). W 2017 r. sprowadzono łącznie 1 158 opakowań jednostkowych śsspz Keyo dla 11 pacjentów z analizowanymi wskazaniami na łączną kwotę refundacji wynoszącą 28 576,04 zł netto (podana kwota nie zawiera podatku VAT, marży hurtowej oraz marży detalicznej produktu ani dopłaty świadczeniobiorców). W 2020 r. sprowadzono 12 960 opakowań jednostkowych, zgody na refundację Keyo w ocenianych wskazaniach otrzymało 89 pacjentów (unikalne numery PESEL), a kwota refundacji wzrosła do 378 877,50 zł (uwzględniono marżę hurtową). W 2023 r. sprowadzono 18 888 opakowań dla 79 pacjentów z analizowanymi wskazaniami, a łączna kwota refundacji wynosiła 889 262,88 zł (uwzględniając marżę hurtową). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Refundacja śsspz Keyo* zgodnie z danymi z poprzednich opracowań oraz śsspz K.Yo^ zgodnie z danymi z aktualnego zlecenia MZ

Numer opracowania	Cena opakowania jednostkowego	Liczba sprowadzonych opakowań jednostkowych	Liczba pacjentów z analizowanymi wskazaniami	Łączna kwota refundacji
OT.4311.10.2017*	24,68 zł/szt. (średnia cena zbytu netto)	1 158 szt.	11 pacjentów	28 576,04 zł
OT.4211.16.2021*	29,23 zł/szt. (szacunkowa cena netto zawierająca marżę hurtową)	12 960 szt.	89 pacjentów	378 877,50 zł (zawiera marżę hurtową)
OT.4211.23.2024^ (bieżące opracowanie)	44,61-54,51 zł/szt. (szacunkowa cena netto zawierająca marżę hurtową)	18 888 szt.	79 pacjentów	889 262,88 zł (zawiera marżę hurtową)

Koszt poszczególnych opakowań zbiorczych śsspz K.Yo zgodnie z danymi z aktualnego zlecenia MZ, w szczególności koszt ponoszony przez płatnika publicznego, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Koszt opakowań zbiorczych śsspz K.Yo

Nazwa	Opakowanie	Koszt opakowania zbiorczego*					
		CH [PLN] **	CHB [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
K.Yo chocolate flavours, emulsja doustna 100 g	opakowanie zbiorcze (4 sztuki)	218,04	228,94	246,89	ryczałt (za opakowanie jednostkowe)	12,80	234,09
	opakowanie zbiorcze (36 sztuk)	1 605,99	1 686,29	1 734,86		115,20	1 619,66
K.Yo vanilla flavours, emulsja doustna 100 g	opakowanie zbiorcze (4 sztuki)	198,09	207,99	225,45		12,80	212,65
	opakowanie zbiorcze (36 sztuk)	1 605,99	1 686,29	1 734,86		115,20	1 619,66
Źródło		Ministerstwo Zdrowia (raporty ZSMOPL)	Ustawa o refundacji: art. 2 pkt 5a (+5% VAT)***	Ustawa o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7	Ustawa o refundacji: art. 39 ust. 1, art. 6 ust. 2 pkt 2, art. 6 ust. 6	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1, art. 15 ust. 9	

* Według danych przekazanych przez MZ pismem znak PLD.45341.670.2024.1.KSz z 15.07.2024 r. śsspz K.Yo w 2023 r. sprowadzany był w opakowaniach zbiorczych po 4 sztuki i po 36 sztuk, brak informacji, aby w ramach importu docelowego sprowadzono opakowania jednostkowe. Podane ceny również dotyczą opakowań zbiorczych. W związku z tym koszt dla płatnika oszacowano z uwzględnieniem opakowań zbiorczych.

** szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową (pismo znak PLD.45341.670.2024.1.KSz z 15.07.2024 r.)

*** Zgodnie z Ustawą z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2024 r. poz. 361, z późn. zm.) – Załącznik 10. WYKAZ TOWARÓW I USŁUG OPODATKOWANYCH STAWKĄ PODATKU W WYSOKOŚCI 5%.

Oszacowanie kosztów śsspz K.Yo w kolejnym roku refundacji wykonano przyjmując koszt opakowań zbiorczych dla płatnika publicznego równy kosztowi przedstawionemu w zleceniu MZ (Tabela 6). Ze względu na niepełne dane dotyczące liczby sprowadzonych opakowań i duże rozbieżności między danymi za rok 2017 a danymi za lata 2020 i 2023, nie było możliwe w sposób wiarygodny wyznaczenie trendu liniowego dla wzrostu całkowitej liczby opakowań jednostkowych w kolejnych latach refundacji. W związku z tym oparto się na porównaniu danych z 2023 i 2020 roku. 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 2023 a 2020. Oszacowana w ten sposób liczba opakowań jednostkowych sprowadzonych w kolejnym roku refundacji wynosi 21 760 sztuk, a prognozowany całkowity koszt dla płatnika publicznego oszacowany został na 1 055 100,38 PLN. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Powyższe koszty oszacowano z uwzględnieniem różnic w cenie opakowań jednostkowych w zależności od smaku śsspz i wielkości opakowania zbiorczego (rozdz. 1.1, Tabela 2). Ze względu na różnice w koszcie opakowanie jednostkowego w zależności od wielkości opakowanie zbiorczego, przeprowadzono dodatkowe oszacowanie z uwzględnieniem jedynie opakowań po 36 sztuk. W przypadku sprowadzania wyłącznie opakowań zbiorczych po 36 sztuk, szacowany całkowity koszt dla płatnika publicznego w kolejnym roku refundacji wynosiłby 979 896,95 PLN (obniżenie o 75 203,43 PLN, tj. o 7,1%), a ponadto nie występowałaby różnica w cenie w zależności od smaku śsspz, widoczna w przypadku opakowań zbiorczych po 4 szt.

Tabela 7. Oszacowanie kosztów śsspz K.Yo w kolejnym roku refundacji

Nazwa	Opakowanie	Refundacja w 2023 r.			Oszacowanie kosztów na kolejny rok refundacji			
		Liczba unikalnych nr. PESEL we wnioskach	Liczba opakowań zbiorczych	Całkowita liczba opakowań jednostkowych	Liczba opakowań zbiorczych*	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]	Całkowita liczba opakowań jednostkowych	Całkowity koszt dla płatnika publicznego [PLN]
K.Yo chocolate flavours, emulsja doustna 100 g	opakowanie zbiorcze (4 sztuki)	79	1012	18 888	1166	273 022,38	21 760	1 055 100,38
	opakowanie zbiorcze (36 sztuk)		238		274	444 253,94		
K.Yo vanilla flavours, emulsja doustna 100 g	opakowanie zbiorcze (4 sztuki)		335		386	82 098,05		
	opakowanie zbiorcze (36 sztuk)		137		158	255 726,01		

* Liczbę opakowań w kolejnym roku refundacji oszacowano, zwiększając liczby opakowań z 2023 r. o 1/3 procentowego wzrostu liczby sprowadzonych opakowań jednostkowych w 2023 r. względem danych z 2020 r. (1/3 z 45,7%; dane z Tabeli 5)

6. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4311.10.2017 i OT.4211.16.2021. Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości nr 25/2018 (nr w BIP 181/2017) i nr 76/2021 (nr w BIP 78/2021) oraz pozytywne Rekomendacje Prezesa nr 24/2018 (nr w BIP 181/2017) i nr 76/2021 (nr w BIP 78/2021) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspz) Keyo we wskazaniach:

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

Obecne zlecenie MZ (znak pisma PLD.45341.670.2024.1.KSz) dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację śsspz K.Yo chocolate flavours, emulsja doustna oraz K.Yo vanilla flavours, emulsja doustna, we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu.

W 2021 r. producent w pewnym stopniu zmodyfikował skład ocenianego śsspz (m.in. zwiększył dwukrotnie zawartość DHA) i zmienił jego nazwę z Keyo na K.Yo. Przeznaczenie produktu nie uległo zmianie. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach nr OT.4311.10.2017 i OT.4211.16.2021 w zakresie:

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

Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych przeprowadzono w dniu 10.09.2024, w celu zaktualizowania informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu nr OT.4211.16.2021. Do analizy włączano publikacje opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie OT.4211.16.2021, tj. od 31.05.2021 r.

Odnaleziono 7 dokumentów wytycznych opublikowanych po dacie poprzedniego wyszukiwania:

- wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) z 2022 r., dotyczące diagnostyki i leczenia padaczki,
- kanadyjskie zalecenia prowincji Ontario z 2023 r., dotyczące leczenia lekoopornej padaczki u dorosłych i dzieci, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego,
- brytyjskie wytyczne NICE z 2022 r., dotyczące padaczek u dzieci, młodzieży i dorosłych,
- dwa francuskie dokumenty wytycznych Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) G2M z 2023 r., dotyczące postępowania w stanach nagłych w deficycie transportera glukozy GLUT-1 oraz w deficycie dehydrogenazy pirogronianu,
- francuski dokument Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) z 2022 r., dotyczący padaczek wrażliwych na leczenie witaminami,
- rekomendacje Italian League against Epilepsy Dietary Therapy Study Group (Italian LAE) z 2023 r., dotyczące stosowania diety ketogenicznej w padaczce.

Poza wytycznymi PTN 2022, które nie odnoszą się do leczenia dietetycznego we wskazaniach będących przedmiotem niniejszego opracowania, wszystkie pozostałe odnalezione dokumenty wymieniają dietę ketogeniczną jako sposób postępowania: w padaczce lekoopornej (Ontario 2023, NICE 2022, Italian LAE 2023), w deficycie transportera glukozy GLUT-1 (Ontario 2023, NICE 2022, CRMR G2M 2023a, Italian LAE 2023) i w deficycie dehydrogenazy pirogronianu (Ontario 2023, NICE 2022, CRMR G2M 2023b, CRMR PNDS 2022,

Italian LAE 2023). Wytyczne Ontario 2023 podają, że w deficycie transportera glukozy GLUT-1 i w deficycie dehydrogenazy pirogronianu dietę ketogeniczną należy uznać za leczenie pierwszego wyboru. Wytyczne CRMR G2M 2023a i CRMR G2M 2023b podają dietę ketogeniczną jako sposób leczenia stosowany w tych dwóch wskazaniach przewlekłe, a w wytycznych Italian LAE 2023 przytoczono wyniki wskazujące na istotnie wyższy niż przeciętna (70% vs. 50%) odsetek odpowiedzi na dietę ketogeniczną w przypadku m.in. tych dwóch chorób oraz stwierdzono, że w określonych przypadkach, np. w deficycie transportera glukozy GLUT-1, dieta ketogeniczna może być stosowana dożywotnio.

Odnalezione w ramach obecnej aktualizacji wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszych opracowaniach Agencji (OT.4311.10.2017 i OT.4211.16.2021). Według odnalezionych wówczas odpowiednio 12 i 8 dokumentów wytycznych, dieta ketogeniczna jest zalecana we wszystkich wskazaniach będących przedmiotem niniejszego opracowania. Podobnie jak w obecnym raporcie, w poprzednio opisywanych wytycznych nie odnoszono się bezpośrednio do śsspż K.Yo (Keyo). Jedynie 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, wśród zalecanych śsspż wymieniają m.in. K.Yo.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego analitycy Agencji nie odnaleźli żadnego badania dotyczącego śsspż K.Yo w ocenianych wskazaniach. W wyniku dodatkowego wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono trzy opisy przypadków zamieszczone na stronie internetowej producenta, dotyczące zastosowania produktu K.Yo jako elementu diety ketogenicznej u dzieci z padaczką lekooporną. Podjęto ponadto próbę znalezienia wyników badania wspomnianego w poprzednim opracowaniu, dotyczącego zastosowania Keyo u dzieci z padaczką, które według informacji w rejestrze zostało zakończone w czerwcu 2016 r., ale w dalszym ciągu nie były one dostępne.

Odnalezione opisy przypadków dotyczyły zastosowania K.Yo w żywieniu doustnym i dojelitowym u 13-letniego chłopca ze stwardnieniem guzowatym oraz padaczką, w żywieniu doustnym i dojelitowym u 6-letniego chłopca z podostym stwardniającym zapaleniem mózgu oraz w żywieniu doustnym u 10-letniej dziewczynki z padaczką uogólnioną. Autorzy opisów zwrócili uwagę na możliwość podania K.Yo także w żywieniu dojelitowym, dostosowywania produktu do proporcji stosowanej diety i brak konieczności przygotowywania do spożycia, a także możliwość stosowania w przypadku zaburzeń połykania oraz jako jedyne źródło pożywienia.

W opracowaniu przedstawiono także wyniki przeglądu systematycznego Cameron 2024, dotyczącego stosowania diety ketogenicznej u dzieci z padaczką oporną na leczenie, deficytem transportera glukozy GLUT-1 (GLUT-1DS) i deficytem dehydrogenazy pirogronianu (PDHD). Według przeglądu Cochrane z 2020 roku u dzieci z padaczką lekooporną otrzymujących dietę ketogeniczną (KD) zaobserwowano trzy razy większe prawdopodobieństwo stanu wolnego od napadów oraz sześciokrotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania co najmniej 50% redukcji częstości napadów. Pozostałe odnalezione przeglądy systematyczne również wskazują na skuteczność i zasadność stosowania diety ketogenicznej w leczeniu padaczki lekoopornej. W GLUT-1DS raportowana w badaniach włączonych do przeglądu skuteczność KD wynosiła od 83% do 100%. Według wyników 5 odnalezionych badań dotyczących pacjentów z PDHD stosowanie KD może poprawić wyniki neurologiczne i długość życia, pozytywnie wpływa na zmniejszenie objawów padaczkowych, sen i rozwój mowy i zmniejsza liczbę hospitalizacji, ale odnotowano również komplikacje takie jak ostre zapalenie trzustki. Zdaniem autorów przeglądu, w oparciu o włączone publikacje można wysnuć wniosek, że dieta ketogeniczna jest skuteczna, bezpieczna i dobrze tolerowana.

W poprzednim opracowaniu Agencji OT.4211.16.2021 nie odnaleziono dowodów naukowych spełniających kryteria wyszukiwania. W opracowaniu OT.4311.10.2017 przedstawiono jedynie udostępnione przez producenta wyniki nieopublikowanego 7-dniowego jednoramiennego badania śsspż Keyo.

Głównym ograniczeniem opracowań jest fakt, iż dowody naukowe bezpośrednio dotyczące śsspż K.Yo w ocenianych wskazaniach są bardzo niskiej jakości i umieszczone są jedynie na stronie internetowej producenta. Dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa diety ketogenicznej w ocenianych wskazaniach są liczne, ale zazwyczaj nie doprecyzowują, jakie śsspż stosowano.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z informacjami przedstawionymi we wcześniejszych opracowaniach (nr OT.4311.10.2017 i OT.4211.16.2021), w 2018 r. średnia cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe 100 g śsspż Keyo wynosiła 24,68 zł (ok. 1 184,64 zł za opakowanie 48 x 100 g), a w 2021 r. szacunkowa cena netto zawierająca marżę hurtową za opakowanie jednostkowe 100 g śsspż Keyo wynosiła ok. 29,23 zł (1 403,25 zł za opakowanie 48 x 100 g).

Obecnie (dane z maja 2024 r.), zgodnie z informacjami zawartymi w piśmie znak PLD.45341.670.2024.1.KSz z 15.07.2024 r., szacunkowa cena netto zawierająca marżę hurtową śsspż K.Yo emulsja doustna 100 g wynosi od 44,61 do 54,51 zł/szt., w zależności od rodzaju produktu i wielkości opakowania zbiorczego. W 2017 r. sprowadzono łącznie 1 158 opakowań jednostkowych śsspż Keyo dla 11 pacjentów z analizowanymi wskazaniami na łączną kwotę refundacji wynoszącą 28 576,04 zł netto (podana kwota nie zawiera podatku VAT, marży hurtowej oraz marży detalicznej produktu ani dopłaty świadczeniobiorców). W 2020 r. sprowadzono 12 960 opakowań jednostkowych, zgody na refundację Keyo w ocenianych wskazaniach otrzymało 89 pacjentów (unikalne numery PESEL), a kwota refundacji wzrosła do 378 877,50 zł (uwzględniono marżę hurtową). W 2023 r. sprowadzono 18 888 opakowań dla 79 pacjentów z analizowanymi wskazaniami, a łączna kwota refundacji wynosiła 889 262,88 zł (uwzględniając marżę hurtową).

Oszacowanie kosztów śsspż K.Yo w kolejnym roku refundacji wykonano przyjmując koszt opakowań zbiorczych dla płatnika publicznego równy kosztowi przedstawionemu w zleceniu MZ. Ze względu na niepełne dane dotyczące liczby sprowadzonych opakowań i duże rozbieżności między danymi za rok 2017 a danymi za lata 2020 i 2023, nie było możliwe w sposób wiarygodny wyznaczenie trendu liniowego dla wzrostu całkowitej liczby opakowań jednostkowych w kolejnych latach refundacji. W związku z tym oparto się na porównaniu danych z 2023 i 2020 roku. 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 2023 a 2020. Oszacowana w ten sposób liczba opakowań jednostkowych sprowadzonych w kolejnym roku refundacji wynosi 21 760 sztuk, a prognozowany całkowity koszt dla płatnika publicznego oszacowany został na 1 055 100,38 PLN.

Powyższe koszty oszacowano z uwzględnieniem różnic w cenie opakowań jednostkowych w zależności od smaku śsspż i wielkości opakowania zbiorczego. Ze względu na różnice w koszcie opakowanie jednostkowego w zależności od wielkości opakowanie zbiorczego, przeprowadzono dodatkowe oszacowanie z uwzględnieniem jedynie opakowań po 36 sztuk. W przypadku sprowadzania wyłącznie opakowań zbiorczych po 36 sztuk, szacowany całkowity koszt dla płatnika publicznego w kolejnym roku refundacji wynosiłby 979 896,95 PLN (obniżenie o 75 203,43 PLN, tj. o 7,1%), a ponadto nie występowałyby różnica w cenie w zależności od smaku śsspż, widoczna w przypadku opakowań zbiorczych po 4 szt.

Opinie ekspertów klinicznych

Nie dotyczy.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

7. Źródła

Rekomendacje kliniczne

PTN 2022	Rejdak K, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Błaszczuk B, Halczuk I, Rysz A, Rola R, Sienkiewicz-Jarosz H, Ryglewicz D. Diagnostyka i leczenie padaczki – rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 2022; 18 (4), 201-219. doi:10.5603/PPN.a2022.0028.
Ontario 2023	Provincial Guidelines for the Management of Drug-Resistant Epilepsy in Adults and Children who are not Candidates for Epilepsy Surgery. Version 2.0, Updated January 2023. https://ontarioepilepsyguidelines.ca/
NICE 2022	Epilepsies in children, young people and adults. National Institute for Health and Care Excellence. NG217. 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/ng217
CRMR G2M 2023a	CRMR G2M – Centre de référence pour les épilepsies rares (CRMR) - certificat de prise en charge spécialisée — filière g2m (G2M). Déficit Glut-1. 2023. https://www.filiere-g2m.fr/documentation/publication/198:protocole-d-urgence-deficit-en-glut-1
CRMR G2M 2023b	CRMR G2M – Centre de référence pour les épilepsies rares (CRMR) - certificat de prise en charge spécialisée — filière g2m (G2M). Déficit en Pyruvate Déshydrogénase (PDH). 2023. https://www.filiere-g2m.fr/documentation/publication/190:protocole-d-urgence-deficit-en-pyruvate-deshydrogenase-pdh
CRMR PNDS 2022	CRMR PNDS - Centre de référence pour les épilepsies rares (CRMR) - Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Epilepsies vitamino-sensibles. 2022 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3358939/fr/epilepsies-vitamino-sensibles
Italian LAE 2023	De Giorgis V, Tagliabue A, Bisulli F, Brambilla I, Camerini A, Cusmai R, Darra F, Dianin A, Domenica E, Lodi MAM, Matricardi S, Messina T, Operto F, Ragona F, Russo E, Varesio C, Volpi L, Zanaboni MP, Pasca L, Veggiotti P. Ketogenic dietary therapies in epilepsy: recommendations of the Italian League against Epilepsy Dietary Therapy Study Group. <i>Front Neurol.</i> 2023;14:1215618. doi:10.3389/fneur.2023.1215618.

Przeglądy systematyczne

Cameron 2024	Cameron T, Allan K, Kay Cooper. The use of ketogenic diets in children living with drug-resistant epilepsy, glucose transporter 1 deficiency syndrome and pyruvate dehydrogenase deficiency: A scoping review. <i>J Hum Nutr Diet.</i> 2024;37(4):827-846. doi:10.1111/jhn.13324
--------------	--

Opisy przypadków

K.Yo Case Study 2022a	Meskel R. Versatility in the use of K.Yo for oral and enteral tube feeding of an adolescent with drug resistant epilepsy. 2022. https://www.vitaflo-via.com/disorder-resources/ketogenic-diet/kyo-enteral-tube-feeding-case-study
K.Yo Case Study 2022b	Craig A. Use of K.Yo as a supplementary source of nutrition for a tube fed child with drug resistant epilepsy. 2022 https://www.vitaflo-via.com/disorder-resources/drug-resistant-epilepsy-ketogenic-diet/use-kyo-supplement-alongside-enteral-tube
K.Yo Case Study 2022c	Whiteley V. Use of K.Yo in the ketogenic diet of a paediatric patient with drug resistant epilepsy. 2022. https://www.vitaflo-via.com/disorder-resources/drug-resistant-epilepsy-ketogenic-diet/use-kyo-ketogenic-diet-paediatric-patient

Pozostałe publikacje

De Giorgis 2024	De Giorgis V, Pasca L, Aznar-Lain G, et al. Unraveling unmet needs in ketogenic dietary services: An ERN EpiCARE survey. <i>Epilepsia Open.</i> 2024;9(4):1582-1588. doi:10.1002/epi4.12968
NHS Norfolk and Waveney 2024	Information for General Practice - Ketogenic Diet therapy (KDT). NHS Norfolk and Waveney 2024 https://nwknowledge.nhs.uk/wp-content/uploads/2024/03/KetogenicDiet_PPMO_Nutrition_01032026.pdf

PBAC 2021	<p>High fat formula with vitamins, minerals and trace elements and low in protein and carbohydrate: Oral semi-solid, 100 g, 36; K.Yo®. Public Summary Document – March 2021 PBAC Meeting.</p> <p>https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/high-fat-formula-with-vitamins-minerals-and-trace-elements</p>
Raport nr OT.4211.16.2021	<p>Keyo we wskazaniach: padaczka lekooporna; deficyt transportera glukozy GLUT-1; deficyt dehydrogenazy pirogronianu Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. 9 czerwca 2021.</p> <p>https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/078/RPT/78_RPT_OT.4211.16.2021_Keyo_09062021_BIP.pdf</p>
Raport nr OT.4311.10.2017	<p>Keyo we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. 14 lutego 2018.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT Keyo 2018	<p>Rekomendacja nr 24/2018 z dnia 22 marca 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo, emulsja doustna, saszetka á 100 g we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu</p> <p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/181/REK/RP_24_2018_Keyo.pdf (dostęp: 5.09.2024)</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT Keyo 2021	<p>Rekomendacja nr 76/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Keyo, emulsja doustna, we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu.</p> <p>https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/078/REK/RP_76_2021_Keyo.pdf (dostęp: 5.09.2024)</p>
Stanowisko RP Keyo 2018	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2018 z dnia 19 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu</p> <p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/181/SRP/U_10_72_180319_stanowisko_25_Keyo_import.pdf (dostęp: 5.09.2024)</p>
Stanowisko RP Keyo 2021	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Keyo we wskazaniach: padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt dehydrogenazy pirogronianu.</p> <p>https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/078/SRP/U_25_153_14062021_s_76_Keyo_%C5%9Bssp%C5%BC_import_zacz.pdf (dostęp: 5.09.2024)</p>
Ulotka K.Yo 2023	<p>K.Yo datacard. Pack Size / Weight: 36 x 100g, 4 x 100g. Vitaflo, 2023. L0993_DC5_UK_1222</p> <p>https://www.nestlehealthscience.com/sites/default/files/2023-01/K-yo-datacard.pdf (data dostępu: 09.09.2024 r.)</p>
Ulotka Keyo 2020	<p>Keyo datacard. Pack Size / Weight 48 x 100g. Vitaflo, 2020. L0700_DC3_UK_0318</p> <p>https://www.nestlehealthscience.com.au/sites/default/files/2020-07/L0700_DC3_UK_0318%20KEYO%20COMPENDIUM%2018.pdf (data dostępu: 13.09.2024 r.)</p>

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline dla interwencji K.Yo (data ostatniego wyszukiwania: 5.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	K.Yo	0
#2	Keyo	76
#3	(K.Yo) OR (Keyo)	76
#4	Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]	4 530
#5	drug resistant epilepsy[Title/Abstract]	4 537
#6	(Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (drug resistant epilepsy[Title/Abstract])	7 943
#7	glucose transporter type 1 deficiency[Title/Abstract]	117
#8	Glut1 deficiency[Title/Abstract]	309
#9	(glucose transporter type 1 deficiency[Title/Abstract]) OR (Glut1 deficiency[Title/Abstract])	388
#10	pyruvate dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]	208
#11	PDHD[Title/Abstract]	78
#12	(pyruvate dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR (PDHD[Title/Abstract])	280
#13	((K.Yo) OR (Keyo)) AND ((Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (drug resistant epilepsy[Title/Abstract]))	0
#14	((K.Yo) OR (Keyo)) AND ((glucose transporter type 1 deficiency[Title/Abstract]) OR (Glut1 deficiency[Title/Abstract]))	0
#15	((K.Yo) OR (Keyo)) AND ((pyruvate dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR (PDHD[Title/Abstract]))	0
#16	(("Keyo"[All Fields] AND ("drug resistant epilepsy"[MeSH Terms] OR "drug resistant epilepsy"[Title/Abstract])) OR ("Keyo"[All Fields] AND ("glucose transporter type 1 deficiency"[Title/Abstract] OR "glut1 deficiency"[Title/Abstract]))) OR ("Keyo"[All Fields] AND ("pyruvate dehydrogenase deficiency"[Title/Abstract] OR "PDHD"[Title/Abstract]))	0
#17	Diet, Ketogenic[MeSH Terms]	2 653
#18	ketogenic diet[Title/Abstract]	4 776
#19	(Diet, Ketogenic[MeSH Terms]) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])	5 141
#20	((Diet, Ketogenic[MeSH Terms]) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) AND ((Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (drug resistant epilepsy[Title/Abstract]))	506
#21	((Diet, Ketogenic[MeSH Terms]) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) AND ((glucose transporter type 1 deficiency[Title/Abstract]) OR (Glut1 deficiency[Title/Abstract]))	197
#22	((Diet, Ketogenic[MeSH Terms]) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) AND ((pyruvate dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR (PDHD[Title/Abstract]))	35
#23	(((((Diet, Ketogenic[MeSH Terms]) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) AND ((Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (drug resistant epilepsy[Title/Abstract]))) OR (((Diet, Ketogenic[MeSH Terms]) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) AND ((glucose transporter type 1 deficiency[Title/Abstract]) OR (Glut1 deficiency[Title/Abstract])))) OR (((Diet, Ketogenic[MeSH Terms]) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) AND ((pyruvate dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR (PDHD[Title/Abstract]))))	714
#24	(((((Diet, Ketogenic[MeSH Terms]) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) AND ((Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (drug resistant epilepsy[Title/Abstract]))) OR (((Diet, Ketogenic[MeSH Terms]) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) AND ((glucose transporter type 1 deficiency[Title/Abstract]) OR (Glut1 deficiency[Title/Abstract])))) OR (((Diet, Ketogenic[MeSH Terms]) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) AND ((pyruvate dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR (PDHD[Title/Abstract])))) Filters: Systematic Review	27
#25	(((((Diet, Ketogenic[MeSH Terms]) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) AND ((Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (drug resistant epilepsy[Title/Abstract]))) OR (((Diet, Ketogenic[MeSH Terms]) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) AND ((glucose transporter type 1 deficiency[Title/Abstract]) OR (Glut1 deficiency[Title/Abstract])))) OR (((Diet, Ketogenic[MeSH Terms]) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) AND ((pyruvate dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR (PDHD[Title/Abstract]))))	30

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	diet[Title/Abstract]) AND ((pyruvate dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR (PDHD[Title/Abstract]))) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	
#26	((((Diet, Ketogenic[MeSH Terms]) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) AND ((Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (drug resistant epilepsy[Title/Abstract]))) OR (((Diet, Ketogenic[MeSH Terms]) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) AND ((glucose transporter type 1 deficiency[Title/Abstract] OR (Glut1 deficiency[Title/Abstract])))) OR (((Diet, Ketogenic[MeSH Terms]) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) AND ((pyruvate dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR (PDHD[Title/Abstract]))) Filters: Meta-Analysis, Review, Systematic Review	184
#27	((((Diet, Ketogenic[MeSH Terms]) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) AND ((Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (drug resistant epilepsy[Title/Abstract]))) OR (((Diet, Ketogenic[MeSH Terms]) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) AND ((glucose transporter type 1 deficiency[Title/Abstract] OR (Glut1 deficiency[Title/Abstract])))) OR (((Diet, Ketogenic[MeSH Terms]) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) AND ((pyruvate dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR (PDHD[Title/Abstract]))) Filters: Meta-Analysis, Review, Systematic Review, from 2021/5/31 - 2024/9/5	63

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla interwencji K.Yo (data ostatniego wyszukiwania: 5.09.2024 r.)*

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Keyo.af.	187
2	exp Drug Resistant Epilepsy/	3 767
3	Drug Resistant Epilepsy.ab,kw,ti.	6 804
4	2 or 3	9 384
5	glucose transporter type 1 deficiency.ab,kw,ti.	175
6	"(Glut1 deficiency):".ab,kw,ti.	66
7	5 or 6	230
8	pyruvate dehydrogenase deficiency.ab,kw,ti.	283
9	PDHD.ab,kw,ti.	72
10	8 or 9	349
11	1 and 4	0
12	1 and 7	0
13	1 and 10	0
14	11 or 12 or 13	0
15	exp Diet, Ketogenic/	9 434
16	ketogenic diet.ab,kw,ti.	6 974
17	15 or 16	10 269
18	4 and 17	858
19	7 and 17	157
20	10 and 17	76
21	18 or 19 or 20	10 269
22	14 or 21	10 269
23	limit 22 to yr="2021 - 2024"	508
24	limit 23 to "review"	94

* baza Embase nie akceptuje terminu „K.Yo” jako słowa kluczowego do wyszukiwania („syntax error”). W pozostałych bazach liczba uzyskanych wyników dla tego słowa wyniosła zero. W związku z tym we wszystkich bazach oprócz wyszukiwania dotyczącego ocenianego śsspz K.Yo/Keyo przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie przeglądów systematycznych dotyczących stosowania diety ketogenicznej w ocenianych wskazaniach

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla K.Yo (data ostatniego wyszukiwania: 5.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Keyo	0
#2	K.Yo	6
#3	#1 OR #2	6
#4	MeSH descriptor: [Diet, Ketogenic] explode all trees	210
#5	(ketogenic diet):ti,ab,kw	823
#6	#4 OR #5	823
#7	MeSH descriptor: [Drug Resistant Epilepsy] explode all trees	258
#8	(drug resistant epilepsy):ti,ab,kw	816
#9	#7 OR #8	816
#10	#6 AND #8	83
#11	(glucose transporter type 1 deficiency):ti,ab,kw	20
#12	(Glut1 deficiency):ti,ab,kw	8
#13	#11 OR #12	24
#14	#6 AND #13	4
#15	(pyruvate dehydrogenase deficiency):ti,ab,kw	29
#16	(PDHD):ti,ab,kw	8
#17	#15 OR #16	37
#18	#6 AND #17	2
#19	#3 OR #10 OR #14 OR #18	92
#20	#19 filter Year first published: 2021-2024	36