

Rekomendacja nr 29/2021

z dnia 24 marca 2021 r.

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

Glycosade, saszetki á 60 g,

we wskazaniu:

glikogenoza oraz glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX

Prezes Agencji rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Glycosade, saszetki á 60 g, we wskazaniu: glikogenoza oraz glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Glycosade, saszetki á 60 g, we wskazaniu: glikogenoza oraz glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX.

Rekomendacje kliniczne w postępowaniu w glikogenozie typu I, VI i IX, obok przestrzegania zaleceń dietetycznych zależnych od typu schorzenia, zalecają stosowanie przez pacjentów niemodyfikowanej skrobi kukurydzianej, a także Glycosade, czyli modyfikowanej skrobi.

W pozytywnej Rekomendacji Prezesa nr 62/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. dotyczącej stosowania analizowanego środka we wskazaniu glikogenoza typu I zwrócono uwagę, że ze względu na ograniczoną ilość i jakość danych naukowych ocena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wymaga weryfikacji po ukazaniu się wyników kolejnych badań klinicznych.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej po zastosowaniu modyfikowanej skrobi u pacjentów odnotowano wolniejszy spadek poziomu glukozy w porównaniu do pacjentów przyjmujących skrobię niemodyfikowaną, np. badanie Ross 2015a, Bhattacharya 2015, Hochuli 2015. Wydłużenie czasu przerwy między posiłkami umożliwia uczestnictwo w aktywnościach społecznych, a także jest niezwykle istotne w porze nocnej, gdyż zmniejsza ryzyko hipoglikemii oraz daje możliwość wydłużenia okresu nieprzerwanego snu.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, preparat ten umożliwia stabilizację glikemii, co wiąże się ze zmniejszeniem zarówno ilości, jak i ryzyka powikłań, którymi są obciążeni pacjenci z glikogenozą.

Biorąc pod uwagę powyższe, istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

Przedmiot wniosku

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

- Glycosade, saszetki á 60 g

we wskazaniu: glikogenoza oraz glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Glikogenozy (glycogen storage diseases, GSD) to choroby genetyczne wynikające z zaburzeń metabolizmu glikogenu - polimerycznej cząsteczki wielocukru będącego materiałem zapasowym, służącym jako wewnątrzkomórkowe źródło energii. Częstość występowania wszystkich typów glikogenoz w populacji wynosi 1:20-40 000 w zależności od typu glikogenozy.

Celem leczenia GSD I jest utrzymanie normoglikemii i zapobieganie odległym powikłaniom (wątrobowym, nerkowym, zahamowaniu wzrastania). Zalecenia dietetyczne we wszystkich typach glikogenoz eliminują podaż cukru i ograniczają podaż tłuszczu, głównie zwierzęcego. Pacjenci z glikogenozą mają ściśle rozpisaną podaż surowej skrobi kukurydzianej, która zależy od typu glikogenozy i masy ciała. Muszą ją przyjmować regularnie w ciągu całej doby (GSD I) lub nocą (pozostałe typy GSD). Skrobia rozpuszczana jest w wodzie lub mleku (jeśli jest dozwolone) i wypijana po każdym posiłku, przed snem i w nocy (jako posiłek nocny).

We wszystkich typach glikogenoz należy unikać sorbitolu. W GSD I i XI należy wykluczyć także podaż galaktozy (z produktów mlecznych), a w GSD Ia i Ib również podaż fruktozy (przede wszystkim z owoców).

Spożywane posiłki powinny bazować na produktach białkowych – mięsie i przetworach mięsnych, jajach, rybach (wszystkie typy GSD) oraz mleku i naturalnych produktach mlecznych (GSD 0, III, IV, VI, IX).

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ, w latach 2017-2020 sprowadzono w ramach importu docelowego produkt Fruiti Vits (proszek, saszetki á 6g, opakowanie 30 saszetek), jednakże wyłącznie w celu wzbogacenia diety o witaminy i składniki mineralne u pacjenta w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu GSD stosowana jest niemodyfikowana skrobia. Wytyczne nie wskazują konkretnych produktów. Preparat Glycosade jest wymieniony jako alternatywa dla niemodyfikowanej skrobi.

Eksperti kliniczni jako aktualne technologie medyczne stosowane u pacjentów z GSD wymieniają surową skrobię (przyjmowaną przez ok. 90-100% chorych) oraz maltodekstrynę (preparat Fantomalt, przyjmowany przez ok. 40-50% chorych). Eksperti nie precyzują jaki rodzaj preparatu surowej skrobi jest stosowany, ze względu na fakt, iż surowa skrobia kukurydziana jest produktem spożywczym, który jest ogólnie dostępny.

Biorąc pod uwagę powyższe, uznano, że technologię alternatywną w ocenianym wskazaniu stanowi surowa skrobia. Skrobia kukurydziana jest dostępna w obrocie spożywczym, co wiąże się z mnogością dostępnych produktów w zróżnicowanych cenach. Dlatego też nie jest możliwy wybór jednego konkretnego preparatu, który stanowiłby komparator dla Glycosade.

Opis wnioskowanego świadczenia

Analizowany preparat Glycosade należy do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Produkt Glycosade zawiera skrobię kukurydzianą o wysokiej zawartości amylopektyny, która została poddana obróbce hydrotermicznej przy użyciu specjalistycznego opatentowanego procesu w celu uzyskania wolniejszego uwalniania skrobi w porównaniu do UCCS (niegotowanej skrobi kukurydzianej, ang. *uncooked cornstarch*).

Analizowany produkt jest wskazany do stosowania u osób z GSD 0, I, III, VI i IX, u których występują okresy hipoglikemii lub mają trudności z utrzymaniem normoglikemii i wymagają diety opartej na długodziałającej skrobi.

Preparat ma postać proszku do sporządzania roztworu, który można również dodać do innego posiłku. Dawkowanie ustala lekarz lub dietetyk i jest ono zależne od wieku, masy ciała, stanu klinicznego pacjenta oraz typu GSD.

Produkt jest wskazany u osób powyżej 5 roku życia ze względu na ograniczone dowody dotyczące stosowania u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Wnioskowane wskazania są w części zgodne z przeznaczeniem produktu (GSD typu Ia i Ib, GSD typu III, VI i IX).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 7 publikacji:

- Bhattacharya 2007 – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie typu cross-over u pacjentów powyżej 13 r.ż. z GSD typu Ia, Ib oraz III, porównujące surową skrobię z niegotowaną, fizycznie zmodyfikowaną skrobią (WMHM20, ang. *heat modified waxy maize starch 20*) w celu krótkoterminowej kontroli metabolizmu.
- Bhattacharya 2015 – podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie typu cross-over u dorosłych osób z GSD Ia i Ib mające na celu określenie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania niegotowanej skrobi nowego typu (WMHMS, ang. *heat modified waxy maize starch*) w porównaniu z UCCS po 16 tygodniach leczenia każdą z nich.

- Ross 2015 – jednoramienne, niezaślepienie badanie oceniające długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania modyfikowanej skrobi u pacjentów z ketotycznymi formami GSD (0, III, VI, IX). N=16 pacjentów (10 mężczyzn i 6 kobiet) [GSD 0=2 pacjentów, GSD III = 8 pacjentów, GSD VI = 1 pacjent, GSD IX = 5 pacjentów]. Jednonocne badanie trwało 12 godzin, lub do momentu gdy poziom glukozy we krwi osiągnął stężenie ≤ 70 mg/dL.
- Ross 2015a – badanie otwarte, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego zastosowania w nocy modyfikowanej skrobi kukurydzianej u 106 pacjentów z GSD I w wieku od 5 do 60 lat, w tym 93 osób z GSD Ia (43 mężczyzn / 50 kobiet) i 13 z GSD Ib (7 mężczyzn / 6 kobiet).
- Hochuli 2015 – jednośrodkowe badanie porównujące 3 różne schematy nocnego żywienia doustnego (niegotowana skrobia kukurydziana, skrobia modyfikowana/Glycosade i ugotowany makaron) u dorosłych pacjentów z GSD I. Każdy rodzaj żywienia był przepisywany na 6 kolejnych dni. Pacjenci powracali do swojego zwykłego planu żywieniowego między interwencjami (zakres od 3 do 8 tygodni).
- Rousseau-Nepton 2017 – badanie prospektywne, kohortowe, którego celem była ocena jakości i ilości snu oraz jakości życia (QoL, ang. *Quality of Life*) u pacjentów z GSD Ia stosujących standardowe leczenie niegotowaną skrobią kukurydzianą (UCCS) w porównaniu do Glycosade. N=9 pacjentów (> 18 r.ż.).
- Hijazi 2018 – retrospektywny przegląd serii przypadków porównujący nocne karmienie i kontrolę biochemiczną na rok przed i rok po nocnej terapii WMHMS u 2-5 letnich dzieci z GSD Ia.

oraz badanie, które zostało zawarte w analizie skuteczności w rekomendacji Prezesa nr 62/2014:

- Correia 2008 - randomizowane, podwójnie zaślepienie, pilotażowe badanie typu cross-over, którego celem było porównanie skuteczności nowej modyfikowanej skrobi z obecnie stosowaną terapią skrobią kukurydzianą u pacjentów z GSD typu Ia i Ib. N=12 pacjentów w wieku powyżej 13 lat (6 osób z GSD Ia i 6 osób z GSD Ib).

Skuteczność

Correia 2008

Wszyscy pacjenci byli leczeni niegotowaną skrobią kukurydzianą przez całą dobę na początku badania. W badaniu porównywano przetworzoną skrobię kukurydzianą Glycosade (VitaFlo International Ltd) z niegotowaną skrobią kukurydzianą marki Argo, standardowym preparatem skrobiowym stosowanym w Stanach Zjednoczonych.

W badaniu wzięło udział 5 kobiet i 7 mężczyzn w wieku od 14 do 34 lat (średnia 22,8 lat). W czasie badania wszyscy pacjenci mieli dostateczną lub dobrą kontrolę metaboliczną. Wyjściowy średni pomiar stężenia glukozy we krwi uzyskany bezpośrednio przed dawką badanej skrobi był prawidłowy 1 i 2 dnia badania zarówno dla grupy przyjmującej skrobię modyfikowaną, jak i standardową (kontrolną). Średnie stężenie glukozy we krwi u wszystkich badanych w czasie zero wynosiło 77 ± 14 mg/dl. Analiza wyników wykazała, iż modyfikowany preparat skrobi kukurydzianej utrzymuje stężenie glukozy we krwi znacznie dłużej niż obecnie stosowany preparat ($p = 0,013$). Wykazano, że podanie standardowej skrobi kukurydzianej

powoduje osiągnięcie wyższego szczytowego stężenia glukozy i szybsze tempo jej obniżania się w porównaniu ze skrobią modyfikowaną. Nie stwierdzono istotnej różnicy między preparatami w odniesieniu do czasu utrzymywania się stężenia glukozy powyżej 70 mg/dl ani w odniesieniu do stężenia mleczanu.

Bhattacharya 2007

Pacjenci z GSD Ia, Ib i III przyjmowali jeden rodzaj skrobi, następnie po zakończeniu pierwszego etapu badania uczestnicy byli poddawani terapii alternatywną skrobią. Mediana czasu terapii po cross-over wyniosła 10 dni (zakres 7-14 dni).

Mediana czasu trwania testu wyniosła: 9 godzin (zakres 6-11) dla WMHM20 oraz 7 godzin (zakres 5-9 godzin) dla niegotowanej skrobi kukurydzianej. Badanie przerwano u 8 z 21 pacjentów z grupy WMHM20 oraz u 7 z 21 pacjentów w grupie UCCS. Nie stwierdzono istotnej różnicy w średniej AUC dla profili glukozy oraz dla gradientu wzrostu glukozy. W grupie WMHM20 stwierdzono wolniejszy spadek poziomu glukozy niż w grupie UCCS ($p=0.05$). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w profilu mleczanów ($p=0,17$) oraz w profilu insuliny między grupami. Średni najwyższy poziom insuliny (± 1 SD) wyniósł 15,9 IU/L dla UCCS ($\pm 12,3$) oraz 13,7 UL/L ($\pm 12,2$) dla WMHM20. Średnio, najwyższy poziom insuliny osiągnięto po 1 godzinie w grupie UCCS oraz po 2 godzinach w grupie WMHM20.

Nie stwierdzono także statystycznie istotnej różnicy w metabolizowaniu UCCS w porównaniu do WMHM20 u 10 pacjentów, którzy nie przyjęli polimerów glukozy przed snem w porównaniu do pacjentów, u których zastosowano ciągłe nocne karmienie pompą. W badaniu oznaczano także ilość wydychanego wodoru (ang. *hydrogen excretion*). Stwierdzono istotnie statystycznie wyższy poziom wydychanego wodoru w 300 minucie ($p=0,05$) w grupie UCCS, co wskazywało na zwiększoną fermentację w okrężnicy u tych pacjentów i tym samym potencjalnie gorsze wchłanianie UCCS w porównaniu z WMHM20.

Bhattacharya 2015

W badaniu wzięło udział 10 pacjentów. Łącznie 4 pacjentów wycofało się z badania, z których 3 nie miało wykonanego powtórnego testu obciążenia skrobią. W związku z powyższym sparowane dane dostępne były dla 6 osób przyjmujących każdy produkt przez 16-tygodniowy czas trwania badania i dla 7 testów obciążeń skrobią dla tych pacjentów.

Łącznie dla wszystkich analizowanych pacjentów, 8 testów obciążeń skrobią wykonano przy zastosowaniu UCCS (mediana czasu trwania przerwy między posiłkami/ „postu” wyniosła 5 h), a 9 testów obciążeń przy pomocy skrobi WMHMS (mediana czasu trwania przerwy między posiłkami/„postu” wyniosła 7,5h). Krzywa insuliny u pacjentów stosujących WMHMS znajdowała się poniżej krzywej dla UCCS przez większość czasu, w którym mierzono poziom insuliny w surowicy (7h). Przez pierwsze 4 godziny badania krzywa glukozy dla pacjentów stosujących WMHMS była poniżej krzywej glukozy dla pacjentów stosujących UCCS ($p = 0,016$), a następnie była wyższa niż krzywa dla pacjentów stosujących UCCS. Obszar pod krzywymi insuliny był znacznie niższy dla pacjentów stosujących WMHMS i wynosił 114 pmol/l godz. (70,1 - 289) w porównaniu z pacjentami stosującymi UCCS 386 pmol/l godz. Nie było różnicy między profilem w odniesieniu do mleczanów ani powierzchnią pod krzywą dla mleczanów przez pierwsze cztery godziny.

Ross 2015

Nocną próbę przeprowadzono u 16 pacjentów. U każdego z pacjentów osiągnięto wydłużenie czasu między posiłkami/„postu” o co najmniej 2 godziny ponad poziom bazowy.

Długoterminowe badanie bezpieczeństwa i skuteczności przeprowadzono u 16 pacjentów. Średni czas nocnej przerwy między posiłkami / „postu” u pacjentów przyjmujących UCCS wynosił 4,9 godzin przed rozpoczęciem badania. Zastosowanie skrobi o przedłużonym uwalnianiu pozwoliło średnio wydłużyć czas przerwy między posiłkami / „postu” do 9,6 godzin ($p < 0,001$ dla każdego z typów GSD). W subpopulacji z GSD III osiągnięto wydłużenie przerwy między posiłkami/„postu” średnio o 4,96 godzin (4 godziny u 2 pacjentów, 4,5 godziny u 2 pacjentów, 5 godzin u 3 pacjentów oraz o 5,5 godziny u 1 pacjenta). Wśród pacjentów ze zdiagnozowanym GSD typu 0, VI oraz IX osiągnięto wydłużenie przerwy między posiłkami/„postu” średnio o 4,75 godzin (2 godziny u 1 pacjenta, 2,5 godziny u 1 pacjenta, o 4 godziny u 1 pacjenta, o 5 godzin u 1 pacjenta, o 6 godzin u 3 pacjentów oraz o 6,5 godziny u 1 pacjenta).

Ross 2015a

Skuteczność wydłużenia czasu między posiłkami o 2 godziny poza wartość początkową wykazano u 88% pacjentów (82/93) z GSD Ia i 77% (10/13) z GSD Ib. Wskaźnik wydłużenia czasu wyniósł 95% (53/56) dla kobiet i 78% (39/50) dla mężczyzn. Spośród 106 pacjentów, którzy wzięli udział w jednonocnym badaniu 77 zdecydowało się na udział w badaniu mającym na celu określenie długoterminowej (follow-up) skuteczności i bezpieczeństwa skrobi kukurydzianej o przedłużonym uwalnianiu (67 GSD Ia, 10 GSD Ib). Spośród osób, które zakwalifikowano do follow-up, długoterminowe dane uzyskano dla 44 osób. 26 osób pozostało na skrobi kukurydzianej o przedłużonym działaniu, ale nie udało się uzyskać danych długoterminowych. Średni czas trwania nocnej przerwy między posiłkami przy zastosowaniu tradycyjnej skrobi kukurydzianej przed badaniem wynosił 4,2 h w porównaniu do 7,8 h u pacjentów stosujących skrobię kukurydzianą o przedłużonym uwalnianiu ($p < 0,001$ dla wszystkich typów zarówno dla populacji GSD Ia, jak i Ib). Wszystkie laboratoryjne markery metaboliczne pozostały stabilne u wszystkich pacjentów.

Hochuli 2015

Pięciu dorosłych pacjentów z GSD I spełniło kryteria włączenia (3 z GSD Ia, 2 z GSD Ib). Wszyscy pacjenci mieli stabilną kontrolę glikemii w nocy przy stosowaniu leczenia dietetycznego z pojedynczym spożyciem skrobi kukurydzianej przed snem. U czterech pacjentów włączonych do tego badania stosowano niegotowaną skrobię kukurydzianą (CS, ang. *corn starch*), jeden pacjent stosował modyfikowaną skrobię kukurydzianą (MCS, ang. *modified corn starch*, Glycosade).

Wszyscy pacjenci osiągnęli stabilną kontrolę glikemii każdej nocy – u pacjentów z grupy P (posiłek makaronowy przed snem, ang. *pasta meal*) średni czas trwania glikemii wynosił $>3,5$ mmol/l * 7,6h (zakres 5,7-10,8) i >4 mmol/l * 7h (5,2-9,2). Podobne wyniki otrzymano w grupach CS i MCS. W żadnym z trzech schematów żywieniowych nie obserwowano nocnej hipoglikemii. Pierwszy posiłek rano przyjmowano średnio $8,0 \pm 1,6$ h po spożyciu węglowodanów przed snem dla wszystkich schematów żywieniowych. Nocne krzywe stężenia glukozy z czujnika były podobne dla wszystkich trzech schematów, chociaż liniowe tempo spadku stężenia glukozy po osiągnięciu stabilizacji było nieco wolniejsze w przypadku MCS ($p < 0,001$).

Stężenia glukozy przed snem były porównywalne między schematami, a czas do osiągnięcia szczytowego stężenia glukozy po posiłku przed snem wynosił między 1 h i 1,5 h. W dni robocze, kiedy pierwszy posiłek rano był spożywany poza badaniem o zwykłej porze, stężenia glukozy na czczo przed śniadaniem nie różniły się istotnie między trzema schematami, chociaż istniała

tendencja do nieco wyższych wartości w przypadku modyfikowanej skrobi kukurydzianej. Odczyty czujnika stężenia glukozy na czczo były podobne do wartości z pomiaru kapilarnego.

Średnie czasy przerw między posiłkami/„postem” od zaśnięcia do śniadania w dni robocze wynosiły 7,1 h (5,5-8,5 h) dla CS, 7,1 h (5,6-7,7 h) dla MCS i 6,9 h (5,7-8,2 h) dla grupy P (różnice pomiędzy grupami nie były istotne). Podczas weekendu pacjenci byli proszeni o opóźnienie śniadania, aby ocenić kinetykę stężenia glukozy z przedłużonym czasem przerwy między posiłkami/„postem”. Stabilną kontrolę glikemii w nocy uzyskiwano u wszystkich pacjentów z posiłkiem makaronowym (P), gdy śniadanie było spożywane o zwykłej porze. Dłuższy czas trwania normoglikemii podczas przedłużonego postu w weekendy, można było uzyskać u niektórych pacjentów z grup CS i MCS. Średni czas przerwy między posiłkami/„postu” u pacjentów ze stabilną glikemią (> 4 mmol/l) wynosił w weekendy:

- 8,3 godz. (5,3-10) dla grupy CS,
- 8,9 godz. (6,8-10,5) dla grupy MCS
- 7,2 godz. (6,2-8,2) dla grupy P.

Średni czas przerw u pacjentów ze stabilnym stężeniem glukozy $> 3,5$ mmol/l wynosił:

- 9,2 godz. (6,9-11) dla grupy CS,
- 9,3 godz. (7,4-11,2) dla grupy MCS
- 8,7 godz. (7,8-10,3) dla grupy P.

Chociaż czasy przerw między posiłkami/„postu” nie były istotnie dłuższe w grupie MCS względem całej grupy pacjentów – dwóch pacjentów osiągnęło dłuższy czas postu (1,5-2 h) z poziomem glukozy > 4 mmol/l przy zastosowaniu MCS w porównaniu z CS ($p < 0,01$ MCS vs CS).

Niniejsze badanie nie wykazało istotnej korzyści ze stosowania MCS (Glycosade) w porównaniu z CS (niegotowana skrobia kukurydziana) w odniesieniu do czasu przerw między posiłkami/„postu” w całej badanej populacji, jednakże dwóch z pięciu pacjentów uzyskało odpowiednio dłuższą kontrolę glikemii stosując MCS w porównaniu z CS. Jednak niniejsze badanie zostało zaprojektowane w celu oceny uzyskiwania stabilności nocnej kontroli glikemii przy stosowaniu alternatywnych źródeł węglowodanów (takich jak posiłek makaronowy), i może nie dawać podstaw do wnioskowania o istnieniu różnic między dwoma preparatami skrobi kukurydzianej. Autorzy badania wskazują, że w kontrolowanym badaniu klinicznym Correia 2008 wykazano, że MCS wydłuża okres postu u niektórych pacjentów o 1-2 godziny w porównaniu z kortykosteroidem, jednak większość korzyści odnotowano po spadku stężenia glukozy poniżej 3,9 mmol/l.

Rousseau-Nepton 2017

Wszyscy pacjenci przyjmowali UCCS na noc i mieli udokumentowaną historię hipoglikemii. Pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena zmiany jakości i ilości snu po 4 tygodniach stosowania Glycosade. Zmiany średniej liczby minut snu w ciągu nocy, latencji zasypiania, wydajności snu, liczby epizodów czuwania w ciągu nocy oraz liczby minut czuwania po zaśnięciu po rozpoczęciu leczenia preparatem Glycosade oceniano za pomocą dziennika snu i aktygrafii. Jako parametry bezpieczeństwa oceniano czas trwania przerwy między posiłkami i kontrolę metabolizmu po wprowadzeniu leczenia Glycosade.

Porównania wyników przed i po zastosowaniu Glycosade były dostępne dla 8 pacjentów z GSD Ia (1 pacjent przerwał terapię Glycosade po 1 tygodniu), którzy miesiąc po rozpoczęciu stosowania preparatu Glycosade zakończyli ocenę. Odnotowano statystycznie istotną poprawę całkowitego wyniku PSQI (ang. *Pittsburgh Sleep Quality Index*, kwestionariusz jakości snu Pittsburgh), ze spadkiem wyniku do poziomu odpowiadającego normalnej jakości snu. Poprawie uległy dwie szczególne domeny jakości snu: dysfunkcja dnia spowodowana sennością ($p = 0,011$) oraz ogólna skala jakości snu ($p = 0,021$). Żadna inna zmiana ani w kwestionariuszach, ani w dzienniku snu, ani w aktygrafii nie była istotna dla oceny snu czy jakości życia. Okres między posiłkami podczas przyjmowania Glycosade wydłużył się z mediany 4,0 godzin (zakres 4,0-5,0) do 8 godzin (zakres 7,0-8,6) bez wystąpienia hipoglikemii. Podczas hospitalizacji nie było żadnych zdarzeń niepożądanych. W ciągu 1-miesięcznego okresu obserwacji 25% pacjentów wymagało dostosowania dawki lub niewielkiej zmiany w okresie między posiłkami. Nie zgłoszono żadnych poważnych skutków ubocznych.

Hijazi 2018

Pięciu pacjentów z GSD I spełniło kryteria włączenia do badania (2 chłopców, 3 dziewczynki). Średni wiek pacjentów wynosił $3,4 \pm 0,8$ lat w czasie trwania badania WMHMS, a przedział wiekowy wynosił od 2,1 do 4,1 lat. Wszyscy pacjenci mieli GSD typu Ia. Wszyscy pacjenci zostali poddani terapii z użyciem modyfikowanej skrobi (WMHMS) w celu klinicznego leczenia GSD Ia.

Badanie zakończyło się powodzeniem u 4 z 5 pacjentów ze stałym poziomem glukozy i mleczanu we krwi (odpowiednio $\geq 4,2$ mmol/l i <3 mmol/l). Pacjenci ci mieli stabilny poziom glukozy i mleczanu przez całą noc – czas trwania przerwy między posiłkami wynosił 6,5-8 godzin. Wszystkie biochemiczne markery kontroli metabolicznej pozostawały stabilne.

Bezpieczeństwo

Bhattacharya 2015

Podczas przyjmowania UCCS 4 z 8 pacjentów zostało przyjętych do szpitala - wszyscy z powodów niezwiązanych z badaniem - jeden z powodu dysfagii związanej z przypadkowym spożyciem jakiejś substancji, drugi z powodu krwimoczu i bólu brzucha prawdopodobnie związanego z kamicą nerkową (pacjent wycofał się z drugiej części badania dot. WMHMS), a pozostałe dwa przypadki z powodu wymiotów związanych z hipoglikemią podczas współistniejącej choroby wirusowej. Podczas przyjmowania WMHMS 1 pacjent z GSD Ib był dwukrotnie przyjęty do szpitala, pierwszy raz z powodu popaciorkowcowego zapalenia kłębuszków nerkowych, drugi raz z powodu wirusowego zakażenia dolnych dróg oddechowych i powikłań uznanych za niezwiązane z badaniem (pacjent wycofał się następnie z badania, brak dla niego danych dot. stosowania UCCS).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency* – EMA, Agencja ds. Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration* – FDA) nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Brak dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania modyfikowanej skrobi, w tym produktu Glycosade, u pacjentów z GSD typu IV i XI.
- Części badań nie poddano zaślepieniu, np. Ross 2015, Ross 2015a.
- Badania charakteryzują się krótkimi okresami trwania, a część z nich miała charakter jednonocnej próby, np. Ross 2015
- Brak badań dot. zastosowania preparatu Glycosade w populacji pacjentów poniżej 5 r.ż.
- Badanie Hochuli 2015 zostało zaprojektowane w celu wykazania uzyskiwania stabilnej nocnej kontroli glikemii przy stosowaniu alternatywnych źródeł węglowodanów (takich jak posiłek makaronowy), które są smaczniejsze niż skrobia kukurydziana, dlatego też autorzy badania wskazują na konieczność przeprowadzenia kolejnych badań dotyczących leczenia dietetycznego pacjentów z GSD1, m. in. z użyciem preparatów skrobi kukurydzianej.
- Badania dotyczą chorób rzadkich, a liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w latach 2017-2020 dla 39 pacjentów sprowadzono łącznie 564 opakowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade za łączną kwotę 471 504 zł.

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. 2020 poz. 357)

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego uwzględniające dane od ekspertów klinicznych, wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o wydawaniu zgód na refundację śsspz Glycosade (dla pacjentów z wszystkimi typami glikogenez łącznie) roczne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego wyniosą ok. 350 tys. zł. W oszacowaniach uwzględniono średnie (3,6 opakowania) wykorzystanie opakowań produktu rocznie na pacjenta. Natomiast zgodnie z danymi z zlecenia MZ łączna kwota refundacji za lata 2017-2020 wynosiła 471 504 zł, czyli średnio 117 876 zł rocznie.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów 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 wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono 2 rekomendacje odnoszące się do ocenianych wskazań:

- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2014 i 2019

Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla GSD typu I zalecają podaż 1,6 grama niemodyfikowanej skrobi na kilogram masy ciała co 3-4 godzin u małych dzieci. U starszych dzieci, młodzieży i dorosłych zaleca się podaż 1,7 – 2,5 grama niemodyfikowanej skrobi na kilogram masy ciała co 4 do 5 godzin (w niektórych przypadkach do 6 godzin). Zgodnie z rekomendacjami produkt Glycosade może być stosowany pod warunkiem ścisłego monitorowania markerów kontroli metabolicznej, ze względu na brak danych dot. długotrwałego stosowania.

Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla GSD typów VI i IX nadmieniają, iż podaż niemodyfikowanej skrobi bywa rozpoczynana nawet w 6 miesiącu życia, lecz ze względu na brak amylazy może nie być dobrze tolerowana do 12 r.ż. Zaznaczają także, że zapotrzebowanie na skropię na kg masy ciała w GSD VI i IX może być niższe niż w typie I, a nocna dawka skrobi powinna być kontrolowana śródnocną i poranną kontrolą poziomu glukozy we krwi. Celem terapii jest utrzymanie glukozy we krwi na poziomie 70 – 100 mg/dl oraz ketonów na poziomie 0,0 – 0,2 mmol/l. Poziomy ketonów mogą być niższe rano. Według wytycznych Glycosade wykazał skuteczność w przedłużaniu czasu do momentu wystąpienia nocnej hipoglikemii u dzieci powyżej 5 r.ż. i u dorosłych. Glycosade jest dobrze tolerowany w ketotycznych formach GSD (III / VI / IX).

Nie odnaleziono wytycznych dla GSD typu III, IV, XI.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45341.1128.2020.KW), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Glycosade, saszetki á 60 g, we wskazaniu glikogenoza oraz glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.) 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. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 29/2021 z dnia 8 marca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade we wskazaniach: glikogenoza oraz glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady nr 29/2021 z dnia 8 marca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade we wskazaniach: glikogenoza oraz glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX”
2. Raport nr OT.4311.18.2020 „Glycosade we wskazaniu: glikogenoza”, data ukończenia: 3 marca 2021 r.