



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Glycosade**

**we wskazaniu: glikogenoza**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.18.2020

Data ukończenia: 03.03.2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**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 2020 r., poz. 695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców.

**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 2020 r., poz. 695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** 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 2020 r., poz. 695) 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.

## Wykaz skrótów

<b>ACMG</b>	American College of Medical Genetics and Genomics
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>CGM / CGMs</b>	ciągłe monitorowanie poziomu glukozy
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CNPF</b>	ciągłe nocne karmienie pompą (Continuous Nocturnal Pump Feed)
<b>FSMP</b>	żywność specjalnego medycznego przeznaczenia (Food for Special Medical Purpose)
<b>GSD</b>	glikogenoza (Glycogen Storage Diseases)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>PSQI</b>	Pittsburgh Sleep Quality Index
<b>QoL</b>	jakość życia
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (Randomized Clinical Trial)
<b>śsspż</b>	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
<b>UCCS</b>	niegotowana skrobia kukurydziana
<b>WASO</b>	czuwania po zaśnięciu / czuwanie wtrącone (Wake Time After Sleep Onset)
<b>WHMMS</b>	niegotowana modyfikowana skrobia kukurydziana nowego typu
<b>WMHM20</b>	fizycznie zmodyfikowana skrobia

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji .....	9
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	9
3.2.2. Dane otrzymane z MZ .....	9
<b>4. Interwencja oceniana .....</b>	<b>10</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	10
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>11</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>13</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>14</b>
<b>8. Alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>15</b>
<b>9. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>16</b>
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	16
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	16
9.2.1. Opis badań włączonych do przeglądu .....	16
9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	33
9.3. Ograniczenia badań i analizy .....	34
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 35</b>	<b>35</b>
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	35
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	36
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>38</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>44</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>45</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	45

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)</i>	12.10.2020 r.
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLD.45341.1128.2020.KW

---

*Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):*

środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Glycosade, saszetki á 60 g we wskazaniu: glikogenoza, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.).

---

*Typ zlecenia:* 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.)

*zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*

*zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

*zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

*zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*

*zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

---

*Analizowana technologia medyczna:*

- Glycosade, saszetki á 60 g
- 

*Do finansowania we wskazaniu:*

- glikogenoza
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.10.2020 r., znak PLD.45341.1128.2020.KW (data wpływu do AOTMiT: 12.10.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: **Glycosade, saszetki á 60 g** we wskazaniu: **glikogenoza**, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.).

W toku prac (pismem z dnia 18.11.2020 r., znak OT.4311.18.2020.KLa.6) wystąpiono do MZ z prośbą o doprecyzowanie typów glikogenozy oraz o przekazanie informacji dotyczących produktów Glycosade, dla których w latach 2017-2020 wydano zgodę na sprowadzenie w ramach procedury importu docelowego w ocenianym wskazaniu.

Pismem z dnia 01.12.2020 r., znak PLD.45341.1128.2020.2.KW, MZ przekazało dodatkowe dane w sprawie doprecyzowania wskazania o typy glikogenozy zgodnie, z którym zgody na refundację środka spożywczego Glycosade, saszetki á 60 g dotyczą wskazań: **glikogenoza oraz glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX**. Szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 10.1 niniejszego raportu.

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Glikogenozy (Glycogen Storage Diseases, GSD) to choroby genetyczne wynikające z zaburzeń metabolizmu glikogenu – polimerycznej cząsteczki wielocukru będącego materiałem zapasowym, służącym jako wewnątrzkomórkowe źródło energii.

#### Etiologia i patogenez

Glikogenozy powstają wskutek różnych nieprawidłowości enzymów odpowiedzialnych za przemianę glukozy w glikogen i odwrotnie – z glikogenu w glukozę. Dotyczą mięśni i wątroby, czyli tych organów, w których magazynowany jest glikogen. Najczęstszą i najcięższą GSD jest defekt kompleksu glukozo-6-fosfatazy, określany jako typ I GSD. Zwykle objawia się ona we wczesnym okresie niemowlęcym poprzez powiększenie wątroby z towarzyszącą głęboką hipoglikemią, która jednak rzadko jest objawowa. Każda z glikogenoz jest chorobą uwarunkowaną genetycznie. Większość z nich dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Typ IX jest dziedziczony w sprzężeniu z chromosomem płci X. Dotychczas wyróżniono 12 typów glikogenoz, związanych z mutacjami w genach dla różnych białek, pośrednio bądź bezpośrednio wpływających na syntezę i degradację glikogenu. W obrębie większości typów opisano kilka, a czasami kilkadziesiąt różnych mutacji prowadzących do dysfunkcji danego enzymu, ulokowanych w różnych fragmentach jego genu. Również obraz kliniczny poszczególnych glikogenoz bywa bardzo niejednorodny, wskutek czego w obrębie niektórych typów (np. typu I, III czy IV) wyodrębnia się kilka podtypów choroby. Poniżej opisano te typy glikogenoz, których dotyczy zlecenie.

- W typie I (chorobie von Gierkego) uszkodzeniu ulegają geny G6PC i SLC37A4. Choroba ujawnia się zazwyczaj w 3-4 miesiącu życia, a do jej pierwszych objawów należy apatia i zmniejszenie apetytu. W obrębie typu I wyróżnia się dwa potypy tej choroby: GSD Ia i GSD Ib.
  - W glikogenozie typu Ia, czyli właściwiej chorobie von Gierkego występuje niedobór glukozo-6-fosfatazy. Enzym ten uczestniczy w powstawaniu glukozy z glukozo-6-fosforanu, którego pulę z kolei zasilają procesy glukoneogenezy i glikogenolizy.
  - Glikogenoza typu Ib jest spowodowana brakiem translokazy glukozo-6-fosforanu. W wyniku tego niedoboru glukozo-6-fosforan nie może przedostać się do mikrosomów (w błonie mikrosomalnej znajduje się glukozo-6-fosfataza).
- Typ III (choroba Coriego) powodowany jest uszkodzeniami genu AGL. Dotknięte nim dzieci już w okresie niemowlęcym cierpią na hipoglikemię i hiperlipidemię, a współistniejące uszkodzenia wątroby mogą doprowadzić do spowolnienia wzrostu.
- W typie IV (amylopektynozie), związanym z uszkodzeniami genu GBE1, noworodki cierpią na hipotonię, zanik mięśni, często współwystępuje także kardiomiopatia rozstrzeniowa. Ten typ choroby jest niezwykle rzadki (ok. 0,3% wszystkich glikogenoz) i dotknięte nim dzieci rzadko dożywają 5 r.ż.
- Typ VI (Choroba Horsa) jest wynikiem uszkodzenia genu PYGL i zazwyczaj zostaje rozpoznany w wieku dziecięcym. Objawami choroby są opóźnienie wzrostu i powiększenie wątroby.
- Typ IX choroby jest związany z uszkodzeniami genów PHKA1, PHKA2, PHKB i PHKG2. Do jej objawów należą opóźnienie wzrostu, powiększenie wątroby i hipercholesterolemia. Objawy choroby zanikają wraz z wiekiem, dzieci choć początkowo rosną powoli, rozwijają się normalnie, a dorośli pacjenci stają się zwykle bezobjawowymi nosicielami choroby.
- Typ XI (Zespół Fanconiego-Bickela) mutacja, będąca przyczyną choroby, dotyczy genu GLUT2 zlokalizowanego na chromosomie 3 w locus q26.1-3. Do najbardziej typowych objawów należą m.in. ciężka tubulopatia (czyli uszkodzenie nerek), kwasica mleczanowa, powiększenie wątroby, zahamowanie wzrostu. Dodatkowo rozwija się tzw. krzywica hipofosfatemiczna, spowodowana obniżeniem poziomu fosforanów we krwi. Rozwój psychiczny i intelektualny chorego jest prawidłowy.

[Özen 2007]

#### Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania wszystkich typów glikogenoz w populacji wynosi 1:20-40 000 w zależności od typu glikogenozy.

[Szymańska 2017]

## Diagnoza

Rozpoznanie GSD opiera się na objawach klinicznych i / lub objawach związanych z hipoglikemią i hepatomegalią. W postawieniu diagnozy pomocne są parametry laboratoryjne, takie jak stężenie glukozy (pomocny jest profil glikemii), czynności wątroby (m.in. stężenia enzymów wątrobowych), podwyższony poziom mleczanu (w GSD typu I), podwyższony poziom cholesterolu i trójglicerydów w surowicy, oraz hipertransaminazemia. Pozostałe rekomendowane badania to: obrazowe wątroby (USG, MRI) i (w zależności od typu GSD): badanie densytometryczne, sprawdzanie czynności nerek i serca, badanie jelit (kolonoskopia), biopsja szpiku.

Kluczową kwestią jest rozróżnienie między GSD typu I a tak zwanymi typami ketotycznymi (III / VI / IX). Objawy GSD I zwykle pojawiają się wcześniej (w pierwszym kilku miesiącach życia) z ciężką hipoglikemią na czczo w ciągu 3-4 godzin po karmieniu. Hipoglikemia jest zwykle mniej ciężka u pacjentów z GSD III / VI / IX z powodu prawidłowego procesu glukoneogenezy. Poziom mleczanu we krwi gwałtownie wzrasta w GSD I, podczas gdy stężenie glukozy we krwi spada do poziomu, które normalnie wywołuje reakcję przeciwregulacyjną (<70 mg / dl lub 4 mmol / l). Poziom  $\beta$ -hydroksymaślanu we krwi wzrasta tylko nieznacznie w GSD I, w przeciwieństwie do znacznej hiperketonemii z hipoglikemią na czczo która jest charakterystyczna dla GSD typu 0, III, VI i IX. Ostateczna diagnoza jest zawsze ustalana lub potwierdzona badaniami molekularnymi/genetycznymi.

[Szymańska 2017]

## Obraz kliniczny, przebieg naturalny, rokowanie

Każdy typ glikogenozy obciążony jest innymi powikłaniami. Większość pacjentów cierpi na ciężkie hipoglikemie i muszą regularnie kontrolować stężenie glukozy we krwi. Dodatkowo większość ma uszkodzoną wątrobę i hepatomegalię (powiększoną wątrobę), co wiąże się z nieprawidłowymi stężeniami enzymów wątrobowych (ASPAT, ALAT, GGTP). Często spotykana jest też hipercholesterolemia (podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji LDL we krwi) i hipertriglicerydemia (podwyższone stężenie trójglicerydów).

W typach mięśniowych uszkodzeniu ulegają mięśnie, co wiąże się z problemami z sercem (kardiomiopatia) i bólami nóg (wzrost kinazy kreatynowej). Mogą pojawiać się również hipermoczanemia (podwyższone stężenie kwasu moczowego we krwi), hipermleczanemia (podwyższone stężenie kwasu mlekowego) oraz problemy z nerkami, kamicę nerek, nadciśnienie tętnicze i płucne, dnę moczaniową, zapalenie trzustki, neuropatię z bolesnymi parestezjami i utratą czucia, oraz zespół policystycznych jajników u kobiet.

Powyższe powikłania mogą poważnie zagrażać życiu pacjentów.

[Szymańska 2017]

## Leczenie

Celem leczenia GSD I jest utrzymanie normoglikemii i zapobieganie odległym powikłaniom (wątrobowym, nerkowym, zahamowaniu wzrastania). Zalecenia dietetyczne we wszystkich typach glikogenozy 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 dozwolonym mleku i wypijana po każdym posiłku, przed snem i w nocy (jako posiłek nocny). W GSD Ia i Ib należy wykluczyć również podaż fruktozy (przede wszystkim z owoców) i galaktozy (z produktów mlecznych). Niemowlęta mogą być karmione mlekiem matki, ale nie mogą spożywać klasycznych mieszanek mlecznych – dozwolone są tylko te, które w swoim składzie nie mają fruktozy i laktozy. Dodatkowo we wszystkich typach glikogenozy należy unikać sorbitolu. Spożywane posiłki powinny bazować na produktach białkowych – mięsie i przetworach mięsnych, jajach, rybach (dla wszystkich typów GSD) oraz mleku i naturalnych produktach mlecznych (dla GSD 0, III, IV, VI, IX; typ I i XI muszą unikać galaktozy, jako źródła cukru), muszą jeść regularnie co ok. 3 godziny w dzień, a przerwa nocna może wynosić ok. 3-6 godzin. Takie wyłączenie pozwala na minimalizację magazynowania niespożytkowanej na bieżące potrzeby glukozy w formie glikogenu. Ponadto pozwala na normalizację stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi, a przez unikanie skoków glikemii (zarówno spadków, jak i wzrostów powyżej 100mg/dl) i normalizację stężenia kwasu mlekowego. Ze względu na stosowaną dietę pacjenci muszą pamiętać o suplementacji witaminy D ze względu na zwiększone ryzyko jej niedoboru.

[Bejtka 2011, Szymańska 2017]



## 3.2. Liczebność populacji

### 3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano opinie od dwóch ekspertów.

Tabela 1. Oszacowania ekspertów

Wskazanie (typ glikogenezy)	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
<b>Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej				
Ia	Ok. 30-35	1-2	90-100%	Oszacowanie własne
Ib	Ok. 20	1-2	50%	Oszacowanie własne
III	Ok. 30	1-3	50-80%	Oszacowanie własne
VI	Ok. 10-15	1-2	30%	Oszacowanie własne
IX	Ok. 30-40	2-4	30%	Oszacowanie własne
<b>Dr n. med. Joanna Taybert</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej				
Ia	Ok. 100	2-4	Prawdopodobnie wszyscy pacjenci z typem Ia i niektórzy z typem Ib > 2 r.ż.	Oszacowania własne
Ib				
III	Ok. 50	2-3	50-80%	Oszacowania własne
VI	Ok. 30	1-3	50%	Oszacowania własne
IX	Ok. 30	1-3	30%	Oszacowania własne

### 3.2.2. Dane otrzymane z MZ

Z otrzymanych pismem PLD.45341.1128.2020.2.KW danych MZ wynika, że w latach 2017-2020 łączna liczba pacjentów (liczba unikalnych numerów PESEL), którzy uzyskali refundację produktu Glycosade w powyższym okresie wyniosła 39 pacjentów. Szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 10.1 niniejszego raportu.

## 4. Interwencja oceniana

### 4.1. Technologia oceniana – opis

#### Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt Glycosade nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W tabeli poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanym środku spożywczym specjalnego przeznaczenia medycznego na podstawie informacji dostępnych na stronie internetowej producenta.

Tabela 2. Informacje o ocenianej technologii [ulotka Glycosade]

<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Vitaflo USA
<b>Postać farmaceutyczna i droga podania</b>	<p>Proszek do sporządzania roztworu, saszetki á 60 g zawierające 53 g węglowodanów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Spożycie jako napój: zawartość torebki należy wsypać do kubka i wymieszać z 120 ml zimnej wody bądź dozwolonym innym roztworem (np.: niesłodzonym mlekiem migdałowym / sojowym / kokosowym). W razie potrzeby preparat Glycosade można zmieszać z proszkiem białkowym.</li> <li>➤ Spożycie jako posiłek: zawartość saszetki Glycosade dodać do jogurtu lub bezcukrowego budyniu. Po wymieszaniu spożyć.</li> <li>➤ Podanie przez rurkę (ang. enteral feeding tube): zawartości saszetki wymieszać z wodą w standardowym rozcieńczeniu i natychmiast podać.</li> </ul>
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Każdy saszetka 60 g Glycosade zawiera tyle samo węglowodanów co 55 g nieprzetworzonej skrobi kukurydzianej.
<b>Wskazania do stosowania</b>	Glycosade jest wskazana 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 długo działającej skrobi. Do tej pory badano go głównie pod kątem stosowania jako nocne źródło glukozy w GSD I a i I b oraz GSD III, VI, IX i 0 w USA. Większość badanych osób była w wieku powyżej 5 lat.
<b>Dawkowanie</b>	Dawkowanie musi być ściśle określone przez lekarza lub dietetyka na podstawie wieku, wagi, stanu zdrowia pacjenta i typu GSD. W celu utrzymania kontroli metabolicznej może być konieczne okresowe dostosowywanie dawki.
<b>Ostrzeżenia</b>	Ze względu na ograniczone dowody dotyczące stosowania u dzieci w wieku poniżej 5 lat zastosowanie preparatu jest zalecane u osób powyżej 5 roku życia.
<b>Mechanizm działania</b>	Glycosade to forma skrobi kukurydzianej o wysokiej zawartości amylopektyny, która została poddana obróbce hydrotermicznej przy użyciu specjalistycznego opatentowanego procesu w celu uzyskania wolniejszego uwalniania skrobi w porównaniu do UCCS.

Źródło: <https://www.nestlemedicalhub.com/sites/site.prod.nestlemedicalhub.com/files/2020-09/Glycosade%20Practical%20Guide.pdf> [dostęp 08.02.2021].

### 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt Glycosade był oceniany we wnioskowanym wskazaniu w 2013 r.<sup>1</sup> Należy jednak nadmienić, iż uprzednie zlecenie dotyczyło wyłącznie glikogenozy typu I. W 2014 r. Rada Przejrzystości w stanowisku nr 71/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. i Prezes Agencji w rekomendacji nr 62/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. uznali za zasadne wydawanie zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu Glycosade, saszetki á 60 g w wskazaniu: glikogenoza typu I.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w latach 2017-2020 we wskazaniach: glikogenoza oraz glikogenoza typu I a, I b, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX sprowadzono łącznie 564 opakowań środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade. Łączna liczba pacjentów (liczba unikalnych numerów PESEL), którzy uzyskali refundację produktu Glycosade w powyższym okresie wyniosła 39. Bardziej szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 10.1 niniejszego raportu.

<sup>1</sup> AOTMiT BIP 173/2013 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-173-2013/173-2013-zlc>

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie dwóch ekspertów klinicznych.

Tabela 3. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b>	<p><i>Surowa skrobia kukurydziana</i> <i>Fantomalt</i> <i>Regularne posiłki stosowane co 2-3 godziny w ciągu całej doby</i></p>	<p><i>Regularne karmienia (co 2-3 godziny) przez całą dobę</i> <i>Regularne posiłki co 3-4 godziny w ciągu dnia i podaż Glycosade lub surowej skrobi kukurydzianej w nocy (często także podaż surowej skrobi kukurydzianej po posiłkach w ciągu dnia)</i> <i>Maltodekstryna (Fantomalt) po posiłkach lub dopijanie między posiłkami</i> <i>Surowa skrobia kukurydziana</i></p>
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	<p><i>Aktualnie stosowana w leczeniu GSD typu I surowa skrobia kukurydziana jest produktem spożywczym ogólnie dostępnym, który jest dotychczas jedyną alternatywą dla utrzymywania normoglikemii u tych pacjentów, bez konieczności stałego wlewu dożylnego glukozy. Podawanie jej w dawkach podzielonych co 3 h u młodszych pacjentów i co 4-5 h u starszych wymaga codziennego wybudzania w nocy bez opóźnienia, które mogłoby doprowadzić do niebezpiecznego spadku stężenia glukozy we krwi. Skrobia kukurydziana spożywcza nie jest produktem wystandaryzowanym, a zawartość w niej amylopektyny jest znacznie niższa niż w Glycosade co oznacza mniejszą skuteczność w utrzymaniu normoglikemii w tym samym czasie. Indeks glikemiczny surowej skrobi kukurydzianej wynosi 70, a Glycosade 30, co jest bardziej korzystne w leczeniu tych pacjentów. Tradycyjna skrobia kukurydziana nie daje możliwości, niezależnie od zwiększania dawki na wydłużenie czasu przerwy między posiłkami, a zwłaszcza zwiększenia czasu przerwy nocnej.</i></p>	-
<b>Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</b>	<p><i>Pożądane rozwiązania systemowe to:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Narodowy Program Leczenia Chorób Rzadkich</li> <li>- utrzymanie specjalizacji lekarzy w zakresie pediatrii metabolicznej</li> <li>- uregulowanie prawne zawodu dietetyka, które pozwoliłoby na obowiązkowe włączenie dietetyka do systemu ochrony zdrowia, w tym obowiązkowo do zespołów leczących pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu <ul style="list-style-type: none"> <li>- refundacja leków i FSMP</li> <li>- refundacja pasków do glukometrów</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- refundacja preparatów takich jak surowa skrobia kukurydziana maltodekstryna (np. Fantomalt) umożliwiających utrzymanie normoglikemii u pacjentów z glikogenezami</li> <li>- utrzymanie refundacji preparatu Glycosade dla pacjentów z glikogenezami różnych typów, u których stosowanie tego preparatu poprawia wyrównanie metaboliczne tj zmniejsza ilość powikłań w dłuższej obserwacji</li> <li>- refundacja pasków do glukometrów dla pacjentów z glikogenezami wątrobowymi, co umożliwi lepsze monitorowanie glikemii (dotychczas pełnopłatne)</li> <li>- szkolenie lekarzy w ramach specjalizacji z pediatrii metabolicznej</li> <li>- szkolenie dietetyków w zakresie leczenia dietetycznego pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu, ale także uregulowanie prawne zawodu dietetyka prowadzące do obowiązkowego udziału dietetyków w zespołach leczących pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu (w szczególności w strukturach organizacyjnych poradni chorób metabolicznych)</li> </ul>

<p><b>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</b></p>	<p><i>Włączenie Glycosade do leczenia GSD typu I i innych może nie zawsze przynieść oczekiwane efekty terapii. Może też wystąpić nietolerancja produktu, manifestująca się objawami klinicznymi ze strony przewodu pokarmowego jak np. bolesne wzdęcia czy wymioty, dyskwalifikującymi tę technologię.</i></p>	<p><i>Potencjalnie część pacjentów może demonstrować ze strony przewodu pokarmowego objawy nietolerancji preparatu Glycosade, dotyczyć to może w szczególności pacjentów z glikogenezą typu Ib z aktywnym procesem zapalnym w obrębie przewodu pokarmowego.</i></p> <p><i>Wprowadzenie preparatu u każdego pacjenta powinno przebiegać w sposób zindywidualizowany, w szczególności co do szybkości wprowadzenia preparatu (do osiągnięcia docelowej zaplanowanej dawki), kontroli glikemii z określeniem czasu trwania zadawalającej glikemii tj. ustalenia schematu posiłków i ew. podaży inny polimerów glukozy.</i></p>
<p><b>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</b></p>	<p><i>Nie widzę takowych.</i></p>	<p><i>Nie przewiduję – preparat powinien być włączany przez doświadczony zespół terapeutyczny (lekarz, pielęgniarka, dietetyk) po indywidualnej kwalifikacji pacjenta do takiej terapii.</i></p>
<p><b>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b></p>	<p><i>Pacjenci z GSD typu I (głównie a), którzy prezentują znaczną tendencję do hipoglikemii już w krótkim czasie po posiłkach tj. od 1,5 h do maksymalnie 3 h.</i></p>	<p><i>Z ocenianej technologii w mojej opinii skorzystają (już korzystają) najbardziej pacjenci z glikogenezą typu I (ale także i innymi typami), u których czas pomiędzy karmieniami i/lub podażą surowej skrobi kukurydzianej jest krótki (co 2-3-4- godziny) a podanie Glycosade umożliwia bezpieczne wydłużenie przerwy między podażą dożyłkową jw. do 6-8 a czasem 10 godzin. Umożliwi to np. przespanie ciągłym snem 6-8 godzin, uczestniczenie w egzaminach lub innych aktywnościach społecznych bez ciągłego strachu przed wystąpieniem zagrażającej życiu hipoglikemii.</i></p>
<p><b>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</b></p>	<p><i>Pacjenci z indywidualną nietolerancją preparatu.</i></p>	<p><i>Jak w „Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii”</i></p>
<p><b>Przyczyny, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych</b></p>	<p><i>Glycosade jest środkiem FSMP o wystandaryzowanym składzie, niskim IG, gwarantującym dłuższe działanie na metabolizm glukozy i równowagę metaboliczną</i></p> <p><i>Glycosade pozwala na wydłużenie przerwy nocnej, u starszych pacjentów nawet do 7h, poprawiając tym samym jakość ich życia</i></p> <p><i>Glycosade może poprawić efekty leczenia i zmniejszyć ryzyko późnych powikłań</i></p>	<p><i>Glycosade umożliwia stabilizację glikemii i poprawę wyrównania metabolicznego u pacjentów z glikogenezą, a zatem prowadzi do zmniejszenia ilości powikłań zagrażających tym pacjentom. Obecnie nie ma innej technologii medycznej umożliwiającej w takim samym stopniu (lub przybliżeniu długim) zapewnienie normoglikemii u pacjentów – dotyczy to pacjentów opowiadających na takie leczenie i dobrze je tolerujących. Ponadto Glycosade, które jest środkiem uzyskiwanym przemysłowo charakteryzuje się wystandaryzowanym składem, a niski indeks glikemiczny preparatu umożliwia jego stosowanie w glikogenezach, w których nie jest zalecana podaż łatwo przyswajalnych węglowodanów jako podstawa terapii.</i></p>
<p><b>Inne uwagi</b></p>	<p><i>-</i></p>	<p><i>Glycosade może mieć korzystną rolę w prowadzeniu leczenia dietetycznego u pacjentów z deficytem GLUT1.</i></p>

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniu 21.01.2021 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Trip Medical Database (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);
- strony instytucji i towarzystw:
  - American College of Medical Genetics nad Genomics (<https://www.acmg.net/>);
  - European Board of Medical Genetics (<https://www.ebmg.eu/>);
- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką:
  - Polskie Towarzystwo Dietetyki, PTD (<https://ptd.org.pl/>);
  - Polskie Towarzystwo Żywności Klinicznej Dzieci, PTDK (<http://www.ptzkd.org/new/>).

Wytycznych poszukiwano również w ramach przeglądu systematycznego opisanego w rozdz. 9 niniejszego opracowania.

Łącznie odnaleziono wytyczne jednego towarzystwa (American College of Medical Genetics and Genomics).

**Tabela 4. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
ACMG 2014	<p><i>Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla GSD typu I</i></p> <p>Czas rozpoczęcia terapii niemodyfikowaną skrobią zależy od pojawienia się amylazy w organizmie (enzym może nie uaktywnić się przed 2 r.ż.).</p> <p>Zaleca się podać 1,6 grama niemodyfikowanej skrobi na kilogram masy ciała co 3-4 godzin u małych dzieci. U starszych dzieci, młodzieży i dorosłych zaleca się podać 1,7-2,5 grama niemodyfikowanej skrobi na kilogram masy ciała co 4 do 5 godzin (w niektórych przypadkach do 6 godzin).</p> <p>U niektórych dorosłych wystarczająca może być podaż tyko jednej dawki niemodyfikowanej skrobi, na krótko przed snem, w celu utrzymania stężenia glukozy we krwi powyżej 70mg/dl lub 4mmol/l oraz poziomu kwasu mlekowego poniżej 2 mmol/l.</p> <p><u>Produkt Glycosade może być stosowany pod warunkiem ścisłego monitorowania markerów kontroli metabolicznej, ze względu na brak danych dot. długotrwałego stosowania.</u></p>
ACMG 2019	<p><i>Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla GSD typów VI i IX</i></p> <p>Głównym celem terapii żywieniowej w GSD typów VI i IX jest zapobieganie objawom GSD takim jak: hipoglikemia, ketoza, hepatomegalia oraz powikłaniom choroby np.: nieprawidłowemu wzrostowi, opóźnionemu dojrzewaniu czy marskości wątroby.</p> <p>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.</p> <p>Zapotrzebowanie na skrobię na kg masy ciała w GSD VI i IX może być niższe niż w typie I.</p> <p>U dzieci możliwe jest utrzymanie prawidłowego poziomu glukozy we krwi przez 4-8 godzin przy dawce niemodyfikowanej skrobi 1g/kg masy ciała na krótko przed snem. U dorosłych możliwe jest stosowanie niższej dawki. Nocna dawka skrobi powinna być kontrolowana śródnocną i poranną kontrolą poziomu glukozy we krwi.</p> <p>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.</p> <p><u>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.</u></p>

ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics

## 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu Glycosade we wskazaniu choroby spichrzeniowe glikogenu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

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

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 05.02.2021 r. z użyciem słów kluczowych: *Glycosade / starch* nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanego produktu.



## 8. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydania zgody na refundację produktu Glycosade.

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia w latach 2017-2020 w ocenianym wskazaniu w ramach importu docelowego oprócz produktu Glycosade sprowadzono również produkt Fruiti Vits (proszek, saszetki à 6 g, opakowanie 30 saszetek), jednakże MZ nadmienia, iż „środek spożywczy Fruiti Vits został zastosowany u pacjenta wyłącznie w celu wzbogacenia diety o witaminy i składniki mineralne w analizowanym wskazaniu”.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu GSD stosowana jest niemodyfikowana skrobia. Wytyczne jednak nie wskazują konkretnych produktów. Jako alternatywę dla niemodyfikowanej skrobi wytyczne wskazują preparat Glycosade.

Według opinii ekspertów otrzymanych w toku prac nad raportem - do aktualnie stosowanych technologii medycznych u pacjentów z GSD należą surowa skrobia (przyjmowaną przez ok. 90-100% chorych) oraz maltodekstryna (preparat Fantomalt<sup>2</sup>, przyjmowany przez ok. 40-50% chorych). Ekspertki jednak nie precyzują jaki rodzaj preparatu surowej skrobi jest stosowany. Nadmieniają jednak, iż surowa skrobia kukurydziana jest produktem spożywczym, który jest ogólnie dostępny.

Biorąc pod uwagę powyższe aspekty, uznano, że technologię alternatywną w ocenianym wskazaniu stanowi surowa skrobia. Skrobia kukurydziana dostępna jest w obrocie spożywczym. Ze względu na mnogość dostępnych produktów w zróżnicowanych cenach nie jest możliwy wybór jednego konkretnego preparatu, który stanowił by komparator dla Glycosade. Tym samym analitycy odstąpili od wytypowania pojedynczego produktu jako komparatora.

---

<sup>2</sup> Według informacji ze strony producenta (<https://nutricia.pl/produkt/fantomalt>) produkt Fantomalt jest „mieszaniną maltozy, glukozy i maltodekstryn; nie zawiera sacharozy, fruktozy, galaktozy i laktozy”. Wskazania do stosowania: „do postępowania dietetycznego u pacjentów z niedostateczną podażą energii lub zwiększonym zapotrzebowaniem energetycznym, w szczególności w przypadku: zaburzenia trawienia i wchłaniania białek i/lub tłuszczów; niewydolności wątroby; zaburzenia trawienia i wchłaniania laktozy lub sacharozy.”

## 9. Wskazanie dowodów naukowych

### 9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących stosowania produktu Glycosade we wskazaniu choroby spichzeniowe glikogenu (GSD) przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.01.2020 r., z wykorzystaniem strategii, przedstawionych w zał. 13.1. niniejszego opracowania. W strategii wyszukiwania zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej populacji i interwencji. Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań do przeglądu Agencji

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja (P)</b>	Osoby z zdiagnozowaną chorobą spichzeniową glikogenu (GSD)	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia
<b>Interwencja (I)</b>	Glycosade	Inna niż Glycosade
<b>Komparator (C)</b>	Nie ograniczono	Nie ograniczono
<b>Punkty końcowe (O)</b>	Nie ograniczono	Nie ograniczono
<b>Typ badań (S)</b>	- metaanalizy, przeglądy systematyczne, przeglądy niesystematyczne, - w przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych, badania eksperymentalne (RCT),	- artykuły pogładowe, opinie - badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii - badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej - opisy przypadków
<b>Inne</b>	- publikacje w językach: angielskim, polskim, - badania na ludziach	- publikacje w innych językach niż te podane w kryteriach włączenia - badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i> , bądź liniach komórkowych - publikacje w formie abstraktów

Selekcję badań wykonywało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

### 9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

#### 9.2.1. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego Agencji do analizy włączono 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) 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) 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).
- **Ross 2015a** – badanie otwarte, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego zastosowania w nocy modyfikowanej skrobi kukurydzianej u pacjentów z GSD I.



- **Hochuli 2015** – jednoośrodkowe badanie porównujące 3 różne schematy nocnego żywienia doustnego (niegotowana skrobia kukurydziana, skrobia modyfikowana/Glycosade i ugotowany makaron) u dorosłych pacjentów z GSD I.
- **Rousseau-Nepton 2017** – badanie prospektywne, kohortowe, którego celem była ocena jakości i ilości snu oraz jakości życia (QoL) u pacjentów z GSD Ia stosujących standardowe leczenie niegotowaną skrobią kukurydzianą (UCCS) w porównaniu do Glycosade.
- **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.

Ponadto zidentyfikowano dodatkowe publikacje Correia 2008 i Shah 2013, które skrótowo zostały opisane w raporcie AOTM-DS-431-13/2013 (BIP 173/2013). Ze względu na to, iż w przeglądzie systematycznym Shah 2013 w odniesieniu do porównania niegotowanej skrobi kukurydzianej z zmodyfikowaną skrobią włączono tylko jedno badanie Correia 2008, które zostało opisane w niniejszym raporcie poniżej, dlatego odstąpiono od przedstawiania wyników publikacji Shah 2013.

- **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.

Nie odnaleziono badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania modyfikowanej skrobi u pacjentów z GSD typu IV i XI.

Dodatkowo, odnaleziono na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) informacje o dwóch badaniach dotyczących Glycosade:

- NCT02318966<sup>3</sup> – podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie typu cross-over porównujące skuteczność Glycosade vs. UCCS u pacjentów z GSD I, III, VI i IX.
- NCT02176096<sup>4</sup> – otwarte badanie u dzieci w wieku 5-18 lat z GSD I porównujące skuteczność Glycosade z gastrostomijnym wlewem z dekstrozy na kontrolę glikemii w nocy.

Na dzień 04.02.2021 r. wyniki powyższych badań nie zostały opublikowane.

W odnalezionych publikacjach podawane pacjentom środki były nazywane w różny sposób – produkt Glycosade określany był jako „*experimental cornstarch*”, „*uncooked physically modified cornstarch*”, „*heat modified waxy maize starch*”, „*WMHM20*”, „*high-amylopectin-containing cornstarch*”, „*new starch*”, „*extended release cornstarch*”, „*WMHM*”, „*extended release waxy-maize cornstarch*”, „*modified cornstarch*”, „*MCS*”, „*WMHMS*”; natomiast skrobia kukurydziana – jako „*standard cornstarch*”, „*uncooked cornstarch*”, *UCCS*, „*cornstarch*”, „*uncooked corn starch*”, „*CS*”.

## Correia 2008

### Cel badania

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.

### Metodyka badania

Wszyscy pacjenci, którzy uczestniczyli w Programie Glycogen Storage Disease Uniwersytetu Floryda, z potwierdzoną diagnozą GSD typu I ustaloną biochemicznie lub na podstawie biopsji wątroby, kwalifikowali się do udziału w badaniu, a rozpoznanie typu Ia lub Ib zostało potwierdzone analizą mutacji. Do badania włączono łącznie 12 uczestników w wieku powyżej 13 lat (6 osób z GSD Ia i 6 osób z GSD Ib). Wszyscy pacjenci byli leczeni niegotowaną skrobią kukurydzianą przez całą dobę na początku badania. W badaniu porównywano przetworzoną skrobię kukurydzianą Glycosade (Vitaflor International Ltd, Liverpool, Wielka Brytania) z niegotowaną skrobią kukurydzianą marki Argo, standardowym preparatem skrobiowym stosowanym w Stanach Zjednoczonych. Badacze, badani i zespół badawczy byli zaślepieni w odniesieniu do rodzaju stosowanego preparatu skrobi. Wszystkie dawki skrobi podawano jako dawkę 100 g skrobi w 177 ml (6 uncji) sztucznie słodzonego, bez

<sup>3</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318966>

<sup>4</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02176096>

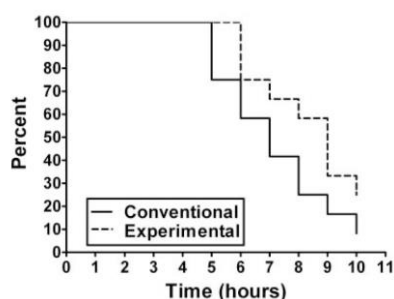
węglowodanów, cytrynowo-malinowego napoju w celu zamaskowania smaku. Dawkę przyjmowano doustnie lub przez zgłębnik gastrostomijny na życzenie uczestnika.

Badanie wiązało się z 2-dniowym pobytym stacjonarnym w General Clinical Research Unit na University of Florida. O godzinie 22:00 badanym podawano 100 g skrobi (preparat konwencjonalny lub modyfikowany). Poziom glukozy i mleczanu mierzono co godzinę, aż stężenie glukozy w osoczu pacjenta osiągnęło 60 mg / dl lub przez 10 h. PH w krwi żyłnej < 7,25 lub stężenie mleczanu > 10 mmol / l były ustalonymi kryteriami zatrzymania badania, jednakże nie wystąpiły one u żadnego z badanych. Alternatywną skrobię podano drugiej nocy badania. Uczestnicy zostali poproszeni o „siedzenie” przez 4 godziny przed podaniem skrobi kukurydzianej. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas do osiągnięcia stężenia glukozy w osoczu 60 mg / dl.

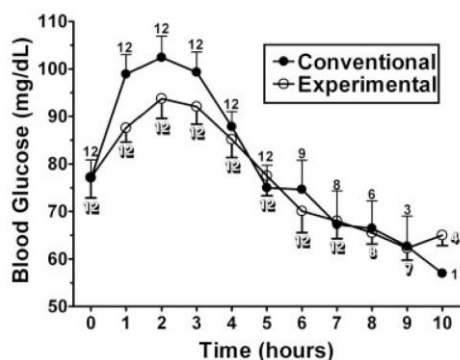
### Wyniki

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 podaniem dawki badanej skrobi był prawidłowy 1 i 2 dnia badania zarówno dla grupy przyjmującej skrobię modyfikowaną, jak i standardową (kontrolną). Średnie ( $\pm$  SD) stężenie glukozy we krwi u wszystkich badanych w czasie zero wynosiło  $77 \pm 14$  mg / dl. Wszyscy badani byli zobligowani do przerywania badania jeśli osiągnęli kryterium zatrzymania badania (poziom glukozy we krwi <60 mg / dl) lub z powodu upływu 10 godzin od czasu podania dawki skrobi. U żadnego z badanych nie wystąpiła kwasica podczas badania, a kryteria zatrzymania dla stężenia mleczanu równego 10 mmol / l nie zostały osiągnięte.

Analiza wyników wykazała, iż modyfikowany preparat skrobi kukurydzianej utrzymuje stężenie glukozy we krwi znacznie dłużej niż obecnie stosowany preparat skrobi standardowej ( $p = 0,013$ ). 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.



Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas utrzymania się stężeń glukozy > 60 mg / dl u pacjentów stosujących skrobię modyfikowaną (experimental) i konwencjonalną ( $n = 12$ ). Modyfikowana skrobia utrzymywała stężenie glukozy we krwi znacznie dłużej niż konwencjonalna ( $P = 0,013$ )



Rysunek 2. Średnie ( $\pm$  SD) stężenia glukozy po podaniu 100 g skrobi modyfikowanej lub konwencjonalnej. Liczby umieszczone w punktach reprezentują n pacjentów dla produktu w danym punkcie czasowym. Pacjenci stosujący skrobię konwencjonalną osiągnęli wyższe szczytowe stężenie glukozy i szybszy spadek glukozy w porównaniu do pacjentów stosujących skrobię modyfikowaną

### Wnioski autorów badania

Badanie wykazało lepszą profilaktykę hipoglikemii, spowolnienie tempa wzrostu stężenia glukozy we krwi i spowolnienie tempa spadku poziomu glukozy we krwi w przypadku zastosowania modyfikowanej skrobi

kukurydzianej w porównaniu z standardowo stosowanym produktem skrobi. Zastosowanie nowego produktu może zwiększyć bezpieczeństwo spowalniając spadek glukozy po osiągnięciu 70 mg / dl, co dodatkowo zmniejszy niekorzystny wpływ na pacjenta w przypadku pominięcia dawki skrobi, ponieważ wolniejsze tempo spadku glukozy pozwala na wzrost stężenia mleczanu. Zmodyfikowana skrobia kukurydziana Glycosade jest obiecującą alternatywą w stosunku do tradycyjnych preparatów pozwalającą poprawić jakość życia i bezpieczeństwo populacji pacjentów z GSD I. Zastosowanie Glycosade pozwala pacjentom przespać całą noc bez wybudzenia się w celu spożycia skrobi. Jednakże potrzebne są dalsze badania w celu wyboru właściwego dawkowania i określenia czy produkt będzie uwalniał glukozę w tempie wystarczającym do zaspokojenia dziennych potrzeb pacjentów.

## **Bhattacharya 2007**

### Cel badania

Celem badania była ocena krótkoterminowej skuteczności kontroli metabolizmu z zastosowaniem nowej formy zmodyfikowanej skrobi (WMGM20) w porównaniu do niegotowanej skrobi w populacji pacjentów z GSD.

### Metodyka badania

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie pilotażowe typu cross-over porównując niegotowaną, zmodyfikowaną skrobię (WMGM20) z niegotowaną skrobią w grupie pacjentów z GSD Ia, Ib i III.

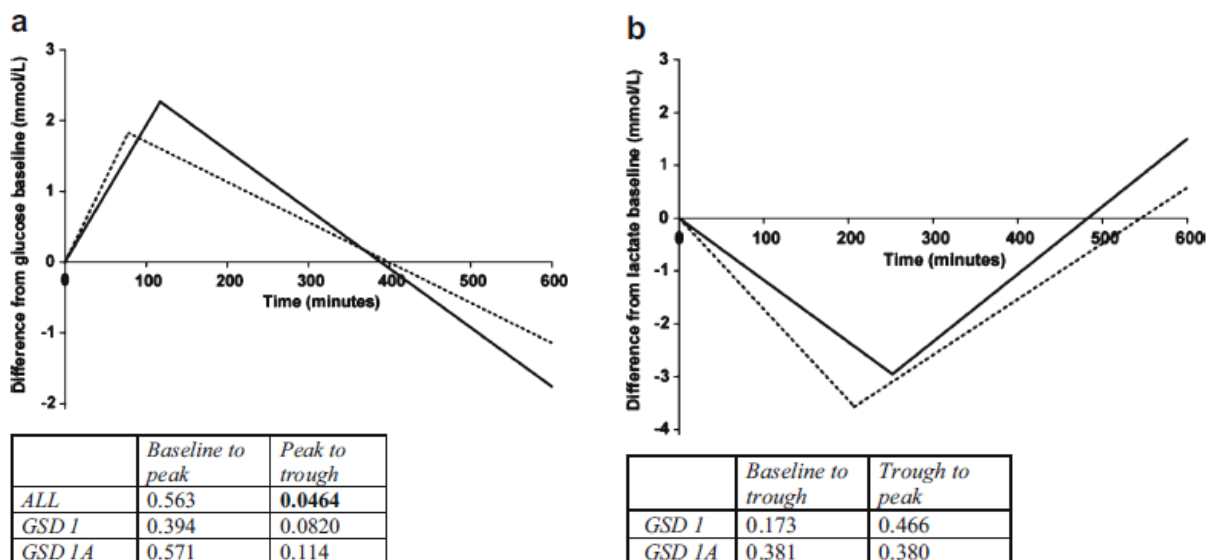
Diagnozę GSD stwierdzano na podstawie biopsji wątroby, potwierdzeniu mutacji genu odpowiedzialnego za wystąpienie GSD lub aktywności enzymu dezaktywującego białe krwinki (ang. white blood cells debrancher enzyme). U każdego z pacjentów włączonych do badania stwierdzono w przeszłości hipoglikemię w trakcie przerw między posiłkami (ang. fasting), oraz stosowano niegotowaną skrobię. Pacjenci 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).

Pacjentom podawano dawkę 2 g skrobi na kg masy ciała (maksymalnie 120 g). Parametry oddechowe oraz krwi oceniano przed podażą skrobi oraz godzinę po podaży. Test kończono po 10 godzinach, w momencie kiedy poziom glukozy we krwi osiągnął  $\leq 3,0$  mmol/l lub na życzenie pacjenta.

### Wyniki

Mediana czasu trwania testu wyniosła: 9 godzin (zakres 6-11) dla WMHM20 oraz 7 godzin (zakres 5-9 godzin) dla niegotowanej skrobi kukurydzianej. Przyczyną przerwania testów podczas stosowania WMHM20 była: hipoglikemia u 6 pacjentów, zaniżony odczyt glukozy na przyłóżkowym monitorze (urządzenie monitorujące stężenie glukozy u pacjentów podczas snu) u 2 pacjentów, przyczyny osobiste niezwiązane z hipoglikemią u 2 pacjentów. U 7 pacjentów test trwał pełne 10 godzin. W przypadku niegotowanej skrobi kukurydzianej test przerwano z powodu: hipoglikemii u 9 pacjentów, zaniżonego odczytu glukozy na monitorze przyłóżkowym u 4 pacjentów, przyczyn osobistych niezwiązanych z hipoglikemią u 3 pacjentów. U 5 pacjentów nie przerwano testu przed upłynięciem 10 godzin.

Badanie przerwano u 8 z 21 pacjentów z grupy WMHM20 oraz u 7 z 21 pacjentów w grupie UCCS. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w średniej AUC dla profili glukozy. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy 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 ( $p=0,17$ ).

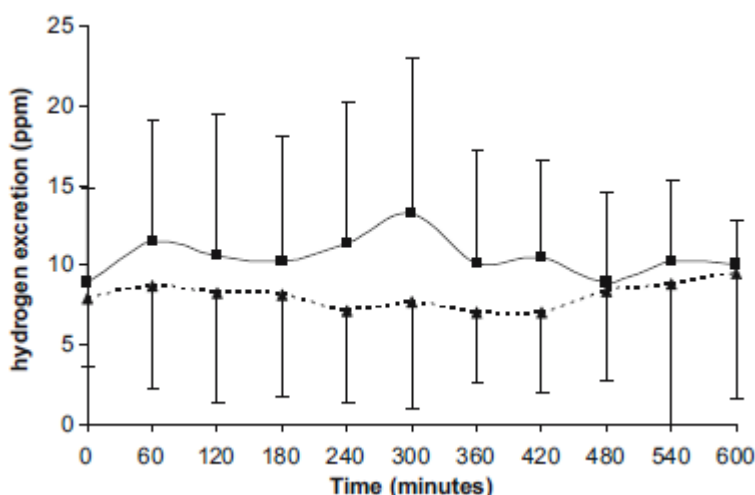


Rysunek 3. Średnia gradientu stężenia (a) dla glukozy od poziomu wyjściowego do wartości najwyższej i spadku z wartości najwyższej do czasu zakończenia testu, (b) dla mleczanów od poziomu bazowego do poziomu najniższego i z poziomu najniższego do zakończenia testu. W tabelach przedstawiono wartość p dla sparowanych testów t. .... - WMHM20; ---- - UCCS.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w profilu insuliny między grupami. Średni najwyższy poziom insuliny ( $\pm 1$  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.



Rysunek 4. Średnia ilość wydychanego wodoru dla pacjentów którzy przyjęli WMHM20 lub UCCS (słupki błędów wskazują jedno odchylenie standardowe). ...▲... - WMHM20; ----■---- - UCCS.

#### Wnioski autorów

Pacjenci, którzy stosowali WHMH20 wykazywali korzystniejsze profile mleczanów i metabolizmu glukozy bez istotnego podniesienia stężenia insuliny w porównaniu do pacjentów stosujących UCCS. Przedstawione dane wskazują, iż u pacjentów stosujących UCCS występowała zwiększona fermentacja co sugeruje potencjalnie nieprawidłowe wchłanianie UCCS.

## **Bhattacharya 2015**

### Cel badania

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) w porównaniu z UCCS po 16 tygodniach leczenia każdą z nich.

### Metodyka badania

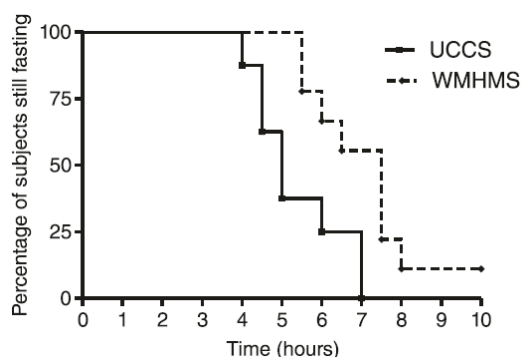
Pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej UCCS lub WMHMS. Pacjenci przychodzili rano po indywidualnie dopasowanym czasie braku posiłku / „poście” (ang. fasting). Kaniulę dożylną umieszczono w ramieniu pacjenta i pobierano wyjściowe próbki krwi. Gdy poziom glukozy we krwi uczestnika badania spadł poniżej 4,5 mmol / l przyjmował on doustnie 50 g określonej skrobi zmieszanej z zimną wodą. Próbkę krwi pobierano w 30-minutowych odstępach przez następne 120 minut, a następnie co godzinę. Test obciążenia skrobią kończono gdy pacjent pościł (nie przyjmował skrobi) przez 10 godzin, stężenie glukozy w osoczu wynosiło  $\leq 3,0$  mmol / l lub pacjent chciał zakończyć badanie. Gdy poziom glukozy we krwi wynosił  $\leq 3,5$  mmol/l badania krwi wykonywano co 30 minut do zakończenia testu. Uczestnicy badania przyjmowali określoną skrobię przez 16 tygodni po czym, po okresie „wash-out” trwającym 2-4 tygodnie, ponownie brali udział w kolejnym teście otrzymując alternatywną skrobię.

Przez 16 tygodni badania uczestnicy byli proszeni o rejestrowanie subiektywnych epizodów hipoglikemii. Chociaż nie zalecano pomiaru stężenia glukozy we krwi, uczestników poproszono również o prowadzenie rejestru wszelkich wykonanych pomiarów. Jeden z członków zespołu badawczego kontaktował się z uczestnikami badania, aby odnotowywać dane, a także ogólne informacje o dodatkowych objawach i apetycie. Jeśli u uczestnika badania pojawiły się objawy takie jak biegunka lub wymioty wymagające dodatkowego podania polimeru glukozy lub został przyjęty do szpitala w celu dożylnego podania dekstrozy, dane z całego tygodnia za ten okres były pomijane w analizie. Maksymalnie 2 kolejne tygodnie bądź łącznie 4 tygodnie mogły być pominięte z każdego 16-tygodniowego okresu badania. Każdy uczestnik badania wypełniał dziennik diety po przyjęciu określonej skrobi przez co najmniej 6 tygodni. Uczestnicy zapisywali wszystko co jedli przez 3 dni, a zawartość składników odżywczych diety, w tym skrobi, była analizowana przez doświadczonych dietetyka przy użyciu specjalistycznego oprogramowania. Pod koniec 16-tygodniowego okresu badania uczestników ważono, badano i oznaczano na czczo trójglicerydy, cholesterol i kwas moczowy w osoczu. Po okresie „wash-out” trwający 2-4 tygodnie uczestnik ponownie zgłaszał się do badania w celu testowania alternatywnej skrobi. Przygotowanie do testu obciążenia skrobią, w tym okres postu i oceny były identyczne dla obu testowanych skrobi.

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

### Wyniki

Łącznie dla wszystkich analizowanych pacjentów 8 testów obciążenia skrobią wykonano przy zastosowaniu UCCS (mediana czasu trwania przerwy między posiłkami / „postu” 5h) i 9 obciążenia skrobią WMHMS (mediana czasu trwania przerwy między posiłkami / „postu” 7,5h) ( $p = 0,0091$ , ratio 0,67; CI: 0,29-1,04).

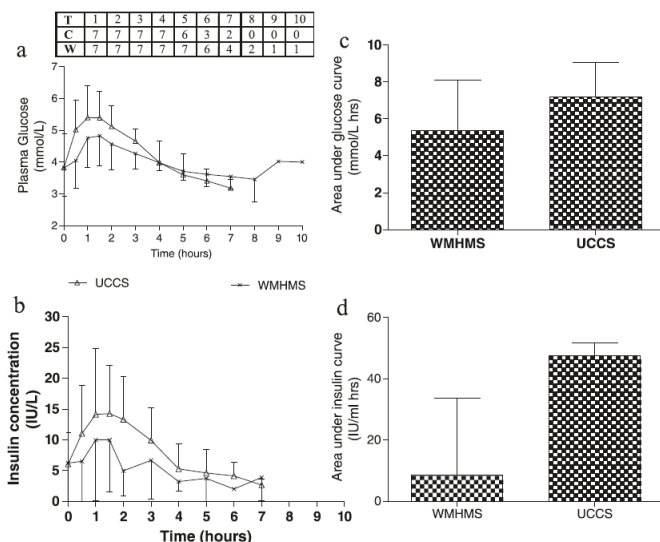


**Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera czasu trwania „postu” dla wszystkich wykonanych testów obciążenia skrobią (ang. starch loads): n = 8 dla UCCS, n = 9 dla WMHMS.**

Analizując tylko wyniki 7 sparowanych obciążenia skrobią mediana pozostała taka sama, a porównanie pacjentów, którzy przyjęli oba rodzaje skrobi nadal wykazywało istotność statystyczną ( $p = 0,023$ ). Krzywa insuliny dla pacjentów stosujących WMHMS znajdowała się poniżej krzywej dla UCCS dla większości godzin, w których



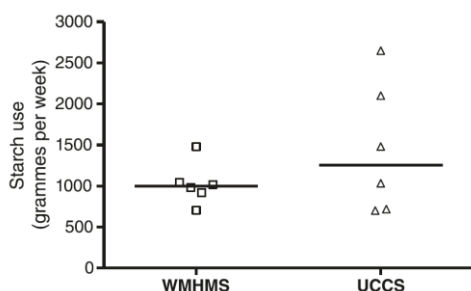
mierzone poziom insuliny w surowicy ( $p = 0,014$ ). Krzywa glukozy dla pacjentów stosujących WMHMS była również poniżej krzywej pacjentów stosujących UCCS przez pierwsze 4 godziny badania ( $p = 0,016$ ), a następnie była wyższa niż krzywa pacjentów stosujących UCCS. Pole pod krzywą dla glukozy przez pierwsze cztery godziny badania u pacjentów stosujących WMHMS było niższe, ale statystycznie nieznamienne; mediana powierzchni i przedział międzykwartylowy obszaru powyżej wartości wyjściowej 3,0 mmol/l dla WMHMS wynosiła 5,36 mmol/l godz. (3,56 - 8,12), a dla UCCS 7,20 mmol/l godz. (6,01 - 9,86), ( $p = 0,10$ ). 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. (123 - 415), ( $p = 0,031$ ). Nie było różnicy między profilem w odniesieniu do mleczanów ani powierzchnią pod krzywą dla mleczanów przez pierwsze cztery godziny: WMHMS 21,9 mmol/l godz. (8,25 - 34,6), UCCS 18,3 mmol/l godz. (16,8 - 27,2), ( $p = 0,47$ ).



**Rysunek 6. Średnia (+/- SD) dla siedmiu sparowanych obciążeń skrobią dla a) glukozy, b) insuliny. Mediana i przedział międzykwartylowy powierzchni pod krzywą dla pierwszych czterech godzin badania dla c) glukozy, d) insuliny, (powierzchnia pod krzywą dla glukozy obliczona powyżej wartości wyjściowej 3,0 mmol / l). Tabela nad wykresem a wskazuje liczbę pacjentów nadal na czczo w danym czasie.**

T – czas w godzinach, C – pacjenci stosujący UCCS, W – pacjenci stosujący WMHMS.

Nie zanotowano różnic w średnim tygodniowym przyjęciu skrobi przez 6 pacjentów, którzy ukończyli badanie, choć 2 osoby przyjęły znacznie mniej WMHMS niż UCCS, gdy ich tygodniowe spożycie porównano sparowanymi testami t (920 g vs. 2600 g) i (980 vs. 2100 g),  $p < 0,001$  dla obu.



**Rysunek 7. Średnie tygodniowe spożycie skrobi w czasie 16 tygodni badania dla 6 pacjentów z sparowanymi danymi. Medianę zaznaczono pogrubioną linią**

Nie było różnicy w medianie zmiany masy ciała między pacjentami stosującymi WMHMS vs. UCCS: + 0,25 kg dla WMHMS i - 0,05 kg dla UCCS. U pacjentów, którzy przyjmowali mniej WMHMS zaobserwowano spadek masy ciała. Parametry biochemiczne przedstawiono w tabeli poniżej.

W odniesieniu do objawów takich jak: ogólne samopoczucie, apetyt, wzdęcia brzucha, biegunka, objawowa hipoglikemia i hipoglikemia mierzona nie zanotowano różnic, ale były pewne indywidualne odchylenia. Kilku pacjentów zgłosiło nieznaczny poprawę apetytu gdy stosowali WMHMS, ale nie zostało to poparte obiektywną oceną w dzienniku dot. żywienia. Spośród 9 osób, które przyjmowały WMHMS 7 zdecydowało się kontynuować terapię po zakończeniu badania. Kilku pacjentów skomentowało teksturę i odczucie w ustach po przyjęciu WMHMS jako różniące się od UCCS z bardziej ziarnistą teksturą w stosunku to tej, którą wcześniej przyjmowali i

byli do niej przyzwyczajeni. Niektórzy pacjenci pomimo różnic w teksturze zaakceptowali produkt, podczas gdy inni nie i zdecydowali o zaprzestaniu dalszego przyjmowania go.

**Tabela 6. Parametry biochemiczne sześciu pacjentów, którzy ukończyli obie fazy badania, mediana wartości wyjściowej i mediana zmiany w stosunku do wartości wyjściowej**

		Triglycerides (mmol/L)	Cholesterol (mmol/L)	Uric acid (μmol/L)	ALT IU/L	CRP mg/L
	Baseline	3.62	4.7	402	38.6	5
WMHMS	Median change	0.22	0.29	-41	-9	0
	Baseline	5.12	5.35	364	36.8	11
UCCS	Median change	-1.57	-0.5	-58	-13	-3
	Normal Range	0.42 - 2.00	3.35 - 6.2	149 - 369	<50	<10
	Statistic (p value)	0.56	0.19	0.84	0.84	0.44

Przeprowadzono sparowaną, nieparametryczną analizę zmiany w stosunku do wartości wyjściowej dla każdej osoby w celu uzyskania prawdopodobieństwa (p). **ALT** - transaminaza alaninowa; **CRP** - białko C-reaktywne

### Bezpieczeństwo

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 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 niezwiązanych z badaniem (pacjent wycofał się następnie z badania, brak dla niego danych dot. stosowania UCCS).

### Wnioski autorów badania

Badanie wykazało, iż pacjenci przyjmujący 50 g WMHMS w porównaniu z pacjentami stosującymi UCCS mieli lepszy profil glukozy i insuliny po podaniu skrobi. Badanie dostarcza wstępnych danych, iż WMHMS można bezpiecznie wprowadzić do diety pacjentów bez działań niepożądanych (ang. untoward effects). Jednakże należy przeprowadzić dalsze badania określające mechanizm działania, rolę w innych schorzeniach, optymalne dawkowanie i efekty długoterminowe stosowania WMHMS.

## **Ross 2015**

### Cell badania

Celem badania była ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania modyfikowanej skrobi u pacjentów z ketotycznymi formami GSD (0, III, VI, IX).

### Metodologia

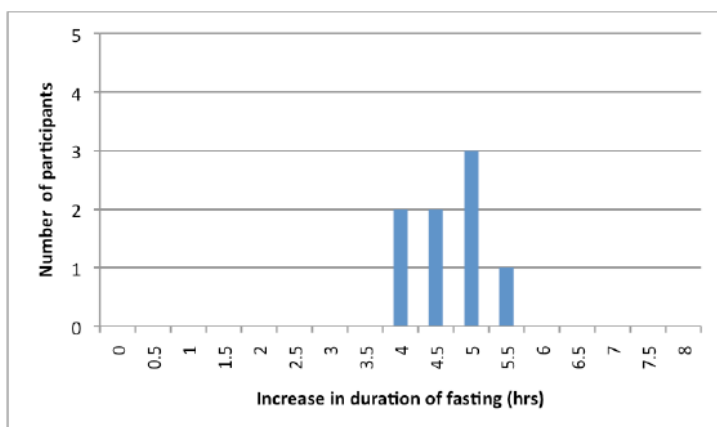
Przeprowadzono niezależną próbę „overnight” w celu oceny skuteczności działania skrobi o przedłużonym uwalnianiu.

Do badania włączono 16 pacjentów (10 mężczyzn i 6 kobiet). GSD 0 stwierdzono u 2 pacjentów, GSD III u 8 pacjentów, GSD VI u 1 pacjenta oraz GSD IX u 5 pacjentów. Diagnozy zostały potwierdzone genetycznie. Długoterminowe dane zgromadzono dla 16 pacjentów. Dawkę skrobi o przedłużonym działaniu określono na podstawie zawartości węglowodanów w niegotowanej skrobi kukurydzianej. Jednonocne badanie trwało 12 godzin, lub do momentu gdy poziom glukozy we krwi osiągnął stężenie  $\leq 70$  mg/dl. W trakcie trwania badania co godzinę monitorowano poziom glukozy oraz ketonów. Poziom mleczanów powyżej 5 mmol/l oraz poziom  $\beta$ -hydroksymaślanu (ang. beta-OH-butyrate) powyżej 0,5 mmol/l były kryteriami przerwania badania. Po zakończeniu badania pacjentom dano możliwość dalszego przyjmowania produktu w kolejnych nocnych okresach. Dawki dzienne i nocne skrobi o przedłużonym działaniu były miareczkowane w ciągu roku na podstawie domowego monitorowania glukozy i ketonów w celu osiągnięcia poziomu glukozy powyżej 75 mg/dl (4,2 mmol/l) oraz ketonów poniżej 0,3 mmol/l. Po 12 miesiącach zbadano wartości: AST, ALT, cholesterolu, trójglicerydów, kwasu moczowego, białka, kinazy kreatynowej, albumin, oraz prealbumin w celu porównania z wartościami bazowymi.

## Wyniki

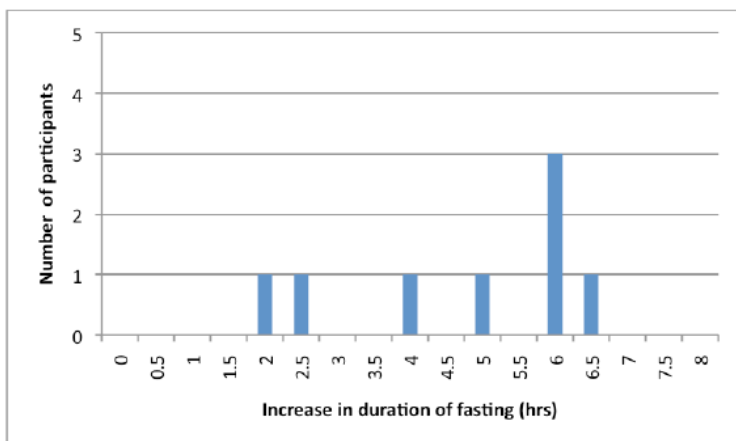
Nocną próbę przeprowadzono u 16 pacjentów. U każdego z pacjentów osiągnięto wydłużenie przerwy pomiędzy posiłkami / „postu” (ang. fasting) o co najmniej 2 godziny ponad poziom bazowy. Długoterminowe badanie bezpieczeństwa i skuteczności przeprowadzono u 16 pacjentów.

Średni czas nocnej przerwy pomiędzy posiłkami / „postu” z wykorzystaniem UCCS wynosił 4,9 godzin przed rozpoczęciem badania. Zastosowanie skrobi o przedłużonym uwalnianiu pozwoliło średnio wydłużyć czas przerwy pomiędzy posiłkami / „postu” do 9,6 godzin ( $p < 0,001$  dla każdego z typów GSD). W subpopulacji z GSD III osiągnięto wydłużenie przerwy pomiędzy 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).



Rysunek 8. Długość wydłużenia przerwy pomiędzy posiłkami / „postu” dla skrobi o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do UCCS u pacjentów z GSD III

Wśród pacjentów ze zdiagnozowanym typem 0, VI oraz IX GSD osiągnięto wydłużenie przerwy pomiędzy 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).



Rysunek 9. Różnica w długości trwania przerwy pomiędzy posiłkami / „postu” dla pacjentów z GSD 0, VI oraz IX stosujących skrobię o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do pacjentów stosujących UCCS

Wszystkie badane markery laboratoryjne pozostały stabilne u pacjentów poddanych ocenie.

Tabela 7. Poziom markerów metabolicznych przed i po terapii z wykorzystaniem skrobi o przedłużonym działaniu w populacji pacjentów z GSD III (n=8)

	Średnia przed terapią ± SD	Zakres przed terapią	Średnia po terapii ± SD	Zakres po terapii	Prawdopodobieństwo (p)
AST (U/L)	147,6 ± 111,9	27-383	125,1 ± 64,9	28-236	0,33
ALT (U/L)	154,0 ± 128,6	15-432	136,3 ± 91,1	17-299	0,46
Cholesterol (mg/dL)	157,4 ± 41,9	11-223	164,9 ± 43,2	120-239	0,38
Trójglicerydy (mg/dL)	148,8 ± 98,9	54-368	160,1 ± 50,8	66-210	0,7



<b>Kwas moczowy (mg/dL)</b>	3,5 ± 1,0	2-5.1	3,4 ± 1,0	2-4.5	0,94
<b>Białko (g/dL)</b>	6,9 ± 0,3	6,3-7,2	7,0 ± 0,4	6.5-7.6	0,20
<b>Albumin (g/dL)</b>	4,1 ± 0,3	3,5-4,5	4,1 ± 0,5	3.2-4.7	1,00
<b>Kinaza kreatynowa (IU/L)</b>	1544,9 ± 1192,0	138-2941	1143,6 ± 660,5	124-1896	0,32
<b>Prealbuminy (mg/dL)</b>	15,3 ± 3,8	11,1-21,0	14,9 ± 3,1	11,1-18,4	0,89

**Tabela 8. Poziom markerów metabolicznych przed i po terapii z wykorzystaniem skrobi o przedłużonym działaniu w populacji pacjentów z GSD 0, VI, IX (n=8)**

	Średnia przed terapią ± SD	Zakres przed terapią	Średnia po terapii ± SD	Zakres po terapii	Prawdopodobieństwo (p)
<b>AST (U/L)</b>	40,3 ± 15,4	24-68	28,9 ± 5,9	21-37	0,05
<b>ALT (U/L)</b>	47,3 ± 18,0	29-74	35 ± 15,9	20-70	0,10
<b>Cholesterol (mg/dL)</b>	159,4 ± 34,7	102-206	171,3 ± 54,6	94-260	0,40
<b>Trójglicerydy (mg/dL)</b>	120,9 ± 28,9	77-162	139,6 ± 81,8	40-300	0,55
<b>Kwas moczowy (mg/dL)</b>	4,0 ± 1,3	2,6-6,6	4,2 ± 1,7	2,8-8,0	0,53
<b>Białko (g/dL)</b>	7,3 ± 0,6	6,4-8,1	7,2 ± 0,5	6,7-8,2	0,56
<b>Albumin (g/dL)</b>	4,5 ± 0,3	4-4,9	4,5 ± 0,3	4,0-5,0	0,80
<b>Kinaza kreatynowa (IU/L)</b>	155,7 ± 158,2	59-509	157,9 ± 179,5	49-596	0,29
<b>Prealbuminy (mg/dL)</b>	19,0 ± 6,9	13,5-30,1	23,3 ± 9,4	16,6-40	0,62

#### Wnioski autorów

Zastosowanie skrobi o przedłużonym uwalnianiu pozwala pacjentom z ketotycznymi typami GSD na wydłużenie okresów pomiędzy dawkami skrobi w nocy unikając tym samym podania śródnocnej dawki skrobi, bez negatywnego wpływu na kontrolę metaboliczną. Wykazano skuteczność długoterminowej terapii skrobią o przedłużonym uwalnianiu w ketotycznych typach GSD.

#### **Ross 2015a**

##### Cel badania

Badanie otwarte, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego zastosowania w nocy modyfikowanej skrobi kukurydzianej u pacjentów z GSD I.

##### Metodyka badania

Do udziału w badaniu kwalifikowano pacjentów objętych programem University of Florida Glycogen Storage Disease z genetycznie potwierdzonym GSD I. Włączenie do badania było ograniczone do pacjentów w wieku 5 lat i starszych zgodnie z zaleceniami dotyczące stosowania skrobi kukurydzianej o przedłużonym uwalnianiu w Stanach Zjednoczonych. Pacjenci leczeni w ramach ww. programu w latach 2012–2013 mieli możliwość wypróbowania przez noc (ang. overnight) skrobi kukurydzianej o przedłużonym uwalnianiu. W badaniu udział wzięło 106 kwalifikujących się osób w wieku od 5 do 60 lat, w tym 93 osób z GSD Ia (43 mężczyzn / 50 kobiet), 13 z GSD Ib (7 mężczyzn / 6 kobiet). Pacjenci, którzy klinicznie radzili sobie dobrze z preparatem o przedłużonym uwalnianiu, mieli możliwość wzięcia udziału w follow-up badania.

Obserwacje pacjentów w nocy przeprowadzono stosując protokół Correia 2008. Ponieważ nie ustalono standardów dawkowania skrobi kukurydzianej o przedłużonym uwalnianiu, dawkę produktu na noc obliczono zastępując ilość węglowodanów z tradycyjnej skrobi kukurydzianej porównywalną ilością nowego preparatu z kukurydzy. Pacjentom umieszczono wewnętrzny cewnik dożylny i co godzinę monitorowano stężenie glukozy i mleczanu za pomocą analizatora YSI 2300 STAT Plus Glucose & Lactate Analyzer, aż stężenie glukozy spadnie do 70 mg/dl lub do momentu gdy przerwa pomiędzy posiłkami / „post” (ang. fasted) wyniosła 12 godz. Osiągnięcie stężenia mleczanu powyżej 5 mmol/l uznano za kryterium zakończenia badania, ale nigdy nie zostało ono osiągnięte.

Po zakończeniu jednonocnej próby, pacjenci mieli możliwość stosowania skrobi kukurydzianej o przedłużonym uwalnianiu przez cały okres nocny leczenia, jednakże skrobia kukurydziana o przedłużonym uwalnianiu musiała być spożywana co najmniej 3 noce w tygodniu. Wszyscy pacjenci przez cały dzień pozostawali na podstawowych terapiach skrobią kukurydzianą. Dawki zarówno preparatów stosowanych w dzień jak i w nocy miareczkowano w ciągu 12 miesięcy trwania badania w oparciu o domowe monitorowanie glukozy zgodnie ze standardową kontrolą dla GSD I i dbałością o utrzymanie stężenia glukozy powyżej 75 mg/dl (4,2 mmol/l). Na początku badania i po dwunastu miesiącach zebrano następujące dane laboratoryjne: stężenie aminotransferazy asparaginianowej

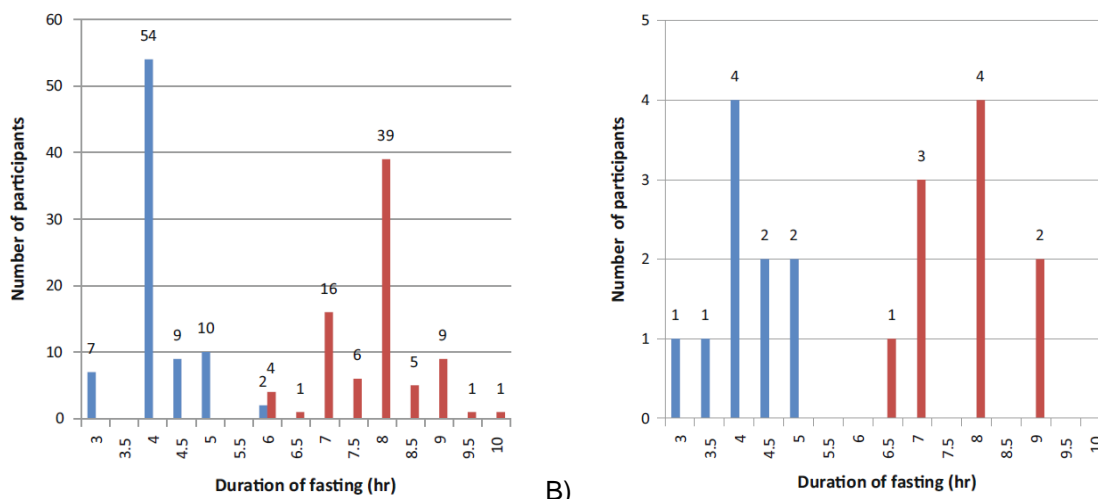
(AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), cholesterolu, trójglicerydów, kwasu moczowego, białka całkowitego i albuminy.

### Wyniki

Łącznie 106 pacjentów (50 mężczyzn / 56 kobiet) wzięło udział w jednonocnym badaniu. 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 mającego 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 dane długoterminowe uzyskano dla 44 osób; 26 osób pozostało na skrobi kukurydzianej o przedłużonym działaniu, ale nie udało się uzyskać danych długoterminowych; 6 osób wypadło z badania (1 GSD Ia i 5 GSD Ib) z powodu zaprzestania stosowania produktu; i 1 osoba z GSD Ia zmarła podczas badania po pominięciu dawki produktu i pozostaniu przez całą noc bez terapii. Czternastu pacjentów nie zostało włączonych do follow-up po niepowodzeniu początkowej jednonocnej obserwacji (11 GSD Ia, 3 GSD Ib), a 15 pacjentów, którzy wzięli udział w jednonocnej obserwacji zdecydowało się nie uczestniczyć w follow-up. Nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego lub zaostrzenie nieswoistego zapalenia jelit i hipoglikemia były powodami podanymi przez pacjentów z GSD Ib, którzy zrezygnowali z badania, podczas gdy pogorszenie kontroli metabolicznej było głównym powodem wycofania się z badania w populacji GSD Ia.

Średni czas trwania przerwy nocnej w posiłku przy zastosowaniu tradycyjnej skrobi kukurydzianej przed badaniem wynosił 4,2h 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.



**Rysunek 10. Czas trwania przerwy między posiłkami u pacjentów z GSD typu Ia (A) / typu Ib (B) stosujących niegotowaną skrobię kukurydzianą (niebieskie słupki, średnia  $4,2 \pm 0,5$  h) i modyfikowaną skrobię kukurydzianą (czerwone słupki, średnia  $7,9 \pm 0,8$  h)**

### Wnioski autorów

Zastosowanie skrobi kukurydzianej o przedłużonym działaniu poprawia jakość życia pacjentów z GSD I dając możliwość pominięcia dawki w nocy przy jednoczesnym zachowaniu kontroli metabolicznej. Jednakże dalsze badania zastosowania skrobi kukurydzianej o przedłużonym działaniu w ciągu dnia i u młodszych dzieci są niezbędne.

### Hochuli 2015

#### Cel badania

Jednośrodkowe badanie, które obejmowało trzy różne schematy nocnego żywienia doustnego w układzie cross-over. U każdego pacjenta ciągle monitorowanie glikemii (CGMs, ang. continuous glucose monitoring) przeprowadzono w warunkach ambulatoryjnych, po spożyciu przed snem: (1) niegotowanej skrobi kukurydzianej (CS, Maizena), (2) modyfikowanej skrobi kukurydzianej (MCS, Glycosade) lub (3) świeżo gotowanego makaronu (P, ang. pasta meal). Każdy rodzaj żywienia był przepisywany na 6 kolejnych dni, co odpowiadało maksymalnemu

czasowi nieprzerwanej rejestracji danych z czujnika (CGMs). W trakcie pomiaru CGMs pacjenci z grupy P (posiłek makaronowy) przyjmowali swoją zwykłą dietę ze skrobią kukurydzianą przez pierwszą noc, aby zapewnić stabilne działanie czujnika, a makaron przyjmowano przez kolejne 5 kolejnych nocy. Pacjenci powracali do swojego zwykłego planu żywieniowego między interwencjami (zakres od 3 do 8 tygodni).

### Metodyka badania

Do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku > 18 lat z GSD Ia lub GSD Ib. Kryteria włączenia obejmowały stabilną kontrolę glikemii w nocy przy obecnym leczeniu dietetycznym CS lub MCS. Kryteria wykluczenia obejmowały niestabilną kontrolę glikemii w nocy z częstą lub ciężką hipoglikemią, konieczność karmienia przez sondę żołądkową lub choroby współistniejące, które mogły niekorzystnie wpłynąć na bezpieczny udział w badaniu. Pacjenci byli rekrutowani w trakcie regularnych konsultacji w klinikach metabolicznych szpitali uniwersyteckich w Zurychu, Bernie i Bazylei (Szwajcaria). Kwalifikujący się pacjenci zostali przebadani w Szpitalu Uniwersyteckim w Zurychu. Świadomą zgodę uzyskano od wszystkich pacjentów włączonych do badania. Pierwszy pacjent rozpoczął badanie w grudniu 2013 r., a ostatni pacjent ukończył badanie w listopadzie 2014 r.

### Wyniki

Pięciu pacjentów z GSD I spełniło kryteria włączenia (trzech z GSD Ia, dwóch z GSD Ib). Wszyscy pacjenci mieli stabilną kontrolę glikemii w ciągu nocy przy stosowaniu leczenia dietetycznego z pojedynczym spożyciem skrobi kukurydzianej przed snem. U czterech pacjentów włączonych do tego badania stosowano niegotowaną skrobię kukurydzianą (CS), jeden pacjent stosował modyfikowaną skrobię kukurydzianą (MCS, Glycosade). Charakterystykę pacjentów podsumowano w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania**

Patient, sex	Age [y]	GSD type	Mutation	Glc-6-Pase activity (liver) [E/g] <sup>1</sup>	Weight [kg]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Triglycerides [mmol/l] <sup>2</sup>	Usual nocturnal dietary treatment <sup>3</sup>	Average minimal fasting time (daytime) <sup>4</sup>
1, M	21	1b	G6PT1 c.250 T>A,homozygous		70	23.4	7.1	MCS 1.7 g/kg	3 – 4.5 h
2, F	35	1b	G6PT1 c.1211delCT/c.1348G>A		78	33.8	1.5	CS 1.7 g/kg	2.5 – 3.5 h
3, M	30	1a	G6PC c.407G>A/c.675A>G	0.5	87	28.7	5.4	CS 1.4 g/kg	3 – 4 h
4, M	35	1a	n.a.	0.4	59	19	3.4	CS 1.0 g/kg	3 – 4 h
5, F	19	1a	n.a.	n.a.	62	24.2	6.0	CS 1.3 g/kg	3.5 – 4 h

<sup>1</sup> Glucose-6-phosphatase activity in liver (normal 3.7-9.7 U/g)

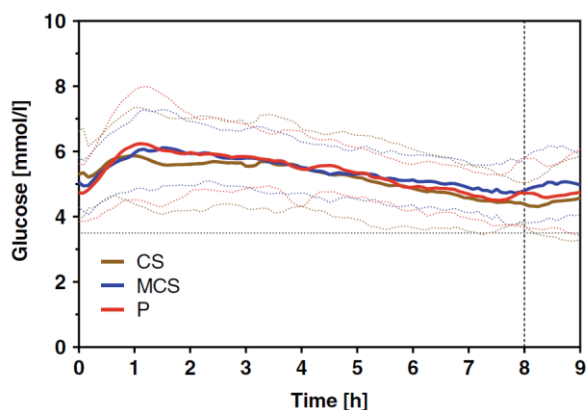
<sup>2</sup> Average of measurements during regular medical visits during the last 2 years prior to inclusion to the study (normal <1.7 mmol/l)

<sup>3</sup> CS uncooked com starch, MCS modified com starch (Glycosade®). Corn starch is taken as a single dose before bedtime in the given amount. Patient 4 is undertreated, because he does not tolerate higher amounts of CS

<sup>4</sup> Approximate average minimal fasting times during the day (without CS, MCS or P), according to CGMS curves and capillary glucose measurements. All patients participating in the study need regular carbohydrate intake every 3-4 h during the day to maintain normoglycemia. Patients 2 and 3 had one episode of severe hypoglycemia (requiring assistance) during the day in recent years.

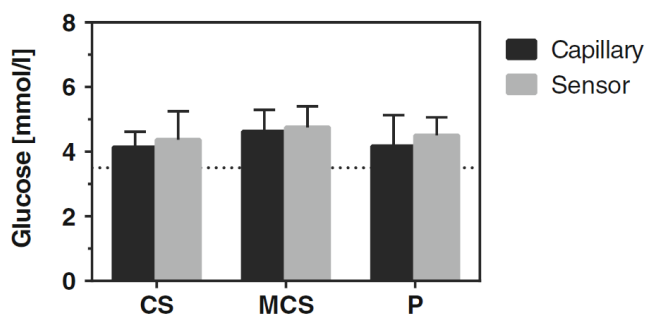
n.a. not available

Wszyscy pacjenci osiągnęli stabilną kontrolę glikemii każdej nocy – u pacjentów z grupy P (posiłek makaronowy przed snem) 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 (przedstawione na rysunku poniżej). W żadnym z trzech schematów żywieniowych nie obserwowano nocnej hipoglikemii. Pierwszy posiłek rano przyjmowano średnio 8,0 ± 1,6 h po spożyciu węglowodanów przed snem dla wszystkich schematów żywieniowych. Nocne krzywe stężenia glukozy z czujnika (ang. nocturnal sensor glucose curves) były podobne dla wszystkich trzech schematów, chociaż liniowe tempo spadku stężenia glukozy po osiągnięciu stabilizacji było nieco wolniejsze w przypadku MCS (MCS 0,21 ± 0,01 mmol/l \* h, w porównaniu z CS i P 0,29 ± 0,01 mmol/l \* h, p <0,001).



**Rysunek 11. Nocne stężenie glukozy dla 3 schematów żywieniowych**

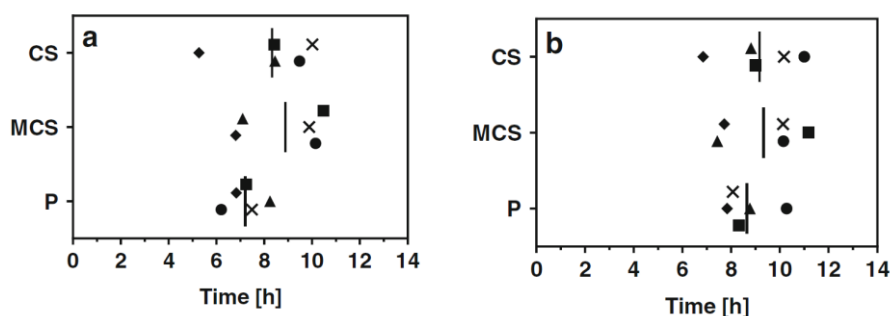
Stężenia glukozy przed snem były porównywalne między schematami (CS:  $5,3 \pm 1,3$  mmol/l, MCS:  $5,1 \pm 0,8$  mmol/l, makaron (P):  $4,7 \pm 0,9$  mmol/l; różnice pomiędzy grupami były NS), a czas do osiągnięcia szczytowego stężenia glukozy po posiłku przed snem wynosił między 1 h i 1,5 h (różnice pomiędzy grupami były NS). 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 (CS  $4,1 \pm 0,5$  mmol/l, MCS  $4,6 \pm 0,7$  mmol/l, makaron  $4,3 \pm 0,9$  mmol/l, NS) (przedstawione na rysunku poniżej). Odczyty czujnika stężenia glukozy na czczo były podobne do wartości z pomiaru kapilarnego, bez statystycznie istotnych różnic.



**Rysunek 12. Glukoza na czczo – pomiary: kapilarny (ang. capillary) i z czujników (ang. sensor)**

Średnie czasy przerw między posiłkami / „postu” (ang. fasting) od zaśnięcia do śniadania w dni robocze wynosiły 7,1 h (5,5-8,5) dla CS, 7,1 h (5,6-7,7) dla MCS i 6,9 h (5,7-8,2) dla grupy P (różnice pomiędzy grupami były NS). Podczas weekendu pacjenci byli proszeni o opóźnienie śniadania, aby ocenić kinetykę stężenia glukozy z przedłużonym czasem przerwy między posiłkami / „postem”. Podczas gdy uzyskano stabilną kontrolę glikemii w nocy u wszystkich pacjentów z posiłkiem makaronowym (P), gdy śniadanie było spożywane o zwykłej porze, u niektórych pacjentów z CS i MCS można było uzyskać dłuższy czas trwania normoglikemii niż w przypadku przyjmowania makaronu (P) podczas przedłużonego postu w weekendy. Średnie czasy przerw między posiłkami / „postu” ze stabilną glikemią ( $> 4$  mmol/l) wynosiły w weekendy: 8,3 godz. (5,3-10) dla CS, 8,9 godz. (6,8-10,5) dla MCS i 7,2 godz. (6,2-8,2) dla P. Średnie czasy ze stabilnym stężeniem glukozy  $> 3,5$  mmol/l wynosiły: 9,2 godz. (6,9-11) dla CS, 9,3 godz. (7,4-11,2) dla MCS i 8,7 godz. (7,8-10,3) dla P.

Chociaż czasy przerw między posiłkami / „postu” (ang. fasting times) nie były istotnie dłuższe w przypadku MCS dla całej grupy pacjentów – dwóch pacjentów (nr 4 i 5 w tabeli powyżej) 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).



**Rysunek 13. Średnie czasy przerw między posiłkami / „postu” (ang. fasting) przy opóźnionym śniadaniu w weekendy. (a) Stabilny poziom glukozy > 4 mmol / l. (b) Stabilny poziom glukozy > 3,5 mmol / l**

Pionowa linia wskazuje średnią arytmetyczną, punkty przedstawiają średnie czasy poszczenia poszczególnych pacjentów, identyfikowane za pomocą różnych kształtów symboli (● pacjent 1, ▲ pacjent 2, X pacjent 3, ◆ pacjent 4, ■ pacjent 5)

### Wnioski autorów badania

Według autorów badanie pokazuje, że u dorosłych pacjentów z GSD I, alternatywne źródła węglowodanów, takie jak posiłek makaronowy (P) przed snem może utrzymać normoglikemię w nocy w podobnym stopniu co niegotowana skrobia kukurydziana (CS). Chociaż autorzy nie opowiadają się za trwałym zastąpieniem CS gotowanym makaronem, gotowany makaron może być smaczniejszą alternatywą dla skrobi kukurydzianej, aby osiągnąć kontrolę glikemii w nocy w określonych sytuacjach i pozwolić na różnorodność w wyborze.

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” (ang. fasting) w całej badanej populacji, chociaż dwóch na pięciu pacjentów uzyskało odpowiednio dłuższą kontrolę glikemii stosując MCS w porównaniu z CS. Jednak niniejsze badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania uzyskiwania stabilnej nocnej kontroli glikemii przy stosowaniu alternatywnych źródeł węglowodanów (takich jak posiłek makaronowy) i może nie mieć mocy do wykazywania różnic między dwoma preparatami skrobi kukurydzianej. Autorzy 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

#### Cel badania

Badanie prospektywne, kohortowe, którego celem było oceny jakości i ilości snu oraz jakości życia (QoL) u pacjentów z GSD stosujących standardowe leczenie niegotowaną skrobią kukurydzianą (UCCS) w porównaniu do Glycosade.

#### Metodyka badania

Do badania włączono dorosłych pacjentów (> 18 lat) z wątrobowym GSD Ia przebywających w szpitalu St-Luc w Montrealu w Kanadzie. Wszyscy pacjenci przyjmowali UCCS na noc (ang. overnight) i mieli udokumentowaną historię hipoglikemii. Wykluczono pacjentów na ciągłym karmieniu (ang. continuous feeds). Rozpoznanie GSD oparto na analizie enzymatycznej z biopsji wątroby lub analizie mutacji.

Rekrutacja pacjentów trwała 6 miesięcy od listopada 2013 roku do maja 2014 roku. Spośród 13 pacjentów zaproszonych do udziału w badaniu, 9 wyraziło zgodę. Nie było istotnych klinicznie różnic między uczestnikami badania a pacjentami, którzy odmówili udziału w badaniu. Sześćdziesiąt siedem procent stanowili mężczyźni. Wszyscy pacjenci byli rasy białej. Średni wiek wynosił 29,9 lat (SD: 9,6), przedział wiekowy od 18,3 do 48,4 lat. Wszyscy pacjenci mieli GSD typu Ia. Średnie poziomy lipidów, kwasu moczowego i enzymów wątrobowych u pacjentów były wysokie. Powikłania choroby były częste. Niedokrwistość występowała u 55,6% pacjentów. Większość pacjentów (7/8, 87,5%) zgłosiła przynajmniej 1 hospitalizację związaną z hipoglikemią od momentu rozpoznania choroby. Nie było pacjentów z zajęciem serca lub niewydolnością nerek. Żaden z pacjentów nie miał znanych zaburzeń snu i żaden nie przyjmował leków, które potencjalnie mogłyby wpływać na sen.

Wszyscy pacjenci otrzymali posiłek 4 godziny przed podaniem Glycosade. Dawkę Glycosade wyznaczono na podstawie porównaniu z zawartością glukozy w standardowym UCCS w nocy. Osoby przyjmujące ~ 100 g glukozy na noc standardowego UCCS przyjmowały 120 g Glycosade; osoby przyjmujące > 100 g glukozy na noc przyjmowały 135 g Glycosade; osoby przyjmujące ≥135 g glukozy przyjmowały 150 g Glycosade.



Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena zmiany jakości i ilości snu po 4 tygodniach stosowania Glycosade u wszystkich pacjentów z GSD Ia. Zmiany średniej liczby minut snu w ciągu nocy, latencji zasypiania, wydajności snu, liczby epizodów czuwania w ciągu nocy oraz liczby minut czuwania po zaśnięciu (WASO, ang. Wake After Sleep Onset) po rozpoczęciu leczenia Glycosade oceniano za pomocą dziennika snu i aktygrafii. Na tydzień przed rozpoczęciem leczenia Glycosade wykonano Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) w celu oceny snu podczas leczenia standardowym UCCS. Wynik powyżej 5 wiąże się z niską jakością snu. Powtórzono to miesiąc po wprowadzeniu nowego leczenia. Zastosowano aktyografię jako obiektywną miarę snu (Actiwatch 2, Respironics, USA). Aktygraf był noszony przez pacjentów na niedominującym nadgarstku przez 7 dni przed przyjęciem do szpitala. Monitorowanie 7 dniowe zostało wybrane, aby uzyskać obiektywny zapis co najmniej 5 dni. Jednocześnie pacjenci prowadzili 7-dniowy standaryzowany dzienniczek snu zapisując porę snu i okresy czuwania. Zarówno aktyografię, jak i prowadzenie dzienniczka snu powtórzono (14 dni) 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia Glycosade.

Jako drugorzędowy punkt końcowy oceniano zmianę jakości życia (QoL) po 4 tygodniach stosowania Glycosade za pomocą zwalidowanego kwestionariusza (SF-36 Health Survey Version 2.0).

Jako parametry bezpieczeństwa oceniano czas trwania przerw między posiłkami (ang. fast) i kontrolę metabolizmu po wprowadzeniu leczenia Glycosade. Zmienność stężenia glukozy za pomocą czujnika CGM oceniano obliczając liczbę epizodów hipoglikemii (glukoza < 4 mmol/l) i hiperglikemii (glukoza > 8 mmol/l) w ciągu 7 dni po otrzymaniu Glycosade i określając procent czasu poza poziomem glukozy między 4 a 8 mmol/l. Wykonano podstawowe badanie krwi, w tym profil lipidowy, testy czynności wątroby i pomiar kwasu moczowego. Glukozę mierzono co godzinę, przy łóżku pacjenta glukometrem pacjenta i glukometrem szpitalnym. Gazometrię żylną mleczanów i glukozy wykonywano przed rozpoczęciem podawania Glycosade i co 2 godziny. „Post” (ang. fast) przerywano, gdy: poziom glukozy był ≤ 3 mmol/l, wystąpiły objawy hipoglikemii, pH było < 7,25 lub stężenie mleczanów > 6 mmol/l. Utrzymanie kontroli metabolicznej oceniano na podstawie powtarzanego profilu mleczanów, lipidów i kwasu moczowego pod koniec okresu bez posiłku.

## Wyniki

### Sen i jakość życia

Wyjściowa ocena snu wykazała słabą jakość snu u pacjentów z GSD. Całkowite wyniki PSQI były znacznie wyższe od sugerowanej wartości granicznej 5 (wynik powyżej 5 wiąże się z niską jakością snu). Zapis z aktygrafu był dostępny z 5 do 7 na 7 nocy (średnia 6,6) podczas stosowania standardowego UCCS i 8 do 14 na 14 nocy (średnio 11,8) podczas stosowania Glycosade. Parametry jakości snu obejmowały prawidłową medianę opóźnienia zasypiania (czas do zasypiania) wynoszącą 6,0 minut (zakres 0,0-25,0) i prawidłową medianę wydajności snu (procent czasu trwania snu) wynoszącą 87,2% (zakres 83,3-90,7). Mediana WASO (liczba minut czuwania występująca po zaśnięciu, ale przed ostatecznym obudzeniem się) była wysoka i wyniosła 62,0 minuty (zakres 43,0-78). Pacjenci mieli średnio 27,4 epizodów przebudzenia na noc. Ilość snu mieściła się w prawidłowym zakresie na początku badania. Wyjściowy wynik QoL był prawidłowy.

**Tabela 10. Ocena snu i QoL 8 pacjentów z GSD przed i po zastosowaniu Glycosade**

Parametry snu	Przed	Po
Całkowity wynik PSQI <sup>a</sup>	6,25 ± 1,9 <sup>c</sup>	3,5 ± 1,6 <sup>c</sup>
Dziennik - czas snu (min) <sup>b</sup>	446,5 (431,5;483,5)	447,0 (394,8;485,0)
<b>Aktygraf</b>		
Czas snu (min) <sup>b</sup>	395,0 <sup>c</sup> (358,0;447,0)	353,0 <sup>c</sup> (326,0;410,0)
Opóźnienie wystąpienia snu (min) <sup>b</sup>	6,0 (0,0;17,0)	10,0 (0,0;25,0)
Przebudzenia <sup>a</sup>	27,4 ± 8,2	26,8 ± 9,1
WASO (min) <sup>b</sup>	62,0 (43,0;78,0)	53,0 (32,0;83,0)
Sen % <sup>b</sup>	87,2 (83,3;90,7)	86,8 (81,7;91,7)
<b>SF-36</b>		
Podsumowanie stanu zdrowia fizycznego <sup>a</sup>	50,3 ± 9,5	50,3 ± 9,5
Podsumowanie zdrowia psychicznego <sup>a</sup>	48,6 ± 7,1	48,6 ± 7,1

**PSQI** - Pittsburgh wskaźnik jakości snu, **QoL** - jakość życia, **WASO** - czuwania po zaśnięciu / czuwanie wtrącone;

<sup>a</sup> średnia ± odchylenie standardowe,

<sup>b</sup> mediana (przedział międzykwartylowy),

<sup>c</sup> p < 0,05

Porównania wyników przed i po zastosowaniu Glycosade były dostępne dla 8 pacjentów z GSD Ia, którzy miesiąc po rozpoczęciu stosowania preparatu Glycosade zakończyli ocenę. Odnotowano statystycznie istotną poprawę całkowitego wyniku PSQI, 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 QoL.

#### *Czas między posiłkami i bezpieczeństwo*

Podawanie Glycosade rozpoczęto od mediany dawki 135,0 g (zakres 120,0-141,5). Dawka Glycosade nie różniła się statystycznie od dawki standardowego UCCS w g glukozy na kg. Okres między posiłkami (ang. fasting) 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. Tylko 1 pacjent przerwał terapię Glycosade po 1 tygodniu, ponieważ nowy harmonogram snu z 7 godzinami przerwy między posiłkami nie był dogodny dla jego harmonogramu pracy. W ciągu 1-miesięcznego okresu obserwacji 25% pacjentów wymagało dostosowania dawki lub niewielkiej zmiany w okresie między posiłkami. Nie zgłoszono żadnych poważnych skutków ubocznych. W porównaniu ze standardowym UCCS 3 pacjentów (33,3%) uznało Glycosade za mniej smaczny lub nie polubili tekstury. W przypadku Glycosade 44,4% doświadczyło wzdęć, 55,5% więcej gazów, a 1 pacjent zgłosił dolegliwości brzuszne z przerywaną biegunką.

**Tabela 11. Porównanie wyników pacjentów stosujących standardowe UCCS i Glycosade (n=9)**

<b>Czas trwania okresu bez posiłku na standardowym UCCS (godziny)<sup>b</sup></b>	4,0 (4,0;5,0)	
<b>Czas trwania okresu bez posiłku podczas stosowania Glycosade bez hipoglikemii (godziny)<sup>b</sup></b>	8,0 (7,0;8,6) <sup>c</sup>	
<b>Średni poziom glukozy we krwi żyłnej (mmol / l)<sup>a</sup></b>	5,1 (0,7)	
<b>Dane CGM dotyczące Glycosade</b>	Czas <4 mmol / L (%) <sup>b</sup>	11,0 (5,5;23,0)
	Czas > 6 mmol / l (%)	13,0 (5,0;21,0)
	Czas > 8 mmol / l (%) <sup>b</sup>	0,0 (0,0;0,5)

**CGM** - ciągle monitorowanie poziomu glukozy; **UCCS** - niegotowana skrobia kukurydziana;

<sup>a</sup> średnia (odchylenie standardowe), <sup>b</sup> mediana (przedział międzykwartyłowy), <sup>c</sup>  $p < 0,05$ ; porównanie czasu trwania okresu między posiłkami u pacjentów stosujących standardowe UCCS z pacjentami stosującymi Glycosade

#### Wnioski autorów badania

Wyniki badania potwierdzają zaburzenia snu u osób z GSD Ia. Zastosowanie Glycosade pozwoliło u większości pacjentów na wydłużenie okresu między posiłkami bez poważnych skutków ubocznych lub hipoglikemii. Ponadto stwierdzono znaczny spadek wyniku PSQI u dorosłych pacjentów, ale niewielką różnicą w QoL u wszystkich pacjentów. Stosunek kosztów do korzyści zastosowania Glycosade jest obiecujący pod względem możliwej poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych, zmniejszenia ryzyka hipoglikemii w nocy, a także wpływu na jakość snu. Niezbędne są dalsze badania oceniające wpływ długookresowego stosowania Glycosade na sen i QoL.

#### Hijazi 2018

##### Cel badania

Celem pracy była opisanie doświadczeń 1 ośrodka w leczeniu 2-5 letnich dzieci z glikogenezą typu I z nocnym (ang. overnight) zastosowaniem modyfikowanej skrobi (WMHMS, ang. waxy maize heat modified starch).

##### Metodyka badania

Retrospektywny przegląd serii przypadków porównujący nocne karmienie i kontrolę biochemiczną na rok przed i rok po nocnej terapii WMHMS. Zbierano dane dotyczące parametrów klinicznych (waga i wzrost, ocena rozwoju, oznak nietolerancji przewodu pokarmowego, takich jak dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia, biegunka, wymioty), a także parametry biochemiczne (takie jak: stężenie glukozy we krwi, mleczan, stosunek mleczanu do kreatyniny w moczu, mocznik, trójglicerydy, cholesterol, ALT, AST), a także przeprowadzono badania obrazowe. Dane dotyczące powyższych parametrów zbierano w okresie jednego roku przed i po rozpoczęciu stosowania WMHMS.

##### Wyniki

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. Nie było w ośrodku pacjentów, u których zdiagnozowano GSD Ib, którzy spełnialiby kryteria włączenia do badania. Wszyscy pacjenci zostali poddani terapii WMHMS w celu klinicznego leczenia GSD Ia. Powody włączenia pacjentów do leczenia WMHMS obejmowały: nocną hipoglikemię z powodu nieprawidłowego funkcjonowania CNPF lub pominiętych dawek UCCS, stosowanie WMHMS przez rodzeństwo przez noc oraz słabą tolerancję CNPF. Okres badania dla pacjenta 1 wynosił tylko 6 miesięcy przed i po podaniu WMHMS.

Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do badania została przedstawiona w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do badania**

	Sex	Age at diagnosis (months)	Age at introduction of WMHMS (years & months)	Mutation	Weight (Z score) [mean ± SD]	Height (Z score) [mean ± SD]	BMI (Z score) [mean ± SD]
1	M	20	2 yrs. 2 mos	G6PC c.323C > T, Homozygous	0.9 ± 0.2	- 0.3 ± 0.2	1.5 ± 0.1
2	F	12	3 yrs. 1 mo	G6PC c.247C > T, Homozygous	2.2 ± 0.2	0.9 ± 0.1	2.1 ± 0.2
3	M	11	4 yrs <sup>a</sup>	G6PC c.648G > T, c.356A > T	0.4 ± 0.1	- 0.5 ± 0.1	1.1 ± 0.2
4	F	10	3 yrs. 8 mos	G6PC c.34G > C, c.137T > C	2.3 ± 0.0	0.3 ± 0.3	2.7 ± 0.2
5	F	Prenatal <sup>b</sup>	4 yrs2 mos	G6PC c.1022T > A, c.727G > T	0.0 ± 0.2	- 0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.2

<sup>a</sup> Patient 3 has another WMHMS trial at the age of 5 years and 1 month.

<sup>b</sup> Prenatal diagnosis based on positive family history.

Wszyscy pacjenci uczestniczyli w badaniu WMHMS przed ukończeniem 5 roku życia. 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 (ang. fasting period) wynosił 6,5-8 godzin. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 13. Schemat żywienia nocnego - rok przed i po stosowaniu skrobi modyfikowanej przez noc**

Pre- WMHMS therapy			Post- WMHMS therapy			
Overnight feeding regimen <sup>a</sup>	Fasting interval/night (hrs)	Nocturnal hypoglycemia	Overnight feeding regimen	Fasting Interval /night (hrs)	Nocturnal hypoglycemia	WMHMS dose in grams/dose
1 CNPF	N/A	0	WMHMS	6,5	0	60 g
2 UCCS	4	0	WMHMS	8	0	70 g
3 CNPF	N/A	1	CNPF	0	0	95 g/100 g <sup>b</sup>
4 CNPF	N/A	> 6	WMHMS	7,5	0	90 g
5 UCCS	4	0	WMHMS	8	0	90 g

<sup>a</sup> CNPF continuous nocturnal pump feed, UCCS Uncooked Cornstarch.

<sup>b</sup> Doses used during the first and second trial.

Pacjent 3 był dwukrotnie przyjęty do badania w odstępie roku (dlatego część wyników jest przedstawionych jako średnia). Stosowanie WMHMS zostało przerwane u tego pacjenta po jego pierwszym badaniu z powodu wysokiego poziomu mleczanu podczas badania stacjonarnego (ang. in-patient trial) i częstych porannych wymiotów podczas pierwszego tygodnia stosowania WMHMS w domu. Drugi udział w badaniu dla pacjenta 3 zakończył się decyzją o zakazie stosowania WMHMS w domu ze względu na wysoki poziom mleczanu w trakcie badania szpitalnego (6,2 mmol/l i 6,9 mmol/l po 8 godz. od podania WMHMS), a pacjent został ponownie zainicjowany w schemacie CNPF.

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w poziomach markerów biochemicznych przed i po nocnej terapii WMHMS. Wszystkie biochemiczne markery kontroli metabolicznej pozostawały stabilne. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Markery biochemiczne GSD Ia - rok przed i po stosowaniu skrobi modyfikowanej przez noc**

	Pre-therapy [mean ± SD] (n = 5)	Pre-therapy median	Pre-therapy range	Post-therapy [mean ± SD] (n = 4)	Post-therapy median	Post-therapy range
Glucose (mmol/L)	5.4 ± 0.9	5.6	2.2–6.4	5.5 ± 0.4	5.5	4.8–6.2
Lactate (mmol/L)	3.2 ± 1.8	2.9	1.5–8.2	1.8 ± 0.3	1.9	1.1–2.2
Urine lactate/creatinine ratio (mol/mol)	0.04 ± 0.03	0.03	0.003–0.152	0.017 ± 0.008	0.01	0.01–0.03
Triglycerides (mmol/L)	3.4 ± 1.7	3.3	0.67–6.9	2.02 ± 0.7	1.99	1.15–2.9
Cholesterol (mmol/L)	4.6 ± 0.9	4.6	2.7–6.7	4.1 ± 0.9	4.4	2.75–4.97
AST (U/L)	61.2 ± 48.1	40.5	23–208	33.2 ± 6.5	34.5	22–40
ALT (U/L)	51.2 ± 44.7	35	15–188	25.6 ± 4.5	26	19–31
Urates (umol/L)	283.1 ± 48	278	142–386	241.4 ± 58.3	234.5	154–321

### Wnioski autorów badania

WMHMS może być skutecznym leczeniem zastępczym w celu uzyskania stabilnej kontroli glikemii w nocy u dzieci w wieku poniżej pięciu lat. Niezbędne są większe wieloośrodkowe badania prospektywne w celu ustalenia silniejszych dowodów skuteczności i bezpieczeństwa stosowania WMHMS w leczeniu małych dzieci z GSD I.



### 9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W celu przedstawienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania Glycosade przeszukano strony internetowe EMA, FDA i URPL celem poszukiwania komunikatów na temat zgłaszanych działań niepożądanych. Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa w bazach EMA, FDA i URPL. Preparat Glycosade nie posiada Charakterystyki Produktu Leczniczego.

#### **Wybrane informacje na podstawie ulotki dla pacjenta preparatu Glycosade<sup>5</sup>**

Glycosade to forma skrobi kukurydzianej o wysokiej zawartości amylopektyny poddana obróbce hydrotermicznej przy użyciu specjalistycznego opatentowanego procesu w celu uzyskania wolniejszego uwalniania skrobi w porównaniu do UCCS. Glycosade należy stosować tylko w GSD typu Ia i Ib, GSD typu 0, III, VI i IX. Glycosade w USA jest wskazany do stosowania w wieku powyżej 5 lat.

Glycosade 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 długo działającej skrobi. Do tej pory badano go głównie pod kątem stosowania jako nocne źródło glukozy w GSD Ia i Ib oraz GSD III, VI, IX i 0. Większość badanych osób była w wieku powyżej 5 lat co stanowi ograniczenie badań, gdyż brak jest opublikowanych dowodów dotyczących zastosowania Glycosade u dzieci w wieku poniżej 5 roku życia.

Ilość Glycosade wymagana do utrzymania normoglikemii będzie się różnić w zależności od typu GSD, wieku, wagi, poziomu aktywności, indywidualnej odpowiedzi i innych czynników. Dlatego ważne jest, aby monitorować indywidualną odpowiedź kliniczną i metaboliczną oraz odpowiednio dostosować dawkę Glycosade. Zalecane jest aby osoba z GSD została przyjęta do szpitala w celu wstępnej oceny dawki Glycosade. Pozwala to na dokładną ocenę i monitorowanie w kontrolowanym środowisku. Minimalizuje również ryzyko hipoglikemii, ponieważ może wystąpić niestabilność metaboliczna, jeśli terapia nie jest tolerowana przez pacjenta.

Zaleca się, aby pacjenci przyjmujący Glycosade byli monitorowani zgodnie z lokalnymi procedurami praktyki klinicznej lub zgodnie z najnowszymi krajowymi / międzynarodowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z pacjentami z GSD.

Indywidualna odpowiedź na Glycosade będzie się różnić w zależności od wieku, wzrostu, typu GSD i poziomu aktywności. W celu utrzymania kontroli metabolicznej może być konieczne okresowe dostosowywanie dawki.

Można rozważyć zmiany w postępowaniu dietetycznym, w tym dostosowanie dawki i inne interwencje, zgodnie z lokalną / standardową praktyką kliniczną. Jeśli w wyniku włączenia Glycosade do diety podawana jest mniejsza ilość jedzenia, spożycie białka może być mniejsze niż oszacowane wcześniej zapotrzebowanie. Należy zweryfikować zapotrzebowanie na białko, a wszelkie niedobory uzupełnić. Sprawdzanie stężenia prealbumin może być dobrym wskaźnikiem stanu białka u pacjentów z ketotycznymi typami GSD.

<sup>5</sup> <https://www.nestlemedicalhub.com/sites/site.prod.nestlemedicalhub.com/files/2020-09/Glycosade%20Practical%20Guide.pdf>

### 9.3. Ograniczenia badań i analizy

1. Nie odnaleziono badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania modyfikowanej skrobi u pacjentów z GSD typu IV i XI.
2. Mała liczba pacjentów biorących udział w badaniach.
3. Brak zaślepienia w niektórych badaniach.
4. W badaniu Rousseau-Nepton 2017 dłuższy okres adaptacji na Glycosade w domu mógłby pozwolić na zauważenie większych różnic w śnie i jakości życia.
5. Krótkie okresy trwania badań. Część badań miała charakter jednonocnej próby.
6. Brak badań dot. zastosowania preparatu Glycosade w populacji pacjentów poniżej 5 r.ż.
7. Badanie Hochuli 2015 zostało zaprojektowane w celu wykazania uzyskiwania stabilnej nocnej kontroli glikemii przy stosowaniu alternatywnych źródeł węglowodanów (takich jak posiłek makaronowy) i może nie mieć mocy do wykazywania różnic między dwoma preparatami skrobi kukurydzianej.

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

### 10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie ze zleceniem Ministerstwa Zdrowia preparat Glycosade sprowadzany jest z zagranicy na zasadzie importu docelowego. Zgodnie z pismem MZ PLD.45341.1128.2020.2.KW otrzymanym dnia ) doprecyzowującym zlecenie w latach 2017-2020 sprowadzono łącznie 564 opakowań środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade za łączną kwotę 471 504 zł. Łączna liczba pacjentów (liczba unikalnych numerów PESEL), którzy uzyskali refundację produktu Glycosade w powyższym okresie wyniosła 39 pacjentów. Poniższa tabela przedstawia dane wskazane przez MZ.

**Tabela 15. Zestawienie - import docelowy środków spożywczych we wskazaniu glikogenoza (w latach 2017-2020)**

Nazwa (postać, dawka, wielkość opak.)	Glycosade, proszek, saszetki á 60 g, opakowanie á 30 saszetek
Koszt za opakowanie produktu	836 zł <sup>6</sup>
Liczba unikalnych numerów PESEL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• we wskazaniu glikogenoza: 14</li> <li>• we wskazaniu gl kogenoza typu Ia: 4</li> <li>• we wskazaniu gl kogenoza typu Ib: 1</li> <li>• we wskazaniu gl kogenoza typu III: 4</li> <li>• we wskazaniu gl kogenoza typu IV: 2</li> <li>• we wskazaniu gl kogenoza typu VI: 2</li> <li>• we wskazaniu gl kogenoza typu IX: 5</li> <li>• we wskazaniu gl kogenoza typu XI: 2</li> <li>• we wskazaniu gl kogenoza typu III-VI-IX: 5</li> </ul>
Wiek populacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• we wskazaniu glikogenoza: 2;3; 2x4; 5x5; 2x6; 2x7;8; 2x9;3x11;12;14;2x15;37</li> <li>• we wskazaniu gl kogenoza typu Ia: 7; 10; 3x12; 2x13; 2x14; 15; 16; 2x18</li> <li>• we wskazaniu gl kogenoza typu Ib: 2x9; 10</li> <li>• we wskazaniu gl kogenoza typu III: 5x9; 3x10; 11;2x12; 4x13; 2x14; 15; 16</li> <li>• we wskazaniu gl kogenoza typu IV: 19; 35</li> <li>• we wskazaniu gl kogenoza typu VI: 9,10,11,12; 36</li> <li>• we wskazaniu gl kogenoza typu IX: 2x4; 3x6; 4x7;3x8; 9; 2x10</li> <li>• we wskazaniu gl kogenoza typu XI: 2x6; 7</li> <li>• we wskazaniu gl kogenoza typu III-VI-IX: 2x2; 3;3x4; 3x5; 4x6; 2x7; 2x8</li> </ul>
Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	<ul style="list-style-type: none"> <li>• we wskazaniu gl kogenoza: 24</li> <li>• we wskazaniu glikogenoza typu Ia: 13</li> <li>• we wskazaniu glikogenoza typu Ib: 3</li> <li>• we wskazaniu glikogenoza typu III: 19</li> <li>• we wskazaniu glikogenoza typu IV: 2</li> <li>• we wskazaniu glikogenoza typu VI: 5</li> <li>• we wskazaniu glikogenoza typu IX: 15</li> <li>• we wskazaniu gl kogenoza typu XI: 3</li> <li>• we wskazaniu glikogenoza typu III-VI-IX: 17</li> </ul>
Liczba sprowadzonych opakowań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• we wskazaniu glikogenoza: 141</li> <li>• we wskazaniu glikogenoza typu Ia: 135</li> <li>• we wskazaniu glikogenoza typu Ib: 18</li> <li>• we wskazaniu glikogenoza typu III: 72</li> <li>• we wskazaniu gl kogenoza typu IV: 9</li> <li>• we wskazaniu glikogenoza typu VI: 15</li> <li>• we wskazaniu glikogenoza typu IX: 105</li> <li>• we wskazaniu glikogenoza typu XI: 15</li> <li>• we wskazaniu glikogenoza typu III-VI-IX: 54</li> </ul>
Łączna kwota refundacji	471 504 zł <sup>7</sup>

na podstawie danych zawartych w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID)

<sup>6</sup> Cena środka spożywczego Glycosade to cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny środka spożywczego pochodzą z hurtowni farmaceutycznej Trade Pharm z dn. 01.12.2020 r.)

<sup>7</sup> Oszacowanie na podstawie ceny produktu pochodzącej z hurtowni farmaceutycznej Trade Pharm z dn. 1.12.2020 r.

Ponadto zgodnie z pismem PLD.45341.1128.2020.2.KW Ministerstwo Zdrowia wskazało, iż w latach 2017-2020 sprowadzono w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu proszek, saszetki á 6 g, (opakowanie 30 saszetek) Fruiti Vits o wartości 524,58 zł<sup>8</sup>, nadmieniając, iż środek spożywczy Fruiti Vits został zastosowany u pacjenta wyłącznie w celu wzbogacenia diety o witaminy i składniki mineralne w analizowanym wskazaniu.

W danych przekazanych przez MZ brak jest informacji dotyczących liczby opakowań sprowadzanych w poszczególnych latach dla pacjentów (przekazane dane dotyczą okresu 2017-2020 czyli 4 lat łącznie). W związku z powyższym w celu określenia średniej liczby sprowadzanych opakowań przypadających na 1 rok łączną liczbę sprowadzonych opakowań podzielono na 4 uzyskując tym samym wynik 141 opakowań na rok. Jednocześnie arbitralnie założono, iż średnia liczba sprowadzonych opakowań na rok, a także liczba pacjentów jest stała w każdym roku. Zgodnie z danymi uzyskanymi od MZ w latach 2017-2020 preparat Glycosade został sprowadzony dla 39 pacjentów w przedziale wiekowym od 2 do 37 roku życia (szczegółowe dane w tabeli powyżej).

Należy jednak zaznaczyć, iż powyższe założenia wykorzystane do obliczeń mają charakter uproszczenia, gdyż zgodnie z informacjami w ulotce dot. preparatu Glycosade dawkowanie preparatu zależy od masy ciała pacjenta, wieku, ale także od typu GSD, poziomu aktywności, indywidualnej odpowiedzi i innych czynników. Ponadto często w trakcie terapii dawka jest zmieniana i dostosowywana do indywidualnej odpowiedzi klinicznej i metabolicznej.

**Tabela 16. Średnia liczba opakowań produktu przypadająca na pacjenta na rok na podstawie danych MZ – oszacowanie Agencji**

Produkt	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach w latach 2017-2020	Średnia liczba sprowadzanych opakowań na rok	Średnia liczba opakowań/pacjent*
Glycosade	39	141	3,6

\*w obliczeniach założono arbitralnie, iż liczba pacjentów (liczba unikalnych nr PESEL) dla których sprowadzono produkt Glycosade była stała i niezmienna każdego roku i wynosiła 39

## 10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z danymi dotyczącymi produktu Glycosade udostępnionymi przez Ministerstwo Zdrowia koszt netto opakowania Glycosade wynosi 836 zł<sup>9</sup>, przy założeniu, że jest on sprowadzany za pośrednictwem apteki ogólnodostępnej. Zgodnie z art. 39 ust.1 ustawy o refundacji środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia. Przy oszacowywaniu cen założono obliczanie marży detalicznej na podstawie Ustawy Refundacyjnej.

**Tabela 17. Koszt wnioskowanych technologii – oszacowanie Agencji**

Produkt	CZN (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WDŚ (zł)	Cena dla płatnika (zł)
Glycosade	836,00*	902,88 <sup>^</sup>	937,95	3,20	934,75

\* zgodnie z pismem MZ (PLD.45341.1128.2020.2.KW): *cena środka spożywczego Glycosade to cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny środka spożywczego pochodzą z hurtowni farmaceutycznej Trade Pharm z dn. 1.12.2020 r.)*

<sup>^</sup> podany w piśmie MZ (PLD.45341.1128.2020.2.KW) „koszt za opakowanie produktu” („cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową<sup>10</sup>) + VAT (8%)

Skróty: **CHB** – cena hurtowa brutto, **CD** – cena detaliczna, **WDŚ** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

**Tabela 18. Roczny koszt stosowania produktu Glycosade na 1 pacjenta**

Produkt	Średnia liczba opakowań/ pacjent	Roczny koszt dla płatnika (zł)	Roczny koszt pacjenta (zł)
Glycosade	3,6	3 365,10	11,52

W ramach prac nad raportem otrzymano opinię dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej (Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej) i dr n. med. Joanny Taybert (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej). Liczbę pacjentów, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>8</sup> Cena produktu Fruiti Vits to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny środka spożywczego pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 21.04.2020 r.)

<sup>9</sup> zgodnie z danymi MZ cena zawiera marżę hurtową

<sup>10</sup> przy oszacowywaniu cen założono obliczanie marży detalicznej na podstawie Ustawy Refundacyjnej (tj. 10%)

**Tabela 19. Liczebność populacji docelowej wg. ekspertów klinicznych**

Wskazanie (typ glikogenozy)	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
<b>dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska</b> <i>Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej</i>		
Glikogenoza typu I (a i b)	Ok. 100	<i>Prawdopodobnie wszyscy pacjenci z typem Ia i niektórzy z typem Ib &gt; 2 r.ż.</i>
Glikogenoza typu III	Ok. 50	50-80%
Glikogenoza typu VI	Ok. 30	50%
Glikogenoza typu IX	Ok. 30	30%
<b>dr n. med. Joanna Taybert</b> <i>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej</i>		
Glikogenoza typu I	I a	Ok. 30-35
	I b	Ok. 20
Glikogenoza typu III	Ok. 30	50-80%
Glikogenoza typu VI	Ok. 10-15	30%
Glikogenoza typu IX	Ok. 30-40	30%

Ekspert nie przedstawił informacji dot. liczby pacjentów z glikogenozą IV i XI. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono także badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania modyfikowanej skrobi u pacjentów z GSD typu IV i XI.

W celu dokonania oszacowań kosztów dla płatnika publicznego związanego z refundacją ocenianego produktu uwzględniono średnią<sup>11</sup> liczbę pacjentów wskazaną przez obu ekspertów. Oszacowanie kosztów terapii produktem Glycosade przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Wpływ refundacji preparatu Glycosade na budżet płatnika publicznego**

Typ glikogenozy	Liczba pacjentów rocznie	Liczba opakowań/ rok**	Roczny koszt dla płatnika (zł)
<b>Liczebność na podstawie opinii ekspertów klinicznych</b>			
Glikogenoza typu I (a i b)	59	3,6	198 541,32
Glikogenoza typu III	26		87 492,79
Glikogenoza typu VI	9		30 285,96
Glikogenoza typu IX	10		33 651,07
Łącznie	104		349 971,15

\* wskazane w piśmie MZ „glikogenozy typu III-VI-IX”, zgodnie z publikacją Szymańska 2017 są tak zwanymi „typami ketotycznymi” (więcej informacji w Rozdziale 3.1. *Problem zdrowotny niniejszego raportu*)

\*\* średnia liczba opakowań produktu przypadająca na pacjenta zgodnie z założeniami opisanymi w rozdziale 10.1, założono arbitralnie, iż jest ona stała i nie zależy od rodzaju glikogenozy

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 wymienionymi przez ekspertów typami glikogenoz łącznie) roczne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego mogą wynieść ok. 350 tys. zł. W oszacowaniach uwzględniono średnie (3,6) 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.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

<sup>11</sup> w przypadku podania przez eksperta przedziału procentowego (zakresu) w obliczeniach uwzględniono średnią z podanego zakresu, wyniki zaokrąglano do liczb całkowitych

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 12.10.2020 r., znak PLD.45341.1128.2020.KW (data wpłynięcia do AOTMiT: 12.10.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: **Glycosade, saszetki á 60 g** we wskazaniu: **glikogenoza**, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.).

W toku prac wystąpiono do MZ z prośbą o doprecyzowanie typów glikogenozy oraz o przekazanie informacji dotyczących produktów Glycosade, dla których w latach 2017-2020 wydano zgodę na sprowadzenie w ramach procedury importu docelowego w ocenianym wskazaniu.

Pismem z dnia 01.12.2020 r., znak PLD.45341.1128.2020.2.KW, MZ przekazało dodatkowe dane w sprawie doprecyzowania wskazania o typy glikogenozy - zgodnie, z którym zgody na refundację środka spożywczego Glycosade, saszetki á 60 g dotyczą wskazań: **glikogenoza oraz glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX.**

### 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 glikogenozy 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 dozwolonym mleku i wypijana po każdym posiłku, przed snem i w nocy (jako posiłek nocny). W GSD Ia i Ib należy wykluczyć również podaż fruktozy (przede wszystkim z owoców) i galaktozy (z produktów mlecznych).

### Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Odnaleziono wytyczne jednego towarzystwa (American College of Medical Genetics and Genomics) – ACMG z 2014 r. dotyczące GSD typu I oraz ACMG z 2019 r. dotyczące GSD typów VI i IX.

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 skrobię 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. Wg 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.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu GSD stosowana jest niemodyfikowana skrobia. Wytyczne jednak nie wskazują konkretnych produktów. Jako alternatywę dla niemodyfikowanej skrobi wytyczne wskazują preparat Glycosade.

Według opinii ekspertów wyrażonych w toku prac nad raportem do aktualnie stosowanych technologii medycznych u pacjentów z GSD należą surowa skrobia (przyjmowaną przez ok. 90-100% chorych) oraz maltodekstryna (preparat Fantomalt<sup>12</sup>, przyjmowany przez ok. 40-50% chorych). Ekspersi jednak nie precyzują

<sup>12</sup> Według informacji ze strony producenta (<https://nutricia.pl/produkt/fantomalt>) produkt Fantomalt jest „mieszaniną maltozy, glukozy i maltodekstryn; nie zawiera sacharozy, fruktozy, galaktozy i laktozy”.



jaki rodzaj preparatu surowej skrobi jest stosowany. Nadmienią jednak, iż surowa skrobia kukurydziana jest produktem spożywczym, który jest ogólnie dostępny.

Biorąc pod uwagę powyższe aspekty, uznano, że technologię alternatywną w ocenianym wskazaniu stanowi surowa skrobia. Skrobia kukurydziana dostępna jest w obrocie spożywczym. Ze względu na mnogość dostępnych produktów w zróżnicowanych cenach nie jest możliwy wybór jednego konkretnego preparatu, który stanowiłby komparator dla Glycosade. Tym samym analitycy odstąpili od wytypowania pojedynczego produktu jako komparatora.

### **Rekomendacje refundacyjne**

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanego produktu.

### **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

W ramach przeglądu systematycznego Agencji do analizy włączono 7 publikacji: Rousseau-Nepton 2017, Ross 2015, Bhattacharya 2015, Bhattacharya 2007, Ross 2015a, Hochuli 2015, Hijazi 2018. Ponadto zidentyfikowano dodatkowe publikacje Correia 2008 i Shah 2013, które skrótkowo zostały opisane w raporcie AOTM-DS-431-13/2013 (BIP 173/2013). Ze względu na to, iż w przeglądzie systematycznym Shah 2013 w odniesieniu do porównania niegotowanej skrobi kukurydzianej z zmodyfikowaną skrobią włączono tylko jedno badanie Correia 2008, tylko ono zostało opisane w niniejszym raporcie.

### **Nie odnaleziono badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania modyfikowanej skrobi u pacjentów z GSD typu IV i XI.**

#### Correia 2008

Randomizowane, podwójnie zaślepione, 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. Wszyscy pacjenci, którzy uczestniczyli w Programie Glycogen Storage Disease Uniwersytetu Floryda, z potwierdzoną diagnozą GSD typu I, kwalifikowali się do udziału w badaniu. Do badania włączono łącznie 12 uczestników w wieku powyżej 13 lat (6 osób z GSD Ia i 6 osób z GSD Ib). 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 ( $\pm$  SD) stężenie glukozy we krwi u wszystkich badanych w czasie zero wynosiło  $77 \pm 14$  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

Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie pilotażowe typu cross-over porównujące niegotowaną, zmodyfikowaną skrobię (WMGM20) z niegotowaną skrobią w grupie pacjentów z GSD Ia, Ib i III. Pacjenci 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 statystycznie różnicy w średniej AUC dla profili glukozy. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy 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 ( $p=0,17$ ). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w profilu insuliny między grupami. Średni najwyższy poziom insuliny ( $\pm 1$  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 ciągle nocne karmieniem 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

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) w porównaniu z UCCS po 16 tygodniach leczenia każdą z nich. W badaniu wzięło udział 10 pacjentów. Łącznie 4 pacjentów wycofało się z badania, z których 3 nie miało wykonanego powtórnego testu obciążenia skrobią (ang. starch loads). W związku z tym dostępne były sparowane dane 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” 5 h) i 9 obciążeń skrobią WMHMS (mediana czasu trwania „postu” 7,5h) ( $p = 0,0091$ , ratio 0,67; 0,29-1,04). Analizując tylko wyniki 7 sparowanych obciążeń skrobią mediana pozostała taka sama, a porównanie pacjentów, którzy przyjęli oba rodzaje skrobi nadal wykazywało istotność statystyczną ( $p = 0,023$ ). Krzywa insuliny dla pacjentów stosujących WMHMS znajdowała się poniżej krzywej dla UCCS dla większości godzin, w których mierzono poziom insuliny w surowicy ( $p = 0,014$ ). Krzywa glukozy dla pacjentów stosujących WMHMS była również poniżej krzywej pacjentów stosujących UCCS przez pierwsze 4 godziny badania ( $p = 0,016$ ), a następnie była wyższa niż krzywa pacjentów stosujących UCCS. Pole pod krzywą dla glukozy przez pierwsze cztery godziny badania u pacjentów stosujących WMHMS było niższe, ale statystycznie nieznamienne; mediana powierzchni i przedział międzykwartyłowy obszaru powyżej wartości wyjściowej 3,0 mmol/l dla WMHMS wynosiła 5,36 mmol/l godz. (3,56 - 8,12), a dla UCCS 7,20 mmol/l godz. (6,01-9,86) ( $p = 0,10$ ). 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. (123 - 415) ( $p = 0,031$ ). Nie było różnicy między profilem w odniesieniu do mleczanów ani powierzchnią pod krzywą dla mleczanów przez pierwsze cztery godziny: WMHMS 21,9 mmol/l godz. (8,25 - 34,6), UCCS 18,3 mmol/l godz. (16,8 - 27,2), ( $p = 0,47$ ).

#### *Bezpieczeństwo*

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 związanej 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 zakażeniem dolnych dróg oddechowych i powikłań uznanych za niezwiązanych z badaniem (pacjent wycofał się następnie z badania, brak dla niego danych dot. stosowania UCCS).

#### Ross 2015

Celem badania była ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania modyfikowanej skrobi u pacjentów z ketotycznymi formami GSD (0, III, VI, IX). Przeprowadzono niezaślepioną próbę „overnight” w celu oceny skuteczności działania skrobi o przedłużonym uwalnianiu. Do badania włączono 16 pacjentów (10 mężczyzn i 6 kobiet). GSD 0 stwierdzono u 2 pacjentów, GSD III u 8 pacjentów, GSD VI u 1 pacjenta oraz GSD IX u 5 pacjentów. Jednonocne badanie trwało 12 godzin, lub do momentu gdy poziom glukozy we krwi osiągnął stężenie  $\leq 70$  mg/dL.

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 typem 0, VI oraz IX GSD 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

Badanie otwarte, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego zastosowania w nocy modyfikowanej skrobi kukurydzianej u pacjentów z GSD I. Do udziału w badaniu kwalifikowano pacjentów objętych programem University of Florida Glycogen Storage Disease z genetycznie potwierdzonym GSD I. Włączenie do badania było ograniczone do pacjentów w wieku 5 lat i starszych zgodnie z zaleceniami dotyczące stosowania skrobi kukurydzianej o przedłużonym uwalnianiu w Stanach Zjednoczonych. W badaniu udział wzięło 106 kwalifikujących się osób w wieku od 5 do 60 lat, w tym 93 osób z GSD Ia (43 mężczyzn / 50 kobiet), 13 z GSD Ib (7 mężczyzn / 6 kobiet).

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 mającego 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 dane długoterminowe 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 4,2h 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

Jednoośrodkowe badanie, które obejmowało trzy różne schematy nocnego żywienia doustnego w układzie cross-over. U każdego pacjenta ciągle monitorowanie glikemii (CGMs) przeprowadzano w warunkach ambulatoryjnych, po spożyciu przed snem: (1) niegotowanej skrobi kukurydzianej (CS), (2) modyfikowanej skrobi kukurydzianej (MCS, Glycosade) lub (3) świeżo gotowanego makaronu (P, ang. pasta meal). Każdy rodzaj żywienia był przepisywany na 6 kolejnych dni. Pacjenci powracali do swojego zwykłego planu żywieniowego między interwencjami (zakres od 3 do 8 tygodni).

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

Wszyscy pacjenci osiągnęli stabilną kontrolę glikemii każdej nocy – u pacjentów z grupy P (posiłek makaronowy przed snem) średni czas trwania glikemii wynosił  $> 3,5 \text{ mmol} / \text{l} * 7,6\text{h}$  (zakres 5,7-10,8) i  $> 4 \text{ mmol} / \text{l} * 7\text{h}$  (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  $8,0 \pm 1,6 \text{ h}$  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 (różnice pomiędzy grupami były NS), a czas do osiągnięcia szczytowego stężenia glukozy po posiłku przed snem wynosił między 1 h i 1,5 h (różnice pomiędzy grupami były NS). 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 (NS). Odczyty czujnika stężenia glukozy na czczo były podobne do wartości z pomiaru kapilarnego, bez statystycznie istotnych różnic.

Średnie czasy przerw między posiłkami / „postu” (ang. fasting) od zaśnięcia do śniadania w dni robocze wynosiły 7,1 h (5,5-8,5) dla CS, 7,1 h (5,6-7,7) dla MCS i 6,9 h (5,7-8,2) dla grupy P (różnice pomiędzy grupami były NS). Podczas weekendu pacjenci byli proszeni o opóźnienie śniadania, aby ocenić kinetykę stężenia glukozy z przedłużonym czasem przerwy między posiłkami / „postem”. Podczas gdy uzyskano stabilną kontrolę glikemii w nocy u wszystkich pacjentów z posiłkiem makaronowym (P), gdy śniadanie było spożywane o zwykłej porze, u niektórych pacjentów z CS i MCS można było uzyskać dłuższy czas trwania normoglikemii niż w przypadku przyjmowania makaronu (P) podczas przedłużonego postu w weekendy. Średnie czasy przerw między posiłkami / „postu” ze stabilną glikemią ( $> 4 \text{ mmol/l}$ ) wynosiły w weekendy: 8,3 godz. (5,3-10) dla CS, 8,9 godz. (6,8-10,5) dla MCS i 7,2 godz. (6,2-8,2) dla P. Średnie czasy ze stabilnym stężeniem glukozy  $> 3,5 \text{ mmol/l}$  wynosiły: 9,2 godz. (6,9-11) dla CS, 9,3 godz. (7,4-11,2) dla MCS i 8,7 godz. (7,8-10,3) dla P.

Chociaż czasy przerw między posiłkami / „postu” (ang. fasting times) nie były istotnie dłuższe w przypadku MCS dla całej grupy pacjentów – dwóch pacjentów (nr 4 i 5 w tabeli powyżej) 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” (ang. fastening) w całej badanej populacji, chociaż dwóch na pięciu pacjentów uzyskało odpowiednio dłuższą kontrolę glikemii stosując MCS w porównaniu z CS. Jednak niniejsze badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania uzyskiwania stabilnej nocnej kontroli glikemii przy stosowaniu alternatywnych źródeł węglowodanów (takich jak posiłek makaronowy), i może nie mieć mocy do wykazywania 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

Badanie prospektywne, kohortowe, którego celem było oceny jakości i ilości snu oraz jakości życia (QoL) u pacjentów z GSD stosujących standardowe leczenie niegotowaną skrobią kukurydzianą (UCCS) w porównaniu do Glycosade. Do badania włączono dorosłych pacjentów (> 18 r.ż.) z wątrobowym GSD Ia. Wszyscy pacjenci przyjmowali UCCS na noc i mieli udokumentowaną historię hipoglikemii. Do badania przystąpiło 9 pacjentów. Sześćdziesiąt siedem procent stanowili mężczyźni. Wszyscy pacjenci byli rasy białej. Średni wiek wynosił 29,9 lat (SD 9,6), przedział wiekowy od 18,3 do 48,4 lat. Wszyscy pacjenci mieli GSD typu Ia. Pierwszorzędownym 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 (WASO) po rozpoczęciu leczenia 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, 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 QoL. 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

Retrospektywny przegląd serii przypadków porównujący nocne karmienie i kontrolę biochemiczną na rok przed i rok po nocnej (ang. overnight) terapii z zastosowaniem modyfikowanej skrobi (WMHMS).

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 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.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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) 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.

**Opinie ekspertów**

Według dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielskiej (Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej) *„Glycosade jest środkiem FSMP o wystandardyzowanym składzie, niskim IG, gwarantującym dłuższe działanie na metabolizm glukozy i równowagę metaboliczną. Glycosade pozwala na wydłużenie przerwy nocnej, u starszych pacjentów nawet do 7h, poprawiając tym samym jakość ich życia. Glycosade może poprawić efekty leczenia i zmniejszyć ryzyko późnych powikłań”.*

Według dr n. med. Joanna Taybert (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej) *„Glycosade umożliwia stabilizację glikemii i poprawę wyrównania metabolicznego u pacjentów z glikogenozą, a zatem prowadzi do zmniejszenia ilości powikłań zagrażających tym pacjentom. Obecnie nie ma innej technologii medycznej umożliwiającej w takim samym stopniu (lub przybliżenie długim) zapewnienie normoglikemii u pacjentów – dotyczy to pacjentów opowiadających na takie leczenie i dobrze je tolerujących. Ponadto Glycosade, które jest środkiem uzyskiwanym przemysłowo charakteryzuje się wystandardyzowanym składem, a niski indeks glikemiczny preparatu umożliwia jego stosowanie w glikogenezach, w których nie jest zalecana podaż łatwo przyswajalnych węglowodanów jako podstawa terapii”.*

Eksperci nie przedstawili informacji dot. liczby czy też stosowania produktu Glycosade u pacjentów z glikogenozą IV i XI.

## 12. Źródła

Problem zdrowotny	
<b>Bejtka 2011</b>	Bejtka M., Malińska D. Glikogenozy - choroby genetyczne związane z zaburzeniami metabolizmu glikogenu, Postępy Biochemii 57 (2) 2011, 148 – 154.
<b>Özen 2007</b>	Özen H. Glycogen storage diseases: New perspectives. World J Gastroenterol. 2007 May 14; 13(18): 2541–2553.
<b>Szymańska 2017</b>	Szymańska E, Józwiak-Dzięciolewska D, Gronrk J et al. Hepatic glycogen storage diseases: pathogenesis, clinical symptoms and therapeutic management. Arch Med Sci 2017 17 (2) 10.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>ACMG 2014</b>	Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, Chung WK, Dagli AI, Dale D, Koeberl D, Somers MJ, Wechsler SB, Weinstein DA, Wolfsdorf JI, Watson MS; American College of Medical Genetics and Genomics. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 2014 Nov;16(11):e1. doi: 10.1038/gim.2014.128. PMID: 25356975.
<b>ACMG 2019</b>	Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, Chung WK, El-Gharbawy A, Brown LM, Kahler S, Pendyal S, Ross KM, Tsilianidis L, Weinstein DA, Watson MS; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2019 Apr;21(4):772-789. doi: 10.1038/s41436-018-0364-2. Epub 2019 Jan 19. PMID: 30659246.
Badania pierwotne i wtórne	
<b>Correia 2008</b>	Correia C.E.; Bhattacharya K.; Lee P.J et al. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. American Journal of Clinical Nutrition - Volume 88, 2008, Issue 5, pp. 1272-1276.
<b>Bhattacharya 2007</b>	Bhattacharya K.; Orton R.C.; Qi X et al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. Journal of Inherited Metabolic Disease - Volume 30, 2001, Issue 3, pp. 350-357
<b>Shah 2013</b>	Shah KK; O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. Journal of human nutrition and dietetics Volume 26, 2013, Issue 4, pp. 329-39
<b>Bhattacharya 2015</b>	Bhattacharya, K; Mundy, H; Lilburn, MF et al. A pilot longitudinal study of the use of waxy maize heat modified starch in the treatment of adults with glycogen storage disease type I: a randomized double-blind cross-over study. Orphanet journal of rare diseases - Volume 10, 2015, Issue 0, pp. 18.
<b>Ross 2015</b>	Ross KM, Brown LM, Corrado MM, et al. Safety and Efficacy of Chronic Extended Release Cornstarch Therapy for Glycogen Storage Disease types 0, III, VI and IX. J Nutr Ther. 2015;4(4):137–42.
<b>Ross 2015a</b>	Ross KM; Brown LM; Corrado MM; Chengsupanimit T et al. Safety and Efficacy of Chronic Extended Release Cornstarch Therapy for Glycogen Storage Disease Type I. JIMD reports - Volume 26, 2015, Issue, pp. 85-90.
<b>Hochuli 2015</b>	Hochuli, M; Christ, E; Meienberg, F et al. Alternative nighttime nutrition regimens in glycogen storage disease type I: a controlled crossover study. Journal of inherited metabolic disease - Volume 38, 2015, Issue 6, pp. 1093-1098.
<b>Rousseau-Nepton 2017</b>	Rousseau-Nepton I; Huot C; Laforte D; Mok E; Fenyves D; Constantin E; Mitchell J. Sleep and quality of life of patients with glycogen storage disease on standard and modified uncooked cornstarch. Molecular genetics and metabolism - Volume 123, Issue 3, 2017, pp. 326-330.
<b>Hijazi 2018</b>	Hijazi G; Pai N; Nagy LL et al. Use of waxy maize heat modified starch in the treatment of children between 2 and 5 years with glycogen storage disease type I: A retrospective study. Molecular genetics and metabolism reports - Volume 21, 2018, Issue , pp. 100536.

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data wyszukiwania: 21.01.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp glycogen storage disease/	9968
#2	dextrinosis.ti,ab,kw.	4
#3	glycogenosis.ti,ab,kw.	1615
#4	GSD.ti,ab,kw.	2977
#5	((GSD or Glycogen Storage Disease or glycogenosis) and (Type I or Type 1)).ti,ab,kw.	902
#6	((GSD or Glycogen Storage Disease or glycogenosis) and (Type Ia or Type 1a)).ti,ab,kw.	549
#7	((GSD or Glycogen Storage Disease or glycogenosis) and (Type Ib or Type 1b)).ti,ab,kw.	341
#8	((GSD or Glycogen Storage Disease or glycogenosis) and (Type III or Type 3)).ti,ab,kw.	430
#9	((GSD or Glycogen Storage Disease or glycogenosis) and (Type IV or Type 4)).ti,ab,kw.	246
#10	((GSD or Glycogen Storage Disease or glycogenosis) and (Type VI or Type 6)).ti,ab,kw.	74
#11	((GSD or Glycogen Storage Disease or glycogenosis) and (Type IX or Type 9)).ti,ab,kw.	85
#12	((GSD or Glycogen Storage Disease or glycogenosis) and (Type XI or Type 11)).ti,ab,kw.	22
#13	(von Gierke disease or von Gierke's disease).ti,ab,kw.	144
#14	(Cori Disease or Cori's Disease or Debrancher Deficiency or Forbes Disease or limit dextrinosis).ti,ab,kw.	54
#15	(Andersen triad or Andersen's triad or Andersen disease or Andersen's disease).ti,ab,kw.	47
#16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	11927
#17	exp starch/	28983
#18	glycosade.ti,ab,kw.	17
#19	cornstarch.ti,ab,kw.	1439
#20	Extended Release Cornstarch.ti,ab,kw.	1
#21	hydrothermally processed high amylopectin cornstarch.ti,ab,kw.	0
#22	amylopectin cornstarch.ti,ab,kw.	3
#23	processed cornstarch.ti,ab,kw.	0
#24	cooked cornstarch.ti,ab,kw.	12
#25	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	29517
#26	16 and 25	325

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) (data wyszukiwania: 21.01.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Glycogen Storage Disease"[Mesh]	6,221
#2	dextrinosis[Title/Abstract]	9
#3	glycogenosis[Title/Abstract]	1,595
#4	GSD[Title/Abstract]	2,143
#5	((GSD[Title/Abstract] or Glycogen Storage Disease[Title/Abstract] or glycogenosis[Title/Abstract]) and (Type I [Title/Abstract] or Type 1[Title/Abstract]))	653
#6	(GSD[Title/Abstract] or Glycogen Storage Disease[Title/Abstract] or glycogenosis[Title/Abstract]) and (Type Ia [Title/Abstract] or Type 1a[Title/Abstract])	402
#7	((GSD[Title/Abstract] or Glycogen Storage Disease[Title/Abstract] or glycogenosis[Title/Abstract]) and (Type Ib [Title/Abstract] or Type 1b[Title/Abstract]))	275

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	((GSD[Title/Abstract] or Glycogen Storage Disease[Title/Abstract] or glycogenosis[Title/Abstract]) and (Type III[Title/Abstract] or Type 3[Title/Abstract]))	334
#9	((GSD[Title/Abstract] or Glycogen Storage Disease[Title/Abstract] or glycogenosis[Title/Abstract]) and (Type IV[Title/Abstract] or Type 4[Title/Abstract]))	187
#10	((GSD[Title/Abstract] or Glycogen Storage Disease[Title/Abstract] or glycogenosis[Title/Abstract]) and (Type VI[Title/Abstract] or Type 6[Title/Abstract]))	57
#11	((GSD[Title/Abstract] or Glycogen Storage Disease[Title/Abstract] or glycogenosis[Title/Abstract]) and (Type IX[Title/Abstract] or Type 9[Title/Abstract]))	41
#12	von Gierke disease[Title/Abstract] or von Gierke's disease[Title/Abstract]	161
#13	Cori Disease[Title/Abstract] or Cori's Disease[Title/Abstract] or Debrancher Deficiency[Title/Abstract] or Forbes Disease[Title/Abstract] or limit dextrinosis[Title/Abstract]	53
#14	Andersen triad[Title/Abstract] or Andersen's triad[Title/Abstract] or Andersen disease[Title/Abstract] or Andersen's disease[Title/Abstract]	89
#15	Hers disease[Title/Abstract] or Hers' disease[Title/Abstract]	6
#16	((GSD[Title/Abstract] or Glycogen Storage Disease[Title/Abstract] or glycogenosis[Title/Abstract]) and (Type XI[Title/Abstract] or Type 11[Title/Abstract]))	11
#17	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	8,029
#18	"Starch"[Mesh]	44,245
#19	glycosade[Title/Abstract]	8
#20	cornstarch[Title/Abstract]	1,203
#21	Extended Release Cornstarch[Title/Abstract]	2
#22	hydrothermally processed high amylopectin cornstarch[Title/Abstract]	0
#23	amylopectin cornstarch[Title/Abstract]	3
#24	processed cornstarch[Title/Abstract]	105
#25	cooked cornstarch[Title/Abstract]	10
#26	#18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25	44,974
#27	#17 and #26	158

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 21.01.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Glycogen Storage Disease"[Mesh]	81