



Rekomendacja nr 68/2024

z dnia 23 lipca 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade we wskazaniach: glikogenoza oraz glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade we wskazaniach: glikogenoza oraz glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX.

Uzasadnienie rekomendacji

Rekomendacja dotyczy oceny zasadności kontynuacji finansowania śsspż Glycosade, w związku z tym przeprowadzono aktualizację w zakresie dostępności nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych w odniesieniu do rekomendacji nr 29/2021 z dnia 24 marca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Glycosade, saszetki á 60 g, we wskazaniu: glikogenoza oraz glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX.

W wyniku zaktualizowanego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 badań, tj. Monteiro 2021, Hsu 2023, Xu 2022, Luo 2022, Chan 2021.

Odnalezione badania wskazują, iż stosowanie skrobi kukurydzianej poprawia parametry kliniczne i biochemiczne u pacjentów z GSD typu VI (Luo 2022). W badaniu Hsu 2023 wykazano, że skrobia kukurydziana o przedłużonym uwalnianiu pozwoliła uzyskać poprawę kliniczną oraz lepszą stabilizację poziomu glukozy we krwi w porównaniu do stosowanej początkowo zwykłej skrobi kukurydzianej. Autorzy badań Xu 2022 i Chan 2021 wnioskuje, iż wczesne (poniżej 6 roku życia) wprowadzenie terapii skrobią kukurydzianą pozwala uzyskać kontrolę metaboliczną u pacjentów z GSD typu Ia (Xu 2022) oraz lepsze rokowanie dla czynności nerek u pacjentów z GSD typu I po przeszczepieniu nerek (Chan 2021).

Według otrzymanych danych, w 2023 r. Glycosade został sprowadzony dla 29 pacjentów w analizowanym wskazaniu, a łączna wartość refundacji ocenianych produktów wynosiła ok. 260 tys. zł. Należy wskazać, że szacunki mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z liczbą pacjentów, u których stosowanie produktu Glycosade byłoby wskazane. Niemniej w związku z ograniczoną wielkością dotychczasowej populacji należy przypuszczać, że obciążenie budżetu płatnika pozostanie na podobnym poziomie.

Aktualizacja dostępnych informacji podtrzymuje przyjęte dotychczas wnioskowanie i rekomendację wskazującą na zasadność finansowania produktu Glycosade.

Przedmiot wniosku

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

- Glycosade, proszek, saszetki 60 g,

we wskazaniach glikogenoza oraz glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 t.j. z późn. zm.).

Problem zdrowotny

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

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

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne w leczeniu GSD zalecają wprowadzenie do diety surowej skrobi kukurydzianej. Rekomenduje się także rozważenie wykorzystania maltodekstryny.

Biorąc powyższe pod uwagę technologię alternatywną w ocenianym wskazaniu stanowi niemodyfikowana surowa skrobia kukurydziana dostępna jako produkt spożywczy. Nie odnaleziono informacji dotyczących dostępnych na polskim rynku produktów leczniczych lub śspz zawierających surową skrobię kukurydzianą.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Glycosade jest przeznaczony do postępowania dietetycznego u pacjentów z chorobą spichrzeniową glikogenu (GSD), gdy wskazane jest stosowanie długodziałającej skrobi. Glycosade o neutralnym smaku przeznaczony jest dla pacjentów od 2 r.ż., Glycosade o smaku cytrynowym przeznaczony jest dla pacjentów od 3 r.ż. Dawkowanie i sposób podawania powinien zostać określony przez lekarza lub dietetyka na podstawie wieku, masy ciała i odpowiedzi metabolicznej pacjenta.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego odnaleziono 5 publikacji:

- Monteiro 2021 – potrójnie zaślepienie badanie krzyżowe fazy I/II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania słodkiej skrobi maniokowej (SMS) w porównaniu z skrobią kukurydzianą o przedłużonym uwalnianiu (UCCS). Do badania włączono 11 pacjentów z chorobą spichrzeniową glikogenu typu Ia (GSD Ia) w wieku powyżej 16 r. ż. leczonych wcześniej surową skrobią o przedłużonym uwalnianiu;
- Hsu 2023 – jednoramienne badanie oceniające skuteczność skrobi kukurydzianej o przedłużonym uwalnianiu (ER-CS) podawanej przed snem u 9 pacjentów z chorobą spichrzeniową glikogenu typu Ia stosujących wcześniej wyłącznie zwykłą skrobię kukurydzianą;
- Xu 2022 – badanie retrospektywne jednośrodkowe oceniające kliniczne cechy dny moczanowej u dorosłych pacjentów z GSD Ia. Do badania włączono 95 pacjentów z genetycznie potwierdzoną GSD typu Ia i hiperurykemią, w tym 31 pacjentów miało rozpoznaną dnę moczanową, a u 64 chorych hiperurykemia była bezobjawowa;
- Luo 2022 – retrospektywne badanie oceniające cechy kliniczne i biochemiczne po terapii UCS u 56 pacjentów z chorobą spichrzeniową glikogenu typu VI;
- Chan 2021 - badanie kohortowe z dopasowaniem populacji typu *propensity match scoring* (PSM) oceniające długookresowe wyniki czynności nerek u pediatrycznych pacjentów z GSD typu I po przeszczepieniu wątroby od żywego dawcy oraz mające na celu identyfikację czynników wpływających na czynność nerek.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Monteiro 2021

Wyniki badania Monteiro 2021 w zakresie skuteczności wykazały istotnie statystycznie różnice na korzyść SMS w porównaniu do UCCS w zakresie:

- średniego czasu postu (SMS 8,2 h vs UCCS 7,7 h, $p=0,04$);
- utrzymania prawidłowego poziomu glukozy we krwi ($p=0,04$). Nie wykazano różnic IS dla porównania SMS vs UCCS w zakresie poziomu cholesterolu całkowitego, HDL, trójglicerydów i kwasu moczowego.

Autorzy badania wskazali, że słodka skrobia maniokowa (SMS) okazała się nie gorsza niż skrobia kukurydziana o przedłużonym uwalnianiu (UCCS) w utrzymywaniu normoglikemii u pacjentów z GSD typu Ia.

Hsu 2023

Wyniki badania Hsu 2023, wykazały IS różnice:

- dla 12-tygodniowego okresu obserwacji wyższe średnie poranne stężenie glukozy ($86,5 \pm 8,26$ mg/dL, $p=0,015$) w porównaniu z wartością wyjściową ($80,0 \pm 6,33$ mg/dL);
- dla 24-tygodniowego okresu obserwacji:
 - spadek poziomu:
 - aminotransferazy alaninowej (ALT) z $69,3 \pm 77,8$ do $41,1 \pm 40,4$ U/L;

- aminotransferazy asparaginianowej (AST) $78,8 \pm 99,6$ do $37,8 \pm 28,81$ U/L;
- wydłużenie czasu:
 - snu od $7,8 \pm 0,87$ do $8,6 \pm 1,02$ h;
 - postu od $6,5 \pm 1,22$ do $7,6 \pm 1,02$ h;
- istotną redukcję średniego wyniku PSQI¹ u 5. dorosłych pacjentów z $5,8 \pm 1,29$ do $3,0 \pm 1,71$, $p=0,042$.

Xu 2022

W badaniu Xu 2022 średni wiek pacjentów, w którym wprowadzono surową skrobię kukurydzianą wynosił $16,1 (\pm 9,1)$ lat w grupie chorującej na dnę moczanową, a w grupie z bezobjawową hiperurykemią $11,7 (\pm 9,1)$ lat).

Wyniki analizy wieloczynnikowej wykazały, że ryzyko wystąpienia dny moczanowej u dorosłych chorych było skorelowane z wiekiem, w którym wprowadzono surową skrobię kukurydzianą: OR=1,189, 95%CI: (0,009; 1,400), $p=0,038$.

Zgodnie z wnioskami autorów badania wczesne wprowadzenie surowej skrobi kukurydzianej umożliwia utrzymanie kontroli metabolicznej u pacjentów z GSD Ia.

Luo 2022

Wyniki badania Luo 2022 dla mediany okres obserwacji 5,1 lat po terapii UCCS wykazały zmianę wyników w zakresie średniego stężenia:

- glukozy z 3,14 do 4,66 mmol/L;
- triglicerydów z 2,19 do 1,03 mmol/L;
- mleczanów z 2,3 do 1,7 mmol/L;
- ALT z 206 do 28 U/L;
- AST z 217 do 35 U/L;
- γ GT z 75,5 do 16 U/L;
- kwasu moczowego z 2,18 SDS w momencie diagnozy do 1,4 SDS podczas ostatniej obserwacji.

Zgodnie z wnioskami autorów badania po terapii UCCS zaobserwowano poprawę objawów klinicznych i parametrów biochemicznych.

Chan 2021

Wyniki analizy w podgrupach wskazują, że pacjenci z GSD typu I, u których wprowadzono surową skrobię kukurydzianą w późniejszym wieku (≥ 6 r.ż.) przed transplantacją wątroby w porównaniu do grupy, u których wprowadzono surową skrobię kukurydzianą przed 6 r.ż. mieli IS gorsze wyniki w zakresie zmiany eGFR² dla mediany okresu obserwacji 15,4 lat, wyższy poziom ACR³ oraz IS częściej występowała u nich mikroalbuminuria. Ponadto, istniała korelacja między wiekiem rozpoczęcia terapii skrobią kukurydzianą a wystąpieniem mikroalbuminurii.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na stronach EMA, FDA i URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu.

¹ PSQI (ang. *Pittsburgh Sleep Quality Index*) - kwestionariusz oceniający jakość snu w okresie jednego miesiąca, obejmujący różne aspekty snu, w tym opóźnienie i czas snu, zaburzenia i dysfunkcje w ciągu dnia. Całkowity wynik waha się od 0 do 21, gdzie wyższy wynik wskazuje na gorszą jakość snu.

² eGFR (ang. *estimate glomerular filtration rate*) - szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej;

³ ACR - wskaźnik albuminowo-kreatyninowy.

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak publikacji dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania skrobi kukurydzianej u pacjentów z glikogenozą typu innego niż I lub VI.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, koszt opakowania ocenianego śsspż wynosi 952,96 zł za 1 opakowanie zbiorcze zawierające 30 saszetek.

Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta wynosi 9 239,57 zł.

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

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2023 r. sprowadzono 272 opakowania Glycosade dla 29 pacjentów za łączną kwotę refundacji ok. 260 tys. zł.

Przy założeniu, że populacja docelowa wyniesie 29 pacjentów (zgodnie z danymi MZ) wydatki płatnika publicznego pozostaną na podobnym poziomie.

Ograniczenia

Brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej, w związku z czym przedstawione oszacowania należy traktować z ostrożnością.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono wytyczne PNDS (2023 r.) oraz polskie wytyczne dietetyczne (2020 r.).

Wytyczne PNDS 2023 dotyczące postępowania w chorobie spichrzeniowej glikogenu typu III (GSD III) zalecają wprowadzenie surowej skrobi kukurydzianej do dawki pokarmowej w wieku od 10 do 12 miesięcy w celu wydłużenia czasu postu. Wśród zalecanych preparatów wymienia się Maizena (zwykła skrobia kukurydziana) i Glycosade (śsspz).

Polskie zalecenia pediatryczne z 2020 r. opisują schemat leczenia w poszczególnych typach glikogenez, wskazując wykorzystanie maltodekstryny i niegotowanej, surowej skrobi kukurydzianej dla typów glikogenez: Ia, Ib i c oraz typu III.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.04.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45341.309.2024.1.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade, proszek, saszetki 60 g, we wskazaniach: glikogenoza oraz glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 65/2024 z dnia 8 lipca 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Glycosade we wskazaniach: glikogenoza oraz glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2024 z dnia 8 lipca 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Glycosade we wskazaniach: glikogenoza oraz glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX.
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr OT.4211.8.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4311.18.2020) Glycosade we wskazaniach: glikogenoza oraz glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX". Data ukończenia: 4.07.2024 r.