



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Glycosade we wskazaniach:
glikogenoza oraz
glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX**

Nr: OT.4211.8.2024
(Aneks do opracowania nr:
OT.4311.18.2020)

Data ukończenia: 4 lipca 2024 r.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
CZN	cena zbytu netto
GSD	choroby spichrzeniowe glikogenu (ang. glycogen storage diseases)
HUA	hiperurykemia (ang. hyperuricaemia)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
PNDS	Protocole National De Diagnostic et de Soins (ang. French National Protocol for Diagnosis and Healthcare)
SMS	Słodka skrobia maniokowa (ang. sweet manioc starch)
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
UCS/UCCS	surowa skrobia kukurydziana (ang. uncooked cornstarch)
ULT	terapia obniżająca poziom moczanów (ang. urate-lowering therapy)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
ZSMOPL	Zintegrowany System Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

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

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

Spis treści

Wykaz skrótów	1
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
3.2. Opis badań włączonych do analizy	8
3.3. Wyniki badań	9
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	11
3.5. Podsumowanie analizy klinicznej	11
4. Opinie ekspertów klinicznych	12
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	12
6. Podsumowanie	15
7. Źródła	18
8. Załączniki	19
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji	19

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.18.2020³. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2021⁴ oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 29/2021⁵ w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Glycosade, we wskazaniu: glikogenoza oraz glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45341.309.2024.1.KB z dnia 11.04.2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade.

W przedmiotowych wskazaniach w 2023 roku w ramach importu docelowego wydano 46 zgód na refundację ww. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dla 29 pacjentów na łączną liczbę 272 opakowań zbiorczych po 30 saszetek.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży analizowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 952,96 zł za 1 opakowanie zbiorcze po 30 saszetek (dane nt. ceny śsspz pochodzą z raportu z ZSMOPL z marca 2024 r.).

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade w 2023 roku.

Opakowanie	Koszt za opakowanie produktu [zł]	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]*
Glycosade, proszek, saszetki 60 g,	952,96 zł	29	46	272	259 205,12

* Oszacowania własne analityków

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/262/RPT/OT.4311.18.2020_Glycosade_raport_2021.03.11_BIP.pdf, data odczytu 17.06.2024 r.

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/262/SRP/U_10_69_08032021_s_29_Glycosade.pdf, data odczytu 17.06.2024 r.

⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/262/REK/29_2021_Glycosade.pdf, data odczytu 17.06.2024 r.

2. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniu 17- 18 czerwca 2024 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci (PTŻKD): <https://ptzkd.org/standardy/>
 - Polskiego Towarzystwa Dietetyki (PTD): <https://ptd.org.pl/>
- zagraniczne:
 - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI): <https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>
 - British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG): <https://bimdg.org.uk/site/guidelines.asp>
 - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN): <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
 - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN): <https://www.espghan.org/>
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/>
 - Turning Research Into Practice (TRIP): <https://www.tripdatabase.com/>
 - National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
 - Trip Medical Database (<https://www.tripdatabase.com/>);
 - National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
 - 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>);
 - American College of Medical Genetics and Genomics (<https://www.acmg.net/>);
 - European Board of Medical Genetics (<https://www.ebmge.eu/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 17-18.06.2024 r. wykorzystując słowa kluczowe: *glycosade, glycogenosis, management of/guidelines/treatment*. Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie PubMed oraz za pomocą wyszukiwarki internetowej Google.

Poniżej zamieszczono wytyczne opublikowane po dacie wyszukiwania w poprzednim opracowaniu dla wskazania: glikogenoza i glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX.

Podczas wyszukiwania aktualnych zaleceń dotyczących postępowania żywieniowego w analizowanym wskazaniu, odnaleziono francuskie wytyczne PNDS z 2023 r. oraz polskie wytyczne dietetyczne z 2020 r. Francuskie wytyczne kliniczne obejmują pacjentów z chorobą spichrzeniową glikogenu typu III (GSD III) i zalecają wprowadzenie surowej skrobi kukurydzianej do dawki pokarmowej w wieku od 10 do 12 miesięcy w celu wydłużenia czasu postu. Wytyczne francuskie wskazują na konkretne produkty do stosowania w analizowanych wskazaniach tj. Maïzeną i Glycosade. Glycosade jest skrobią kukurydzianą modyfikowaną i może być stosowany od 2. roku życia jako alternatywa zapewniająca lepszą kontrolę metaboliczną i wydłużenie czasu postu w porównaniu z tradycyjną mąką kukurydzianą (Maïzena). Ponadto, preparat Glycosade powinien być wprowadzany na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi oraz oceny metabolicznej.

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

Odnalezione zalecenia kliniczne nie odnoszą się do postępowania dietetycznego u pacjentów z glikogenozą typu IV, VI, IX, XI, III-VI-IX (w raporcie nr OT.4311.18.2020 opisane wytyczne kliniczne wskazują na korzyści ze stosowania preparatu Glycosade u pacjentów z glikogenozą typu I, VI i IX).

Odnalezione wytyczne są zbieżne z wytycznymi opisanymi w raporcie nr OT.4311.18.2020.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska) <i>Konflikt interesów:</i> brak informacji</p>	<p>Wytyczne kliniczne opisują schemat leczenia w poszczególnych typach glikogenez:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Typ Ia (glukoza-6-fosfataza):</u> <ul style="list-style-type: none"> – posiłki co 2–3 godziny, w nocy żywienie przez sondę, – węglowodany – 65% zapotrzebowania kalorycznego – małtodekstryny i niegotowana, surowa skrobia kukurydziana, <ul style="list-style-type: none"> – nie podawać sacharozy i fruktozy, laktoza do 0,5 g/dobę, – unikać laktozy, – suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i witaminy C, – suplementacja wapnia, – dieta niskotłuszczowa. ▪ <u>Typ Ib i c (translokaza): jak wyżej</u> + GCSF (czynnik stymulujący granulocyty). ▪ Typ III (amylo-1,6-glukozydaza): jak w typie I, jednak bez restrykcji mleka i owoców. ▪ Typ IV (amylo-1,4-1,6-glukozydaza): przeszczep wątroby. ▪ Typ VI (fosforylaza wątrobowa) i Typ IX (kinaza fosforylasy b): unikać długiego głodzenia <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>PNDS 2023 (Francja) <i>Konflikt interesów:</i> brak konfliktu interesów</p>	<p>Zalecenia dotyczące postępowania w chorobach spichrzeniowych glikogenu (GSD) typu III</p> <p>Poniżej wskazano zalecenia dotyczące postępowania dietetycznego.</p> <p><u>Celem leczenia dietetycznego</u> w dzieciństwie jest zapobieganie epizodom hipoglikemii i zapewnienie równowagi metabolicznej niezbędnej do prawidłowego wzrostu. Aby to uzyskać:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stężenie glukozy we krwi zawsze powinno utrzymywać się powyżej 0,5 g/L (2,8 mmol/L), optymalne stężenie wynosi pomiędzy 0,60 g/L (3,3 mmol/L) a 1,2 g/L (6,6 mmol/L), ▪ postępowanie dietetyczne powinno być dopasowane do stanu klinicznego pacjenta (w szczególności w przypadku niewydolności serca) oraz profilu biochemicznego, pomimo, iż istnieją ogólne zasady postępowania: ▪ dieta dzieci powinna być bogata w węglowodany pochodzące zarówno z surowej, jak i gotowanej skrobi, zapotrzebowanie na posiłki powinno zostać podzielone na porcje biorąc pod uwagę czas tolerancji postu podczas cyklu dobowego (w dzień 4-6 posiłków co 3-4 godziny, w nocy 1-2 przekąski lub jeśli post nie jest dobrze tolerowany wprowadzenie żywienia sondą dojelitową). <p><u>Wprowadzanie skrobi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W pierwszym roku życia stosuje się ciągłe żywienie dojelitowe (CEF) oparte na mleku dla niemowląt z dodatkiem maltodekstryny. Od około pierwszego roku życia, dzieci mogą otrzymywać gotowe mieszanki żywieniowe. ▪ surowa skrobia powinna być wprowadzana ok. 10-12 miesiąca życia, ▪ wprowadzenie skrobi umożliwia wydłużenie okresów postu, ponieważ wchłanianie jest opóźnione i rozłożone w czasie (zapewnia glukozę pomiędzy posiłkami, dzięki czemu możliwe jest opóźnienie kolejnych posiłków), ▪ aby zwiększyć efekt opóźnienia kolejnego posiłku, skrobię kukurydzianą należy podać 20-30 min po zakończeniu posiłku, ▪ wprowadzanie skrobi powinno odbywać się stopniowo, w miarę indywidualnych możliwości trawiennych dzieci w celu uniknięcia problemów trawiennych związanych z niedojrzałością układu pokarmowego (wzdęć, gazów, biegunek) ▪ pierwszą proponowaną skrobią kukurydzianą powinna być Maizena, po ukończeniu 2 r.ż. można alternatywnie podawać Glycosade. Glycosade jest skrobią modyfikowaną, co u niektórych pacjentów przekłada się na lepszą kontrolę metaboliczną poprzez wydłużenie czasu postu w porównaniu do skrobi Maizena. Ponadto, skrobia Glycosade jest lepiej tolerowana przy spożywaniu takich samych ilości. Skrobię Glycosade wprowadza się na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi oraz oceny metabolicznej, aby ocenić skuteczność terapii. <p><u>Dawkowanie surowej skrobi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dawkowanie surowej skrobi jest dopasowywane indywidualnie w zależności od wagi pacjenta i jego możliwości trawiennych. ▪ w ciągu dnia: 0,5-1 g surowej skrobi na kilogram masy ciała pacjenta na posiłek ▪ w nocy: 1-1,5 g surowej skrobi na kilogram masy ciała pacjenta na posiłek ▪ skrobię kukurydzianą podaje się surową, rozcieńczoną w zimnym płynie o objętości dwukrotnie większej objętości skrobi samodzielnie lub po spożyciu pokarmu. Aby zwiększyć podaż białka skrobię można mieszać z zimnym mlekiem. ▪ w okresie dojrzewania ilość skrobi należy stopniowo zmniejszać tak, aby po osiągnięciu dorosłości całkowicie odstawić jej podawanie (poza uzasadnionymi wyjątkami). <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>

Skróty: GSD - choroby spichrzeniowe glikogenu (ang. glycogen storage disease), CEF- ciągłe żywienie jelitowe (ang. continuous enteral feeding)

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniu 19 czerwca 2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library:

- aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade we wskazaniu: glikogenoza. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 21.01.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.18.2020. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu.

Tabela 3. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Osoby z zdiagnozowaną chorobą spichrzeniową glikogenu (GSD)	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade lub inne śsspż zawierające skrobię kukurydzianą	Nie zdefiniowano.
Komparator	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanych wskazań.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, badania kliniczne jednoramienne, badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, serie przypadków i opisy przypadków. 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono następujące badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- Hsu 2023** – jednoramienne badanie mające na celu ocenę skuteczności skrobi kukurydzianej o przedłużonym uwalnianiu (ER-CS) podawanej przed snem u pacjentów z chorobą spichrzenia glikogenu typu Ia stosujących wcześniej wyłącznie zwykłą skrobię kukurydzianą;
- Monteiro 2021** - potrójnie zaślepione badanie krzyżowe fazy I/II w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania słodkiej skrobi maniokowej (SMS) w leczeniu choroby spichrzeniowej glikogenu typu Ia (GSD Ia);
- Xu 2022** - jednośrodkowe badanie retrospektywne analizujące kliniczne cechy dny moczanowej u dorosłych pacjentów z GSD Ia;
- Luo 2022** – retrospektywne badanie mające na celu ocenę cech klinicznych i biochemicznych po terapii UCS u pacjentów z chorobą spichrzeniową glikogenu typu VI;
- Chan 2021** - badanie kohortowe z dopasowaniem populacji typu propensity match scoring (PSM) mające na celu ocenę długookresowych wyników czynności nerek u pediatrycznych pacjentów z GSD typu I

po przeszczepieniu wątroby od żywego dawcy oraz zidentyfikowanie czynników, które wpływają na czynność nerek.

3.3. Wyniki badań

Tabela 4. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p>Hsu 2023 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Tajwańska Fundacja na rzecz Chorób Rzadkich</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p>Typ badania: jednoramienne</p> <p>Populacja: N=9, pacjenci w wieku od 9 do 33 lat (w tym 5 osób dorosłych), z diagnozą choroby spichrzeniowe glikogenu typu Ia (GSD Ia) stosujący dotychczas wyłącznie zwykłą skrobię kukurydzianą</p> <p>Interwencja: skrobia kukurydziana o przedłużonym uwalnianiu (ER-CS, ang. extended release cornstarch) Glycosade, stosowana przez okres 24 tygodni podawana pół godziny przed snem, dzienny system podawania zwykłej skrobi (CS, ang. cornstarch) nie ulegał zmianie</p>	<ul style="list-style-type: none"> Cel badania: ocena korzyści z regularnego stosowania przed snem surowej, niegotowanej skrobi kukurydzianej o przedłużonym uwalnianiu (ER-CS, Glycosade) zamiast stosowanej wcześniej zwykłej skrobi (CS, ang. cornstarch). Dzienny system podawania CS nie ulegał zmianie. Na początku leczenia i 12 tygodniach po zastosowaniu ER-CS przeprowadzono 7-dniowe ciągłe monitorowanie glikemii (CGM). Profil biochemiczny, jakość snu (wskaźnik jakości snu Pittsburgh, PSQI – ang. Pittsburgh Sleep Quality Index) i jakość życia (kwestionariusz SF-36 Health Survey) mierzono na początku badania i 24 tygodnie po zastosowaniu ER-CS. W porównaniu z wartością wyjściową (80,0±6,33 mg/dL), 12-tygodniowa ocena wykazała wyższe średnie poranne stężenie glukozy (86,5±8,26 mg/dL, p=0,015). Natomiast w 24. tygodnie po zastosowaniu przed snem ER-CS, poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST) spadł (z 69,3±77,8 do 41,1±40,4U/L i z 78,8±99,6 do 37,8±28,81 U/L odpowiednio p=0,013 dla obu analiz), a czas snu i postu wydłużył się (odpowiednio od 7,8±0,87 do 8,6±1,02h i od 6,5±1,22 do 7,6±1,02h, p=0,011 w obu analizach). Średni wynik PSQI u 5. dorosłych pacjentów uległ istotnemu obniżeniu (z 5,8±1,29 do 3,0±1,71, p=0,042). Zmniejszył się także niepokój pacjentów i poprawiła się jakość snu. Wnioski autorów: Badanie to dostarcza dowodów na klinicznie znaczącą poprawę i lepszą stabilizację poziomu glukozy we krwi w wyniku zamiany stosowania zwykłej skrobi kukurydzianej (CS) na przestrzeganie regularnych dawek wykorzystania surowej, niegotowanej skrobi kukurydzianej o przedłużonym uwalnianiu ER-CS, stosowanych przed snem u pacjentów z GSD typu Ia. 	nie podlegało ocenie
<p>Xu 2022 <u>Źródło finansowania:</u> <i>the National Natural Science Foundation of China, CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS), 2019 Discipline Development Project of Peking Union Medical College</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p>Typ badania: jednoosrodkowe badanie retrospektywne</p> <p>Populacja: pacjenci z genetycznie potwierdzoną GSD typu Ia i hiperurykemią (N=95), spośród nich 31 pacjentów miało rozpoznaną dnę moczanową, a u 64 chorych hiperurykemia była bezobjawowa.</p> <p>Interwencja: surowa, niegotowana skrobia kukurydziana, leki</p>	<ul style="list-style-type: none"> Celem badania była ocena cech klinicznych dny moczanowej u dorosłych pacjentów z chorobą spichrzeniową glikogenu typ Ia Grupę pacjentów z dną moczanową (n=31) porównano z grupą pacjentów, u których hiperurykemia była bezobjawowa (n=64) pod kątem objawów choroby, wyników badań laboratoryjnych oraz badań obrazowych Wybrane wyniki: średni wiek pacjentów, w którym wprowadzono surową skrobię kukurydzianą wynosił 16,1 ± 9,1 lat w grupie chorującej na dnę moczanową, a w grupie z bezobjawową hiperurykemią 11,7 ± 9,1 lat, p=0.003; wyniki analizy wieloczynnikowej wskazały, że ryzyko wystąpienia dny moczanowej u dorosłych chorych było skorelowane z 	nie podlegało ocenie

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	obniżające poziom kwasu moczowego	<p>wiekem, w którym wprowadzono surową skrobię kukurydzianą: OR=1,189, 95%CI: (0,009; 1,400), p= 0,038.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wybrane wnioski autorów: Wczesne wprowadzenie surowej skrobi kukurydzianej może pomóc w utrzymaniu dobrej kontroli metabolicznej u pacjentów z GSD 1a. 	
<p>Monteiro 2021 <u>Źródło finansowania:</u> CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), FIPE/HCPA (Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research and Event Incentive Fund). <u>Konflikt interesów:</u> Jeden z autorów zgłosił konflikt interesów</p>	<p>Typ badania: randomizowane, potrójnie zaślepienie badanie fazy I/II typu cross-over Populacja: N=11, pacjenci z GSD typu 1a w wieku od 16 r.ż. leczeni wcześniej surową skrobią o przedłużonym uwalnianiu Interwencja: słodka skrobia maniokowa (SMS) lub skrobia kukurydziana o przedłużonym uwalnianiu (UCCS) Okres badania: hospitalizacja przez 2 noce</p>	<ul style="list-style-type: none"> Cel badania: ocena krótkookresowej skuteczności i bezpieczeństwa słodkiej skrobi maniokowej (SMS) w porównaniu do skrobi kukurydzianej o przedłużonym uwalnianiu (UCCS) Podczas hospitalizacji przez 2 kolejne noce pacjenci otrzymywali UCCS lub SMS. Po podaniu każdej z tych skrobi, poziomy glukozy, mleczanu i insuliny były mierzone co godzinę przez cały okres hospitalizacji. Procedury były przerywane po 10 godzinach postu lub w przypadku wystąpienia epizodu hipoglikemii, definiowanej jako poziom glukozy poniżej 3,88 mmol/L. Wyniki: Średni czas postu wynosił 8,2 godziny dla SMS i 7,7 godziny dla UCCS (różnica IS, p=0,04). SMS była skuteczniejsza w utrzymywaniu normoglikemii (normalnego poziomu glukozy we krwi) przez dłuższy czas w porównaniu do UCCS. Podwyższone stężenia mleczanu były obserwowane nawet bez wystąpienia hipoglikemii i nie zależały od rodzaju podanej skrobi (p = 0,17). Nie zaobserwowano istotnych różnic w poziomach cholesterolu całkowitego, HDL, trójglicerydów i kwasu moczowego między grupami stosującymi SMS i UCCS. Wnioski autorów: słodka skrobia maniokowa (SMS) okazała się nie gorsza niż skrobia kukurydziana o przedłużonym uwalnianiu (UCCS) w utrzymywaniu normoglikemii u pacjentów z GSD typu 1a. 	<p>Żaden z pacjentów nie doświadczył poważnych zdarzeń niepożądanych. Łagodne zmęczenie związane z hipoglikemią było zgłaszane u 3/11 uczestników leczonych UCCS i dwóch leczonych SMS.</p> <p>U 2 pacjentów leczonych UCCS zgłoszono 2 epizody lękowe, które zostały opanowane bez konieczności podawania leków. 1 pacjent wykazywał objawy lękowe i tachykardię, i z powodu niskiego poziomu glukozy we krwi włośniczkowej zmieniono mu postępowanie lecznicze w ciągu dnia.</p> <p>U 8 pacjentów wystąpił wysoki poziom mleczanów (≥ 5 mmol/l): u 5/8 uczestników wyłącznie pod wpływem SMS, u 2/8 wyłącznie pod wpływem UCCS i u 1/8 po spożyciu obu rodzajów skrobi.</p> <p>Żaden z uczestników badania nie doświadczył objawów żołądkowo-jelitowych i żaden z pacjentów nie przerwał udziału w badaniu.</p>
<p>Luo 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Granty w ramach Programu Badawczo-Rozwojowego Precision Medical Research of National Key Research and Development Program oraz Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning <u>Konflikt interesów:</u> Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p>Typ badania: retrospektywne badanie jednoośrodkowe Populacja: N=56 pacjenci z GSD typu VI leczeni w jednym ośrodku w Chinach Interwencja: surowa skrobia kukurydziana w dawce 1,5–2,0 g/kg m.c., u młodszych pacjentów dieta zakładająca, że 60-65% zapotrzebowania kalorycznego będzie pochodzić z węglowodanów (włączając UCS), 15% z białka, pozostałe 20-25% z tłuszczu. Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji: 5,1 lat (0,3; 15,5)</p>	<p>Celem badania była ocena cech klinicznych i biochemicznych po terapii UCS</p> <ul style="list-style-type: none"> Wyniki: <p>Po terapii UCCS wzrost i stężenie glukozy we krwi, triglicerydów, ALT, AST oraz γGT znacząco się poprawiły.</p> <p>Średni wzrost dzieci po okresie obserwacji wynoszącym 5,1 lat zwiększył się z -2,11 do -1,08 Ht SDS. Założony wzrost docelowy jest o -0,5 Ht SDS niższy niż średnia dla chińskiej populacji. Po uwzględnieniu tej różnicy wzrost dzieci zwiększył się z -1,66 do -0,61 Ht SDS. Zmiana Ht SDS (aktualny Ht SDS minus docelowy Ht SDS) u pacjentów powyżej 10 r.ż. podczas ostatniej wizyty kontrolnej wynosiła średnio +0,19 SDS, co wskazuje, iż prawdopodobne jest uzyskanie wzrostu w normie populacyjnej w przyszłości.</p> <p>Średnie stężenie glukozy zwiększyło się z 3,14 do 4,66 mmol/L</p> <p>Średnie stężenie triglicerydów zmniejszyło się z 2,19 do 1,03 mmol/L</p> <p>Średnie stężenie mleczanów zmniejszyło się z 2,3 do 1,7 mmol/L</p>	nie podlegało ocenie

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		<p>Średnie stężenie ALT zmniejszyło się z 206 do 28 U/L, średnie stężenie AST zmniejszyło się z 217 do 35 U/L, średnie stężenie γGT zmniejszyło się z 75,5 do 16 U/L.</p> <p>Pozytywny wynik ketonów w moczu zmniejszył się z 27.9% (12/43) do 7.7% (4/52).</p> <p>Średnie stężenie kwasu moczowego zmniejszyło się z 2,18 SDS w momencie diagnozy do 1,4 SDS podczas ostatniej obserwacji (p = 0.0152j).</p> <p>Spośród 16 pacjentów w wieku młodzieżowym, u 8 z 10 pacjentów, którzy kontynuowali terapię UCS oraz u 4 spośród 6 pacjentów, którzy przerwali terapię UCS występowała hiperurukemia, co można zinterpretować, że hiperurukemia pojawiała się u nastoletnich pacjentów niezależnie od terapii UCS.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wnioski autorów: Po terapii UCCS zaobserwowano poprawę objawów klinicznych i parametrów biochemicznych 	
<p>Chan 2021 <u>Źródło finansowania:</u> <i>grant badawczy AS-GMM-110-01 z Academia Sinica, Tajwan.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p>Typ badania: badanie retrospektywne z dopasowaniem populacji typu propensity match scoring (PSM) Populacja: N=29 Grupa badana: n=9: 8 dzieci z GSD-Ia i 1 dziecko z GSD-Ib po przeszczepieniu wątroby od żywego dawcy Grupa kontrolna: n=20 dzieci z atrezią dróg żółciowych po przeszczepieniu wątroby Grupy zostały dopasowane m.in. pod względem wieku, płci, stężenia kreatyniny w surowicy (SCr) przed operacją oraz wyniku skali PELD parametrów anatomicznych. Interwencja: przeszczepienie wątroby od żywego dawcy Okres obserwacji: mediana: 15,4 lata (4,1; 24,3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Cel badania: ocena długookresowych wyników czynności nerek u pediatrycznych pacjentów z GSD typu I po przeszczepieniu wątroby od żywego dawcy oraz zidentyfikowanie czynników, które wpływają na czynność nerek Wybrane wyniki: 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 mieli gorsze wyniki w zakresie zmiany eGFR w przeciągu kolejnych lat (p<0,001) wyższy poziom ACR (mediana ACR 719,0 vs 15,7 mg/g u pacjentów z GSD typu I u których wprowadzono terapię UCCS przed 6 r.ż.) oraz częściej występowała u nich mikroalbuminuria (100% vs. 0%, p=0,030) istniała korelacja między wiekiem rozpoczęcia terapii skrobią kukurydzianą a wystąpieniem mikroalbuminurii (r=0,672; p=0,047); Wybrane wnioski autorów: wczesne wdrożenie terapii skrobią kukurydzianą (przed rozpoczęciem okresu przedszkolnego), a następnie przeszczepienie wątroby pozwoliło uzyskać dobre rokowanie dla czynności nerek 	nie podlegało ocenie

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ulotki Glycosade

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. Zalecane jest wykonanie obciążenia glukozą na czczo.

3.5. Podsumowanie analizy klinicznej

Jako ograniczenie analizy klinicznej można wskazać m.in. brak dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania skrobi kukurydzianej u pacjentów z glikogenozą typu innego niż I lub VI. Odnalezione

badania cechują się licznymi ograniczeniami metodologicznymi (niewielkie grupy, badania typu retrospektywnego, w części badań brak jasnego określenia, który rodzaj skrobi był stosowany u pacjentów, inny cel badawczy). Warto jednakże zauważyć, że oceniane wskazania to choroby rzadkie, a dopuszczenie na rynek środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych.

Odnalezione badania wskazują, iż terapia skrobią kukurydzianą pozwoliła poprawić parametry kliniczne i biochemiczne u pacjentów z GSD typu VI (Luo 2022). Autorzy badania Hsu 2023 wnioskuje, iż skrobia kukurydziana o przedłużonym uwalnianiu pozwoliła uzyskać poprawę kliniczną oraz lepszą stabilizację poziomu glukozy we krwi w porównaniu do zwykłej skrobi kukurydzianej. Autorzy badań Xu 2022 i Chan 2021 wnioskuje, iż wczesne (poniżej 6 roku życia) wprowadzenie terapii skrobią kukurydzianą pozwala uzyskać dobrą 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).

Wyniki odnalezionych badań są zbieżne z wynikami badań opisanych w raporcie nr OT. 4311.18.2020.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu zakończenia pracy nad raportem nie otrzymano opinii ekspertów, które mogłyby być wykorzystane w niniejszym opracowaniu.

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45341.309.2024.1.KB z dnia 11.04.2024 r.) w 2023 r. w ramach importu docelowego wydano 46 zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade. Zrefundowano 272 opakowania zbiorcze (po 30 saszetek każde) dla 29 pacjentów na łączną kwotę ok. 260 tys. zł⁶.

W danych przekazanych przez MZ brak jest informacji dotyczących liczby opakowań sprowadzanych dla pacjentów w podziale na poszczególne typy glikogenozy. Zgodnie z informacjami w ulotce dot. preparatu Glycosade dawkowanie preparatu zależy od wielu czynników w tym: masy ciała pacjenta, wieku, ale także od typu GSD, poziomu aktywności, indywidualnej reakcji i innych czynników. Ponadto często w trakcie terapii dawka jest zmieniana i dostosowywana do indywidualnej odpowiedzi klinicznej i metabolicznej. Arbitralnie zatem przyjęto, że liczba opakowań niezbędna do rocznej terapii jednego pacjenta będzie wartością średnią, oszacowaną jako liczba sprowadzonych opakowań preparatu Glycosade podzielona przez liczbę pacjentów, dla których sprowadzono preparat w 2023 roku. Tym samym średnia liczba opakowań preparatu Glycosade niezbędna do rocznej terapii jednego pacjenta wynosi 9,4 jak przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Średnia liczba opakowań produktu przypadająca na pacjenta na rok na podstawie danych MZ – oszacowanie Agencji

Produkt	Liczba pacjentów, dla których sprowadzono preparat Glycosade w 2023 r.	Liczba sprowadzonych opakowań w 2023 roku	Średnia liczba opakowań/pacjent*
Glycosade	29	272	9,37

*w obliczeniach założono wykorzystanie tej samej ilości preparatu przez każdego pacjenta

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu, cena ww. śsspz wynosiła 952,96 zł za 1 opakowanie zbiorcze zawierające 30 saszetek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny śsspz pochodzą z raportu z ZSMOPL z marca 2024 r.).

⁶ obliczenia własne analityków Agencji (259 205,12 zł obliczono mnożąc liczbę sprowadzonych opakowań przez wskazaną w piśmie MZ szacunkową cenę netto sprzedaży produktu do apteki, zawierającą marżę hurtową)

Tabela 6. Koszt wnioskowanych technologii – oszacowanie Agencji

Produkt	CHB (zł)	CD (zł)	WDŚ (zł)	Cena dla płatnika (zł)	Roczny koszt terapii jednego pacjenta (zł)
Glycosade	952,96*	989,28	3,20	986,08	9 239,57

* zgodnie z pismem MZ (PLD.45341.309.2024.1.KB): *cena środka spożywczego Glycosade to cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową*

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

Według danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia, w 2023 roku preparat Glycosade został sprowadzony w ramach importu docelowego dla 29 pacjentów. Nie zawarto informacji o sprowadzaniu innych śsspż w ramach importu docelowego dla analizowanych wskazań.

Na podstawie danych NFZ można przyjąć, że średnio w ciągu roku leczonych jest ok. 389 pacjentów z chorobą spichrzeniową glikogenu (średnia liczba chorych, u których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: E74.0 z lat 2014-2023). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Liczebność pacjentów, u których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: E74.0 (choroba spichrzeniowa glikogenu) wg danych NFZ

Pacjenci (unikalne numery PESEL)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Średnia
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD- 10: E74.0	342	404	358	341	424	501	358	461	322	374	389

Źródło: baza SWIAD

Dla ocenianych wskazań (glikogenoza i glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX) nie było możliwe wygenerowanie danych NFZ z uwagi na to, iż ten sam kod ICD-10 obejmuje kilka różnych chorób, co wskazano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Rozpoznanie przyporządkowane do kodu ICD-10 w ramach E74.0

Rozpoznanie	kod ICD-10
Glikogenoza	E 74.0 Choroba spichrzeniowa glikogenu (glikogenoza sercowa, choroba: Andersen, Coriego, Forbesa, Hersa, McArdle'a, Pompego, Tauriego, Tauriego, von Gierkego. Niedobór fosforylasy wątrobowej)

Z uwagi na fakt, że glikogenozy zawierają się w kodzie E74.0, do którego zaliczone są również inne jednostki chorobowe, utrudnia to oszacowanie rzeczywistej liczby osób chorych w ramach ocenianego wskazania.

W celu weryfikacji liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z wnioskowanym wskazaniem/wskazaniami. Do momentu zakończenia pracy nad raportem nie otrzymano opinii ekspertów.

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów ankietowanych na potrzeby innych zleceń Ministra Zdrowia w celu przybliżenia liczebności populacji w ocenianych wskazaniach.

Tabela 9. Opinie ekspertów ankietowanych na potrzeby raportu nr OT.4311.18.2020 na temat liczebności populacji z glikogenozą

Wskazanie (typ glikogenezy)	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Źródło
Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowa w dziedzinie pediatrii metabolicznej			
Ia	ok. 30-35	1-2	oszacowania własne
Ib	ok. 20	1-2	
III	ok. 30	1-3	

Wskazanie (typ glikogenezy)	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Źródło
VI	ok. 10-15	1-2	
IX	ok. 30-40	2-4	
Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej			
Ia	ok.100	2-4	oszacowania własne
Ib			
III	ok.50	2-3	
VI	ok.30	1-3	
IX	ok.30	1-3	

Biorąc pod uwagę dane przekazane przez Ministerstwo Zdrowia, dane NFZ oraz opinie ekspertów klinicznych zebrane na potrzeby poprzedniego raportu, trudno jest określić wielkość populacji docelowej. W raporcie nr OT.4311.18.2020 na podstawie danych MZ wskazano, iż w latach 2017-2020 liczba pacjentów (liczba unikalnych numerów PESEL), którzy uzyskali refundację produktu Glycosade wynosiła 39. Według informacji przekazanych przez MZ, w roku 2023 preparat Glycosade stosowało 29 pacjentów. Okresy czasu nie są porównywalne, zatem trudno wnioskować, czy liczebność populacji wykazuje tendencję wzrostową, czy pozostaje na porównywalnym poziomie, dlatego odstąpiono od oszacowania liczebności docelowej. W roku 2023 koszt refundacji preparatu Glycosade dla wszystkich chorych wynosił około 260 tys. zł.

W zleceniu Ministra Zdrowia nie zawarto informacji o innych produktach stanowiących alternatywę dla śssp Glycosade sprowadzanych w ramach importu docelowego. Analitycy Agencji nie odnaleźli informacji na temat dostępnych na polskim rynku produktów leczniczych ani środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które mogą stanowić alternatywne postępowanie terapeutyczne dla preparatu Glycosade (wskazywana w piśmiennictwie skrobia kukurydziana jest środkiem spożywczym).

6. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146 t.j.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.18.2020⁷, na podstawie którego wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2021 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 29/2021 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade, saszetki 60 g we wskazaniach: glikogenoza oraz glikogenoza typu Ia, Ib, III, IV, VI, IX, XI, III-VI-IX.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie: istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej; istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Zgodnie z informacją zawartą w piśmie ze zleceniem MZ znak: PLD.45341.309.2024.1.KB z dnia 11.04.2024 r. cena ww. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wynosi 952,96 zł za 1 opakowanie zbiorcze po 30 saszetek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny śsspż pochodzą z raportu z ZSMOPL z marca 2024 r.)

W roku 2023, w ramach importu docelowego, wydano 46 zgód na refundację tego środka dla 29 pacjentów, co obejmuje łączną liczbę 272 opakowań zbiorczych po 30 saszetek każde.

Wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 17-18.06.2024 r. wykorzystując słowa kluczowe: glycosade, glycogenosis, management of/guidelines/treatment. Przeszukano wybrane strony internetowe, bazę danych PubMed, korzystano również z wyszukiwarki internetowej Google.

Odnaleziono dwa dokumenty: polskie wytyczne dietetyczne z 2020 r. oraz francuskie PNDS z 2023 r. Francuskie wytyczne kliniczne obejmują pacjentów z chorobą spichrzeniową glikogenu typu III (GSD III) i zalecają wprowadzenie surowej skrobi kukurydzianej do dawki pokarmowej w wieku od 10 do 12 miesięcy w celu wydłużenia czasu postu. Wytyczne francuskie wskazują na konkretne produkty do stosowania w analizowanych wskazaniach tj. Maïzeną i Glycosade. Glycosade jest skrobią kukurydzianą modyfikowaną i może być stosowany od 2. roku życia jako alternatywa zapewniająca lepszą kontrolę metaboliczną i wydłużenie czasu postu w porównaniu z tradycyjną mąką kukurydzianą (Maïzena). Ponadto, preparat Glycosade powinien być wprowadzany na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi oraz oceny metabolicznej. Polskie zalecenia pediatryczne z 2020 r. opisują schemat leczenia w poszczególnych typach glikogenoz, wskazując wykorzystanie maltodekstryny i niegotowanej, surowej skrobi kukurydzianej dla typów glikogenoz: Ia, Ib i c oraz typu III.

Odnalezione zalecenia kliniczne nie odnoszą się do postępowania dietetycznego u pacjentów z glikogenozą typu IV, VI, IX, XI, III-VI-IX (w raporcie nr OT.4311.18.2020 opisane wytyczne kliniczne wskazują na korzyści ze stosowania preparatu Glycosade u pacjentów z glikogenozą typu I, VI i IX).

Odnalezione wytyczne są zbieżne z wytycznymi opisanymi w raporcie nr OT.4311.18.2020.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonych wyszukiwań (tj. wyszukiwanie aktualizacyjne dla wskazań objętych raportem nr OT.4311.18.2020 odnaleziono następujące badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego: Hsu 2023, Monteiro 202, Xu 2022, Luo 2022, Chan 2021.

Hsu 2023 to jednoramienne badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z GSD typu Ia stosujących dotychczas wyłącznie zwykłą skrobię kukurydzianą w ciągu dnia i przed snem (N=9). Badanie miało na celu ocenę skuteczności zastąpienia zwykłej skrobi kukurydzianej skrobią o przedłużonym uwalnianiu podawanej przed snem, w ciągu dnia pacjenci nadal stosowali zwykłą skrobię. Zdaniem autorów, wyniki badania wskazują, iż stosowanie skrobi kukurydzianej o przedłużonym uwalnianiu przed snem może przyczynić się do klinicznie znaczącej poprawy i stabilizacji poziomu glukozy we krwi.

⁷ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/262/RPT/OT.4311.18.2020_Glycosade_raport_2021.03.11_BIP.pdf, data odczytu 17.06.2024 r.

Xu 2022 to jednośrodkowe badanie jednoramienne mające na celu ocenę cech klinicznych dny moczanowej u pacjentów z chorobą spichrzeniową glikogenu typu Ia. Porównano 31 pacjentów z dną moczanową z 64 pacjentami z bezobjawową hiperurykemią, analizując objawy, wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych. Analiza wieloczynnikowa wskazała na związek między wiekiem wprowadzenia diety a ryzykiem dny moczanowej. Autorzy wnioskują, że wczesne wprowadzenie surowej skrobi kukurydzianej może przyczynić się do lepszej kontroli metabolicznej u pacjentów z GSD Ia,

Monteiro 2021 to randomizowane, potrójnie zaślepione badanie fazy I/II typu cross-over mające na celu porównanie krótkookresowej (dwudniowa hospitalizacja) skuteczności i bezpieczeństwa słodkiej skrobi maniokowej (SMS) ze skrobią kukurydzianą o przedłużonym uwalnianiu (UCCS) w utrzymaniu normoglikemii u pacjentów z glikogenozą typu Ia. Wyniki wskazują, że SMS okazała się nie gorsza niż UCCS w zakresie skuteczności. Wykazała się większą skutecznością w utrzymaniu normoglikemii, z dłuższym średnim czasem postu w porównaniu do UCCS, bez istotnych różnic w poziomach cholesterolu i innych markerów. Żaden z pacjentów nie doświadczył poważnych zdarzeń niepożądanych i nie przerwał udziału w badaniu. Autorzy wnioskują, że SMS okazała się nie gorsza od UCCS w kontekście badanych parametrów.

Luo 2022 to retrospektywne badanie jednośrodkowe mające na celu ocenę wpływu niegotowanej skrobi kukurydzianej (UCS) na cechy kliniczne i biochemiczne pacjentów z GSD typu VI. Intensywne leczenie UCS przez rok pozwoliło większości pacjentów na powrót do normy w zakresie czynności wątroby, stężenia glukozy, ketonów w moczu, trójglicerydów i kwasu moczowego. Zwiększenie dawki lub częstotliwości UCS w zakresie czynności wątroby, stężenia glukozy, ketonów w moczu, trójglicerydów i kwasu moczowego. Zwiększenie dawki lub częstotliwości UCS w odpowiedzi na poziom glukozy we krwi i objawy kliniczne prowadziło do zmniejszenia aktywności enzymów wątrobowych i wielkości wątroby. Autorzy badania wnioskują, że terapia UCS może poprawić objawy kliniczne i parametry biochemiczne w odpowiedzi na poziom glukozy we krwi i objawy kliniczne prowadziło do zmniejszenia aktywności enzymów wątrobowych i wielkości wątroby. Autorzy badania wnioskują, że terapia UCS może poprawić objawy kliniczne i parametry biochemiczne.

Chan 2021 to badanie retrospektywne z dopasowaniem populacji typu propensity match scoring (PSM) mające na celu ocenę długoterminowych wyników funkcji nerek u dzieci z glikogenozą typu I (GSD I) po przeszczepieniu wątroby od żywego dawcy. Mediana okresu obserwacji wyniosła 15,4 lata. 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 mieli IS gorsze wyniki w zakresie zmiany eGFR w przeciągu kolejnych lat, wyższy poziom ACR oraz IS częściej występowała u nich mikroalbuminuria. Ponadto, istniała korelacja między wiekiem rozpoczęcia terapii skrobią kukurydzianą a wystąpieniem mikroalbuminurii.

Jako ograniczenie analizy klinicznej można wskazać m.in. brak dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania skrobi kukurydzianej u pacjentów z glikogenozą typu innego niż I lub VI. Odnalezione badania cechują się licznymi ograniczeniami metodologicznymi (niewielkie grupy, badania typu retrospektywnego, w części badań brak jasnego określenia który rodzaj skrobi był stosowany u pacjentów, inny cel badawczy). Warto jednakże zauważyć, że oceniane wskazania to choroby rzadkie, a dopuszczenie na rynek środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych.

Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania raportu nie otrzymano opinii ekspertów, które mogłyby być wykorzystane w niniejszym opracowaniu.

Wpływ na wydatki z budżetu płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2023 r. w ramach importu docelowego wydano 46 zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Glycosade. Zrefundowano 272 opakowania zbiorcze (po 30 saszetek każde) dla 29 pacjentów na łączną kwotę ok. 260 tys. zł⁸.

Oszacowany przez analityków Agencji roczny koszt terapii jednego pacjenta wynosi 9 239,57 zł.

Wygenerowane dane NFZ wskazują, iż średnia liczba chorych, u których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: E74.0 (choroba spichrzeniowa glikogenu) z lat 2014-2023 wynosi 389.

⁸ obliczenia własne analityków Agencji (259 205,12 zł obliczono mnożąc liczbę sprowadzonych opakowań przez wskazaną w piśmie MZ szacunkową cenę netto sprzedaży produktu do apteki, zawierającą marżę hurtową)

7. Źródła

Rekomendacje kliniczne

PNDS 2023 (Francja) Wicker C, Cano A, Decostre V, Froissart R, Maillot F, Perry A, Petit F, Voillot C, Wahbi K, Wenz J, Laforêt P, Labrune P. French recommendations for the management of glycogen storage disease type III. *Eur J Med Res.* 2023 Jul 24;28(1):253. doi: 10.1186/s40001-023-01212-5. PMID: 37488624; PMCID: PMC10364360.

Zalecenia francuskie dotyczące postępowania w choroby spichrzeniowe glikogenu typu III
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10364360/> (data dostępu: 18.06.2024 r.)

Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2020 (Polska)

Albrecht P., Pituch-Zdanowska A., Bandura A., Wianecka A., Wybrane wrodzone wady metabolizmu (2019) w: Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych.

<https://e-forum.pl/uploads/files/products/Wybrane%20wrodzone%20wady%20metabolizmu.pdf>
(data dostępu: 17.06.2024 r.)

Pozostałe publikacje

Ulotka Glycosade <https://www.vitaflo-via.com/sites/default/files/2024-04/Glycosade%20guide%20print.pdf>
(data dostępu: 17.06.2024 r.)

Hsu 2023 Hsu, R.-H., Chen, H.-A., Chien, Y.-H., Hwu, W.-L., Lin, J.-L., Weng, H.-L., Lin, Y.-T., Lin, Y.-C., & Lee, N.-C. (2023). Bedtime extended release cornstarch improves biochemical profile and sleep quality for patients with glycogen storage disease type Ia. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 11, e2221. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mgg3.2221>, (data dostępu: 01.07.2024 r.)

Xu 2022 Xu, Na, et al. "Clinical features of gout in adult patients with type Ia glycogen storage disease: a single-centre retrospective study and a review of literature." *Arthritis Research & Therapy* 24.1 (2022): 58. <https://link.springer.com/article/10.1186/s13075-021-02706-5> (data dostępu: 01.07.2024 r.)

Luo 2022 Luo, X., Duan, Y., Fang, D., Sun, Y., Xiao, B., Zhang, H., Han, L., Liang, L., Gong, Z., Gu, X., Yu, Y., & Qiu, W. (2022). Diagnosis and follow-up of glycogen storage disease (GSD) Type VI from the largest GSD center in China. *Human Mutation*, 43, 557–567.
<https://doi.org/10.1002/humu.24345>, (data dostępu: 01.07.2024 r.)

Monteiro 2021 Monteiro, V. C., de Oliveira, B. M., Dos Santos, B. B., Sperb-Ludwig, F., Refosco, L. F., Nalin, T., ... & Schwartz, I. V. (2021). A triple-blinded crossover study to evaluate the short-term safety of sweet manioc starch for the treatment of glycogen storage disease type Ia. *Orphanet journal of rare diseases*, 16(1), 254. <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-021-01877-3>, (data dostępu: 01.07.2024 r.)

Chan 2021 Chan, Y. C., Liu, K. M., Chen, C. L., Ong, A. D., Lin, C. C., Yong, C. C., ... & Wu, J. Y. (2021). Modifiable factors affecting renal preservation in type I glycogen storage disease after liver transplantation: a single-center propensity-match cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16, 1-12. <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-021-02026-6>, (data dostępu: 01.07.2024 r.)

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Glycosade w ocenianych wcześniej wskazaniach w bazie Medline (data wyszukiwania: 18.06.2024 r.)

#1	"Glycogen Storage Disease"[Mesh]	6,925
#2	dextrinosis[Title/Abstract]	10
#3	glycogenesis[Title/Abstract]	1,653
#4	GSD[Title/Abstract]	2,681
#5	((GSD[Title/Abstract] or Glycogen Storage Disease[Title/Abstract] or glycogenesis[Title/Abstract]) and (Type I [Title/Abstract] or Type 1[Title/Abstract]))	721
#6	(GSD[Title/Abstract] or Glycogen Storage Disease[Title/Abstract] or glycogenesis[Title/Abstract]) and (Type Ia [Title/Abstract] or Type 1a[Title/Abstract])	471
#7	((GSD[Title/Abstract] or Glycogen Storage Disease[Title/Abstract] or glycogenesis[Title/Abstract]) and (Type Ib [Title/Abstract] or Type 1b[Title/Abstract]))	333
#8	((GSD[Title/Abstract] or Glycogen Storage Disease[Title/Abstract] or glycogenesis[Title/Abstract]) and (Type III[Title/Abstract] or Type 3[Title/Abstract]))	368
#9	((GSD[Title/Abstract] or Glycogen Storage Disease[Title/Abstract] or glycogenesis[Title/Abstract]) and (Type IV[Title/Abstract] or Type 4[Title/Abstract]))	208
#10	((GSD[Title/Abstract] or Glycogen Storage Disease[Title/Abstract] or glycogenesis[Title/Abstract]) and (Type VI[Title/Abstract] or Type 6[Title/Abstract]))	70
#11	((GSD[Title/Abstract] or Glycogen Storage Disease[Title/Abstract] or glycogenesis[Title/Abstract]) and (Type IX[Title/Abstract] or Type 9[Title/Abstract]))	60
#12	von Gierke disease[Title/Abstract] or von Gierke's disease[Title/Abstract]	166
#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]	58
#14	Andersen triad[Title/Abstract] or Andersen's triad[Title/Abstract] or Andersen disease[Title/Abstract] or Andersen's disease[Title/Abstract]	108
#15	Hers disease[Title/Abstract] or Hers' disease[Title/Abstract]	6
#16	((GSD[Title/Abstract] or Glycogen Storage Disease[Title/Abstract] or glycogenesis[Title/Abstract]) and (Type XI[Title/Abstract] or Type 11[Title/Abstract]))	14
#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	9,198
#18	"Starch"[Mesh]	52,996
#19	glycosade[Title/Abstract]	13
#20	cornstarch[Title/Abstract]	1,371
#21	Extended Release Cornstarch[Title/Abstract]	4
#22	hydrothermally processed high amylopectin cornstarch[Title/Abstract]	0
#23	amylopectin cornstarch[Title/Abstract]	3
#24	processed cornstarch[Title/Abstract]	127
#25	cooked cornstarch[Title/Abstract]	10
#26	#18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25	53,843
#27	#17 and #26	196
#28	#17 and #27 Filters: from 2021/1/21 - 2024/6/18	36

Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Glycosade w ocenianych wcześniej wskazaniach w bazie Embase (data wyszukiwania: 18.06.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp glycogen storage disease/	181951

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	dextrinosis.ti,ab,kw.	14
#3	glycogenosis.ti,ab,kw.	3504
#4	GSD.ti,ab,kw.	6828
#5	((GSD or Glycogen Storage Disease or glycogenosis) and (Type I or Type 1)).ti,ab,kw.	1904
#6	((GSD or Glycogen Storage Disease or glycogenosis) and (Type Ia or Type 1a)).ti,ab,kw.	1299
#7	((GSD or Glycogen Storage Disease or glycogenosis) and (Type Ib or Type 1b)).ti,ab,kw.	857
#8	((GSD or Glycogen Storage Disease or glycogenosis) and (Type III or Type 3)).ti,ab,kw.	914
#9	((GSD or Glycogen Storage Disease or glycogenosis) and (Type IV or Type 4)).ti,ab,kw.	551
#10	((GSD or Glycogen Storage Disease or glycogenosis) and (Type VI or Type 6)).ti,ab,kw.	168
#11	((GSD or Glycogen Storage Disease or glycogenosis) and (Type IX or Type 9)).ti,ab,kw.	163
#12	((GSD or Glycogen Storage Disease or glycogenosis) and (Type XI or Type 11)).ti,ab,kw.	35
#13	(von Gierke disease or von Gierke's disease).ti,ab,kw.	351
#14	(Cori Disease or Cori's Disease or Debrancher Deficiency or Forbes Disease or limit dextrinosis).ti,ab,kw.	130
#15	(Andersen triad or Andersen's triad or Andersen disease or Andersen's disease).ti,ab,kw.	108
#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	24665
#17	exp starch/	90902
#18	glycosade.ti,ab,kw.	45
#19	cornstarch.ti,ab,kw.	3238
#20	Extended Release Cornstarch.ti,ab,kw.	8
#21	hydrothermally processed high amylopectin cornstarch.ti,ab,kw.	0
#22	amylopectin cornstarch.ti,ab,kw.	6
#23	processed cornstarch.ti,ab,kw.	0
#24	cooked cornstarch.ti,ab,kw.	22
#25	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	92628
#26	16 and 25	687

Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Glycosade. w ocenianych wcześniej wskazaniach w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 18.06.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Glycogen Storage Disease] explode all trees	125
2	MeSH descriptor: [Glycogen Storage Disease] explode all trees Limits: with Cochrane Library publication date from Feb 2021 to June 2024	22

