



BP.401.11.2023.AG

**Protokół nr 11/2023
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 13 marca 2023 roku
w formie wideokonferencji**

Tomasz Pasierski otworzył posiedzenie o godzinie 10:01

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (kworum 7 osób):

1. Damian Czyżewski
2. Dominik Gajewski
3. Tomasz Hryniewiecki
4. Maciej Karaszewski
5. Dorota Kilańska
6. Marcin Kołakowski
7. Tomasz Młynarski
8. Tomasz Pasierski
9. Rafał Suwiński
10. Monika Urbaniak

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Maymetsi (sitagliptinum + metformini hydrochloridum) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego MCT Procal we wskazaniach:
 - deficyt LCHAD;
 - deficyt VLCAD;
 - deficyt dehydrogenazy pirogronianu;
 - deficyt palmitylotransferazykarnityny (CPT);
 - deficyt transportera glukozy GLUT-1;
 - acyduria malonowa.
4. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Żaden z członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu dot. leku Maymetsi (wniosek refundacyjny) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Damian Czyżewski.

W dyskusji głos zabrali: Tomasz Pasierski, Maciej Karaszewski, Tomasz Hryniewiecki, Dorota Kilańska, Rafał Suwiński i Damian Czyżewski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji omówił raport dot. środka spożywczego MCT Procal we wskazaniach:

- deficyt LCHAD;
- deficyt VLCAD;
- deficyt dehydrogenazy pirogronianu;
- deficyt palmitylotransferazykarnityny (CPT);
- deficyt transportera glukozy GLUT-1;
- acyduria malonowa.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Marcin Kołakowski.

W dyskusji głos zabrali: Tomasz Pasierski i Marcin Kołakowski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 10:57.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 25/2023 z dnia 13 marca 2023 roku
w sprawie oceny leku Maymetsi (sitagliptyna + metformina)
we wskazaniu: leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. powł. 50 mg + 850 mg, GTIN 03838989744571*
- *Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. powł. 50 mg + 1000 mg, GTIN 03838989744557,*

we wskazaniu: u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2,

- *do stosowania, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii lub u pacjentów już leczonych sitagliptyną,*
- *do stosowania w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonilomocznika,*
- *w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów typu gamma (PPAR γ) (np. tiazolidynedionem), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR γ ,*
- *do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- *Maymetsi (sitagliptyna + metformina)*, 56 tabl. 50 mg + 850 mg, GTIN 03838989744571,
- *Maymetsi (sitagliptyna + metformina)*, 56 tabl. 50 mg + 1000 mg, GTIN 03838989744557,

we wskazaniach rejestracyjnych.

Lek *Maymetsi* jest obecnie refundowany we wskazaniu: w doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość $HbA1c > 7\%$ (przez co najmniej 3 miesiące).

Dowody naukowe

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących sitagliptynę skojarzoną z metforminą z insuliną bazową stosowaną z metforminą u chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonilomocznika i/lub metforminą. Wnioskodawca przeprowadził analizę poprzez porównanie pośrednie wykorzystując jako wspólny komparator placebo. Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o 3 badania RCT - Hermansen 2007 i Moses 2016. Badania te obejmowały porównanie sitagliptyny (SITA) + pochodna sulfonilomocznika (SUL) ± metformina (MET) vs. placebo (PLC) +SUL ± MET oraz porównanie insuliny (INS) +SUL +MET vs. PLC +SUL +MET). Analiza skuteczności sitagliptyny w porównaniu z insuliną glargine jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika na podstawie porównania pośredniego wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami SITA i INS w redukcji poziomu HbA1c oraz zmiany masy ciała. W zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali $HbA1c < 7,0\%$, redukcji FPG wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść komparatora. Wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny z intensyfikacją leczenia insuliną, w związku z tym przedstawił wyniki badań (Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010) przeprowadzonych w populacjach zbliżonych do wnioskowanej, w których ramię placebo w pewnym stopniu odpowiada intensyfikacji leczenia insuliną. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej metaanalizy odnotowano większą redukcję HbA1c w grupie SITA niż w PLC oraz większą redukcję FPG w grupie SITA w porównaniu do PLC. Odnotowano też mniejszy wzrost dobowej dawki insuliny w grupie chorych

przyjmujących jednocześnie sitagliptynę w porównaniu do placebo w badaniu Mathieu 2015. Należy podkreślić, że sitagliptyna porównywana jest z placebo, a nie intensyfikacją insulinoterapii.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, w odniesieniu do porównania SITA +SUL ± MET vs. INS +SUL ± MET, że nie ma istotnie statystycznych różnic pomiędzy porównywalnymi schematami leczenia w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych. Jednocześnie, w odniesieniu do porównania SITA +MET ±INS vs. PLC +MET ±INS odnotowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie SITA +MET ±INS.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie SITA+MET+SUL jest tańsze od INS+MET+SUL w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Jednocześnie, oszacowania wnioskodawcy wskazują, że stosowanie SITA+INS+MET jest droższe od INS+MET w populacji pacjentów stosujących insulinoterapię. Należy jednak podkreślić, że wnioskodawca nie przedstawił modelu odnoszącego się do ocenianego problemu decyzyjnego i analitycy Agencji uznali model za niewystarczający do oceny wnioskowanego leku. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że objęcie refundacją leku Maymetsi, w wariancie prawdopodobnym zarówno w perspektywie NFZ jak i wspólnej spowoduje zmniejszenie kosztów. Należy jednak zaznaczyć, że wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę oszacowań jest obarczona poważnymi ograniczeniami.

Główne argumenty decyzji

- Rada zwraca uwagę na to, że wnioskodawca nie przedstawił modelu ekonomicznego odnoszącego się do ocenianego problemu decyzyjnego. Wnioskodawca nie uzupełnił analiz mimo wezwania Agencji. Analitycy Agencji uznali model za niewystarczający do oceny wnioskowanego leku. Wyniki przedstawiane przez wnioskodawcę nie mogą, tym samym, służyć do oceny efektywności kosztowej leku Maymetsi.
- Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących przewagi wnioskowanego leku nad refundowanym komparatorem w populacji pacjentów po niepowodzeniu MET+SUL oraz nie przedstawił badań RCT dowodzących przewagi wnioskowanego leku nad refundowanym komparatorem w populacji pacjentów stosujących INS.
- Wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę oszacowań jest, zatem, obarczona bardzo poważnymi ograniczeniami.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr OT.4230.13.2022 „Maymetsi (sitagliptyna + metformina) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych”, data ukończenia: 27.02.2023 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 26/2023 z dnia 13 marca 2023 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego
MCT Procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD,
deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt palmitylotransferazy
karnityny (CPT), deficyt transportera glukozy GLUT-1,
acyduria malonowa

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT), deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Podtrzymanie stanowiska Rady Przejrzystości nr 55/2019 (nr w BIP 88/2019) oraz pozytywna Rekomendacja Prezesa nr 53/2019 (nr w BIP 88/2019) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1. Ponadto, ocena zasadności refundacji przedmiotowego śsspż we wskazaniach: acyduria malonowa oraz deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT).

Dowody naukowe

- *badanie Lee 2020 – opis przypadku pacjenta ze zdiagnozowaną acydurią malonową,*
- *badanie Alsahlawi 2022 – opis przypadku pacjenta ze zdiagnozowanym deficytem palmitylotransferazy karnityny typu II (CPT II).*

Rekomendacje kliniczne w zaburzeniach metabolizmu tłuszczów – zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych:

- *Zaburzenia β -oksydacji: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD*

W terapii zaburzeń oksydacji długłańcuchowych kwasów tłuszczowych zalecana jest dieta niskotłuszczowa i wysoko węglowodanowa. Dietę można uzupełniać średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT). Ważne jest unikanie okresów głodzenia i sytuacji mogących prowadzić do dekompensacji metabolicznej.

- *Zaburzenia cyklu karnityny: deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT I oraz CPT II)*

Pomimo że nie odnaleziono oddzielnych wytycznych klinicznych dla deficytów palmitylotransferazy karnityny - ogólne wytyczne odnoszące się do leczenia dietetycznego pacjentów cierpiących na zaburzenia utleniania długłańcuchowych kwasów tłuszczowych zalecają ograniczenie podaży długłańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz suplementację średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT).

- *Deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1*
Nie odnaleziono oddzielnych wytycznych klinicznych dla deficytu dehydrogenazy pirogronianu. Wytyczne dotyczące schorzeń, w których występuje epilepsja zalecają stosowanie diety ketogenicznej (wysokotłuszczowej, klasycznej lub zmodyfikowanej, np. z wyższą podażą średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT)).

Problem ekonomiczny

Szacunkowa cena netto sprzedaży analizowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 421,09 zł za opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 16 g.

W latach 2021-2022 wydano łącznie 57 zgód na refundację produktu MCT Procal dla 29 pacjentów, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 196 tys. zł (sprowadzono 465 opak.).

Główne argumenty decyzji

Rekomendacje: BIMDG 2017 (aktualizacja 2020) (Wielka Brytania); van Calcar 2020 (aktualizacja wytycznych SERN/GMDI 2019) (USA); Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019 (Polska); NICE 2022 (Wielka Brytania); SIGN 2021 (Szkocja; BIMDG 2017 (aktualizacja 2020) (Wielka Brytania) odnoszące się do poszczególnych jednostek chorobowych.

Badanie Alsahlawi 2022 wskazuje na zasadność stosowania u pacjentów z deficytem palmitylotransferazy karnityny (CPT) natomiast badanie Lee 2020 przedstawia pozytywny wynik u pacjenta z acydurią malonową.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację nr OT.4211.23.2022 „MCT Procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT), deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa”; data ukończenia 9 marca 2023 r.