



Opinia Rady Przejrzystości
nr 4/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
metforminum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną metforminum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości czterokrotnie - w latach 2013, 2015, 2017 i 2020 uznała za zasadną refundację leków zawierających metforminę we wskazaniach, dawkowaniu lub sposobie podawania odmiennych od określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Opinia z 2020 roku oraz opinia z 2017 roku była uzasadniona tym, iż skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy w zespole insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy potwierdzają zarówno badania naukowe, jak i wieloletnia praktyka kliniczna oraz opinie powołanych ekspertów.

Ponadto zwrócono uwagę na to, iż wzrastająca liczba przypadków insulinooporności powoduje zwiększenie ryzyka dalszych poważnych zaburzeń metabolicznych (otyłości, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego lub choroby wieńcowej). Zdaniem ekspertów upoważnia to do wsparcia farmaceutycznego, w którym metformina odgrywa znaczącą rolę.

Analiza publikacji, które pojawiły się po ostatniej opinii Rady wskazuje na potrzebę rozważenia zmiany stanowiska Rady.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Doi 2020 przeprowadzona metaanaliza wykazała, że metformina nie przyczynia się do zapobiegania wystąpieniu cukrzycy ciążowej (GDM) u kobiet z grupy wysokiego ryzyka (otyłość, zespół policystycznych jajników lub insulinooporność przedciążowa), gdy leczenie rozpoczyna się w ciąży (RR=1,03; 95%CI: 0,85-1,24).

Z kolei badanie RCT Larsen 2020, leczenie metforminą w grupie pacjentów z insulinoopornością i niewydolnością serca oraz obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) bez cukrzycy poprawiało wydolność mięśnia sercowego poprzez zmniejszenie MVO₂, odnotowano również wzrost WMI, zmniejszenie masy ciała

oraz poziomu hemoglobiny glikowanej w porównaniu z PLC. Uzyskane efekty są obiecujące, jednak jak wskazują autorzy, ze względu na krótki czas obserwacji (3 miesiące) i niewielką grupę badaną (19 pacjentów stosujących metforminę) wymagają one potwierdzenia w kolejnych badaniach na dużą skalę.

W przypadku leczenia otyłości u dzieci i młodzieży w większości badań włączonych do przeglądu Masarwa 2021 wykazano IS różnicę na korzyść metforminy względem PLC w zakresie następujących punktów końcowych: BMI, BMI z-score i insulinooporności mierzonej wg wskaźnika HOMA-IR. Należy jednak wskazać na rozbieżności w otrzymywanych wynikach i znaczną heterogeniczność włączonych do przeglądu badań.

W przeglądzie systematycznym Farhondeh 2021 wykazano, że terapia metforminą nie miała znaczącego wpływu, na mierzone biomarkery, takie jak insulina, glukoza, HOMA-IR lub BMI w populacji pacjentów bez cukrzycy z chorobą nowotworową. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskowanie dot. skuteczności MET u pacjentek onkologicznych z rakiem piersi i rakiem endometrium jest ograniczone z uwagi na dużą heterogeniczność i stronniczość włączonych badań klinicznych.

Odnalezione dowody wskazują na różnice w skuteczności metforminy w zależności od badanego wskazania oraz ocenianego punktu końcowego. W populacji kobiet z otyłością lub insulinoopornością oraz w populacji onkologicznej nie odnotowano korzyści z jej stosowania, natomiast w populacji pacjentów z niewydolnością serca oraz u dzieci i młodzieży z otyłością wykazano korzyść ze stosowania metforminy. Dane dla pacjentów onkologicznych oraz otyłych należy jednak traktować jako dodatkowe z uwagi na to, że w pierwszym przypadku nie zostało określone czy insulinooporność występowała, natomiast w drugim insulinooporność/stan przedcukrzycowy wystąpił u mniej niż połowy pacjentów.

W zakresie bezpieczeństwa metformina była związana z większą częstością działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w stosunku do placebo, jednak wskazano na akceptowalny profil bezpieczeństwa (Masarwa 2021).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.2.2023 (Aneks do opracowania nr: OT.4321.62.2019, BOR.434.2.2017) „Metformina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, data ukończenia 12 stycznia 2023 r.