

Analiza problemu decyzyjnego dla
produktu leczniczego
**Formetic® (*Metformini
hydrochloridum*)**
w leczeniu zespołu policystycznych
jajników

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, sierpień 2017



SPIS TREŚCI

Spis Treści.....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	3
Indeks skrótów	4
1. Cel i metodyka	5
2. Populacja	6
2.1. Wnioskowane wskazanie	6
2.2. Definicja zespołu policystycznych jajników.	6
2.3. Etiologia i patogeneza	7
2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny.....	7
2.5. Przebieg naturalny i rokowanie	8
2.6. Jakość życia.....	9
2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	9
2.8. Aktualne postępowanie medyczne	9
3. Interwencja oceniana	13
3.1. Informacje o interwencji ocenianej.....	13
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji.....	17
3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji.....	18
3.4. Opinie ekspertów klinicznych	18
4. Interwencje opcjonalne.....	20
4.1. Wybór interwencji opcjonalnych	20
4.2. Niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. <i>unmet need</i>)	22
5. Wyniki zdrowotne	24
6. Typ badania	25
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	26
8. Piśmiennictwo	27
9. Spis tabel	30

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Opis problemu zdrowotnego • Przegląd badań epidemiologicznych • Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji • Charakterystyka interwencji i komparatorów • Opracowanie schematu PICO(S) • Opracowanie dokumentu
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Opracowanie schematu PICO(S) • Opracowanie dokumentu • Wybór komparatora • Koordynator prac
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koncepcja analizy • Nadzór merytoryczny
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Lista ekspertów klinicznych udzielających konsultacji w ramach analizy

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

Data zakończenia analizy: sierpień 2017.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Plk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AMH	Hormon anty-Müllerowski (ang. <i>anti-Müllerian hormone</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CVZ	College voor Zorgverzekeringen
DMA	Danish Medicines Agency
FAI	Współczynnik wolnych androgenów (ang. <i>free androgen index</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FSH	Folikulotropina, hormon folikulotropowy (ang. <i>follicle-stimulating hormone</i>)
GnRH	Gonadoliberyna (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HC	Health Canada
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LH	Lutropina, hormone luteinizujący (ang. <i>luteinizing hormone</i>)
MPD	Medical Product Database
MSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
ODD	Open Drug Database
OHSS	Zespół hiperstymulacji jajników (ang. <i>ovarian hyperstimulation syndrome</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PCOS	Zespół policystycznych jajników (ang. <i>Polycystic ovary syndrome</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
SBU	Swedish Council on Technology Assessment in Health Care
SMC	Scottish Medicines Consortium
TLV	Dental and Pharmaceutical Benefits Board

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Formetic® (500 mg oraz 1000 mg, *Metformini hydrochloridum*) stosowanego w leczeniu zespołu policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome*, PCOS)

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy klinicznej.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2,3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia chorych z objawami zespołu policystycznych jajników, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej, a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o.

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Formetic® (500 mg oraz 1000 mg, *Metformini hydrochloridum*), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach leczenia zespołu policystycznych jajników.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Formetic® [6], wskazaniami do stosowania leku są:

- leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii;
- stan przedcukrzycowy: nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG - ang. *Impaired Fasting Glycaemia*) i (lub) nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT - ang. *Impaired Glucose Tolerance*), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii;
- zespół policystycznych jajników.

Wnioskowane wskazanie jest więc zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Formetic®, choć jest wobec tych wskazań zawężone [6].

2.2. Definicja zespołu policystycznych jajników.

Zespół policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome*, PCOS, ICD-10: E28.2) jest powszechnie występującym, heterogennym zaburzeniem charakteryzującym się hiperandrogenizmem, zaburzeniami owulacji oraz policystycznością jajników [8]. Kliniczne objawy PCOS mogą obejmować zaburzenia miesiączkowania, objawy nadmiaru androgenów (głównie hirsutyzm i trądzik) oraz otyłość [9].

Zgodnie z obowiązującymi kryteriami rozpoznania PCOS tzw. kryteriami rotterdamskimi (The Rotterdam ESHRE/ASRM – sponsored PCOS consensus workshop group) podstawę rozpoznania stanowi występowanie 2 z 3 poniższych kryteriów:

- Brak lub rzadkie owulacje,
- Kliniczne i/lub biochemiczne objawy hiperandrogenizmu,
- Obecność policystycznych jajników [8].

Na podstawie ww. kryteriów wyróżnia się 4 różne fenotypy PCOS:

- Hiperandrogenizm i przewlekły brak jajczkowania,
- Hiperandrogenizm i obecność policystycznych jajników,
- Przewlekły brak jajczkowania i obecność policystycznych jajników,
- Hiperandrogenizm, przewlekły brak jajczkowania i obecność policystycznych jajników [10].

Zespół policystycznych jajników często charakteryzuje się występowaniem insulinooporności i związanej z nią hiperinsulinemią oraz nadwagą. Czynniki te przyczyniają się do zwiększenia ryzyka wystąpienia niebezpiecznych chorób metabolicznych takich jak nietolerancja glukozy i cukrzyca typu 2 u pacjentek z PCOS [10]. Ponadto związane z chorobą zmiany, zwłaszcza w wyglądzie, zaburzenia miesiączkowania oraz niepłodność przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia oraz pogorszenia stanu psychologicznego chorych kobiet [11].

2.3. Etiologia i patogeneza

Przyczyny występowania zespołu policystycznych jajników nie zostały w pełni poznane, a na etiologię choroby składa się wiele czynników. Na rozwój choroby mogą mieć wpływ czynniki genetyczne, metaboliczne, środowiskowe oraz nieprawidłowości w rozwoju płodu [12].

Wśród przyczyn rozwoju choroby można wyróżnić zaburzenia syntezy hormonów gonadotropowych. U pacjentek z PCOS obserwuje się zwiększone stężenie hormonu luteinizującego (LH) przy jednoczesnym normalnym poziomie hormonu folikulotropowego (FSH) oraz zwiększoną częstotliwość wydzielania GnRH. W jajnikach LH stymuluje syntezę androgenów, podczas gdy FSH dalsze ich przekształcanie do estrogenów. Częstotliwość pulsacyjnego wydzielania GnRH w znacznej mierze determinuje stosunek LH do FSH. Impulsy o wyższej częstotliwości stymulują przysadkę do wydzielania LH podczas gdy impulsy o niskiej częstotliwości FSH. Nie jest jasne czy zwiększona częstotliwość impulsów GnRH w PCOS wywoływana jest zaburzeniami wydzielania GnRH w obrębie podwzgórza czy niskim poziomem progesteronu spowodowanym zaburzeniami owulacji. Niezależnie od przyczyny, zwiększone wydzielanie hormonu luteinizującego może przyczyniać się do wystąpienia nadmiaru androgenów [12,13].

Ponadto insulina, zarówno bezpośrednio jak i pośrednio, odgrywa rolę w patogenezie hiperandrogenizmu u pacjentek z zespołem policystycznych jajników. Insulina działa synergistycznie z LH stymulując syntezę testosteronu w jajnikach. Co więcej, insulina hamuje wątrobową syntezę białka wiążącego hormony płciowe (SHBG), kluczowego białka wiążącego testosteron, przyczyniając się do zwiększenia stężenia biodostępnego, wolnego testosteronu w obiegu. Ponieważ u kobiet z PCOS często występuje insulinooporność oraz hiperinsulinemia, można przypuszczać, że nadmiar insuliny przyczynia się do zwiększenia poziomu wolnego testosteronu u chorych [12, 13].

Zwiększone wydzielanie LH w stosunku do FSH przez cały cykl miesięczny oraz wzrost dostępności wolnego testosteronu hamuje dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych. Skutkuje to rozwojem dwóch z głównych objawów PCOS – braku owulacji i policystyczności jajników [12,14].

Istnieją przesłanki, że niska waga urodzeniowa oraz ekspozycja płodu na działanie androgenów może przyczyniać się do rozwoju PCOS. Ponadto istnieje związek pomiędzy niską wagą urodzeniową, a insulinoopornością i otyłością u dorosłych. Poprzez wpływ na programowanie układu podwzgórzowo-przysadkowego, hiperandrogenizm w rozwoju płodowym przyczynia się do nadmiernej sekrecji LH i prowadzi do rozwoju otyłości i insulinooporności. Zaburzenia w regulacji wydzielania LH oraz hiperinsulinemia mogą zakłócać funkcjonowanie jajników prowadząc do braku owulacji. Wewnątrzmaciczne czynniki mające wpływ na wagę urodzeniową mogą również odgrywać rolę w rozwoju PCOS. U kobiet o niskiej wadze urodzeniowej obserwuje się przedwczesne pubarche, menarche oraz objawy zespołu policystycznych jajników [10].

2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny

Zgodnie z obowiązującymi kryteriami rozpoznania PCOS tzw. kryteriami rotterdamskimi (*The Rotterdam ESHRE/ASRM – sponsored PCOS consensus workshop group*) podstawę rozpoznania stanowi występowanie 2 z 3 poniższych kryteriów:

- Brak lub rzadkie owulacje,
- Kliniczne i/lub biochemiczne cechy hiperandrogenizmu,
- Obecność policystycznych jajników w obrazie USG [8,9].

W rozpoznaniu różnicowym należy wykluczyć takie schorzenia jak:

- Zespół Cushinga,
- Zaburzenia czynności tarczycy,
- Nowotwory wydzielające androgeny,
- Postać nieklasyczną wrodzonego przerostu nadnerczy,
- Pierwotną i wtórną niedoczynność jajników,
- Hiperprolaktynemię,
- Choroby z insulinoopornością,
- Hirsutyzm idiopatyczny [8,9].

Rozpoznanie dokonuje się biorąc pod uwagę występowanie klinicznych objawów chorobowych (zwłaszcza zaburzeń miesiączkowania) oraz ocenę skórnych objawów hiperandrogenizmu (głównie hirsutyzm). Hirsutyzm to występowanie u kobiet grubych, pigmentowanych włosów w typowych dla mężczyzn miejscach. Do ilościowej oceny nasilenia hirsutyzmu najczęściej stosuje się 9-punktową skalę Ferrimana i Gallweya [8].

Hiperandrogenizm biochemiczny ocenia się w badaniach laboratoryjnych. Zaleca się oznaczenie stężenia wolnego testosteronu we krwi lub współczynnika wolnych androgenów (FAI, ang. *free androgen index*) oraz AMH (ang. *anti-Müllerian hormone*) [8,9].

Policystyczne jajniki rozpoznaje się, gdy w badaniu USG można stwierdzić obecność więcej niż 12 pęcherzyków o średnicy 2-9 mm (w przynajmniej jednym jajniku) i/lub zwiększoną objętość (>10 ml) przynajmniej jednego jajnika. Badanie u kobiet regularnie miesiączkujących należy przeprowadzić między 2-5 dniem cyklu, a w przypadku braku/rzadkich krwawień w dowolnym dniu [8,9].

Objawy PCOS ujawniają się po pokwitaniu i trwają do okresu przekwitania. W okresie młodzieńczym zespół policystycznych jajników powoduje zaburzenia miesiączkowania i hirsutyzm, a w wieku dorosłym dodatkowo bezpłodność, otyłość i insulinooporność. Zaburzenia miesiączkowania (brak lub rzadkie miesiączki) występują u 75% kobiet, a u około 20% prawidłowe miesiączki, jednak zwykle bez jajczkowania [8,14].

Obecność policystycznych jajników stwierdza się u ponad 70% kobiet z PCOS [14].

Często obserwuje się kliniczne objawy hiperandrogenizmu takie jak hirsutyzm (70% chorych), trądzik (20%) i łysienie androgenowe (5%). Nadmiar androgenów występuje u 60-80% chorych. Choć zwiększony poziom wolnego testosteronu potwierdza rozpoznanie, u 20-40% chorych wyniki są prawidłowe. Stężenie AMH we krwi jest ok. 4-krotnie zwiększone u kobiet z PCOS w porównaniu z kobietami zdrowymi [8].

Insulinooporność oraz hiperinsulinemia występuje u 70% chorych, a otyłość u około 50%. Insulinooporność może objawiać się rogowaceniem ciemnym. Zaburzenia tolerancji glukozy występują u ok. 30% otyłych i ok. 10% szczupłych kobiet, a cukrzyca typu 2 odpowiednio u 7,5% i 1,5%. Ponadto, u około 40% chorych można rozpoznać zespół metaboliczny [8]. U otyłych kobiet z PCOS stwierdza się obniżenie frakcji HDL-C oraz podwyższenie stężenia triglicerydów i VLDL [14].

2.5. Przebieg naturalny i rokowanie

Objawy nieleczzonego zespołu policystycznych jajników trwają przewlekle aż do menopauzy. Najczęściej występującym powikłaniem jest niepłodność obserwowana u 73% pacjentek z PCOS [8]. Zaburzenia metabolizmu związane z PCOS, zwłaszcza insulinooporność przyczyniają się do zwiększonego ryzyka wystąpienia zespołu metabolicznego i związanych z nim powikłań takich jak cukrzyca typu 2 czy choroby układu sercowo-naczyniowego. U chorych z PCOS zaleca się przeprowadzenie badań w kierunku czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz doustnego testu tolerancji glukozy. Ponadto brak leczenia PCOS zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworu błony śluzowej macicy [8,15].

Rokowanie co do ustąpienia objawów PCOS związanych z androgenizacją jest dobre pod warunkiem systematycznego leczenia. Zajście w ciążę następuje w ok. 40% przypadków niepłodności związanej z PCOS [8]. Nie wiele wiadomo na temat chorobowości i umieralności postmenopauzalnych pacjentek z historią PCOS [15].

2.6. Jakość życia

Typowe objawy związane z zespołem policystycznych jajników takie jak otyłość, hirsutyzm, zaburzenia miesiączkowania i obniżona płodność stanowią główną przyczynę problemów psychicznych pacjentek z PCOS oraz wywierają negatywny wpływ na ogólną jakość życia chorych [16].

Spośród objawów towarzyszących PCOS przybieranie na wadze oraz otyłość wywierają największy wpływ na obniżenie jakości życia. Powszechnie wiadomo, że osoby z nadwagą mają znaczne problemy z redukcją wagi, co przekłada się na frustrację, niską samoocenę oraz niezadowolenie z wyglądu własnego ciała. Jednakże, udana redukcja masy ciała przyczynia się do znacznego wzrostu odczuwalnej jakości życia [16].

Kolejnym obszarem odpowiadającym za obniżoną jakość życia pacjentek z PCOS są problemy z płodnością. Wywierają one szczególny wpływ na jakość życia kobiet, które poroniły lub którym nie udało się zajść w ciążę. Odsetek kobiet z PCOS niezadowolonych z powodu niespełnionej chęci do zajścia w ciążę jest znacznie wyższy niż ma to miejsce wśród kobiet zdrowych. Ponadto u dorastających kobiet PCOS jest przyczyną zmartwień o możliwość przyszłego zajścia w ciążę [16].

Hirsutyzm wywiera niekorzystny wpływ na samopoczucie i jakość życia kobiet. Nadmierne owłosienie charakterystyczne dla hirsutyzmu ma szczególnie negatywny wpływ na samoocenę i zadowolenie z własnego wyglądu [16]. Nadmierne owłosienie jest dla chorych przyczyną niepokoju i wstydu [15]. Hirsutyzm jest związany ze zwiększonym poziomem lęku i depresji u kobiet dotkniętych tym objawem [16].

Wśród kobiet chorych na PCOS obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych takich jak depresja czy zaburzenia lękowe. Ponadto pacjentki mogą być narażone na zaburzenia odżywiania oraz dysfunkcje seksualne [15].

2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zespół policystycznych jajników jest jedną z najczęstszych chorób dotyczących kobiety w wieku rozrodczym. Określenie liczby kobiet chorujących na PCOS sprawia znaczne trudności ze względu na rozbieżności w kryteriach diagnostycznych. Częstość występowania PCOS w populacji światowej wynosi od 4 – 8% przy zastosowaniu starszych kryteriów NIH (ang. *National Institute of Health* 1990) do nawet 20% przy użyciu kryteriów rotterdamskich (*The Rotterdam ESHRE/ASRM – sponsored PCOS consensus workshop group*) [17]. Szacuje się, że w Polsce na PCOS choruje około 8 – 12% populacji kobiet w wieku rozrodczym [52].

2.8. Aktualne postępowanie medyczne

Wytyczne praktyki klinicznej oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych, mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub opinie ekspertów medycznych w danej dziedzinie i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w tych krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały.

Analizę wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) w niniejszym opracowaniu wykonano w oparciu o aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe.

Tabela 1. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu zespołu policystycznych jajników

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne [49]	Stosowanie metforminy w połączeniu z modyfikacją stylu życia (dieta i aktywność fizyczna) stanowi podstawową metodę terapii kobiet z PCOS.
The Endocrine Society/2013 [43]	<p>Jako pierwszą linię leczenia zaburzeń miesiączkowania oraz hirsutyzmu zaleca się hormonalne środki antykoncepcyjne (tj. doustna antykoncepcja, plastry lub krążek dopochwowy).</p> <p>Ze względu na działanie teratogenne nie zaleca się stosowania antyandrogenów w leczeniu hirsutyzmu, chyba że w połączeniu z odpowiednią antykoncepcją.</p> <p>Zaleca się wykonywanie ćwiczeń ruchowych w celu ograniczenia nadwagi I otyłości.</p> <p>W przypadku nadwagi lub otyłości u młodocianych jak I dojrziałych pacjentek zaleca się redukcję wagi poprzez wprowadzenie diety o ograniczonej liczbie kalorii. Redukcja wagi może wywierać korzystny wpływ na zaburzenia metaboliczne i ze strony układu rozrodczego.</p> <p>Nie zaleca się stosowania metforminy jako pierwszej linii w leczeniu objawów skórnych, zapobieganiu powikłaniom położniczym czy leczeniu otyłości.</p> <p>Stosowanie metforminy zalecane jest u pacjentek z cukrzycą typu 2 lub nieprawidłową tolerancją glukozy, którym nie udało się wprowadzić modyfikacji stylu życia (dieta, ćwiczenia). Dla kobiet, które nie mogą stosować lub nie tolerują antykoncepcji hormonalnej zaleca się stosowanie metforminy jako drugiej linii leczenia.</p> <p>Nie zaleca się stosowania środków przeciwcukrzycowych takich jak inozytole (brak poprawy) czy tiazolidinedionów (niskie bezpieczeństwo terapii).</p> <p>Jako pierwsza linia leczenia niepłodności zalecane jest stosowanie cytrynianu kłomifenu (lub porównywalnych modulatorów receptorów estrogenowych).</p> <p>Zaleca się stosowanie metforminy jako środka wspomagającego w celu zapobiegania wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) u kobiet z PCOS u których przeprowadzane jest zapłodnienie in vitro.</p> <p>W leczeniu młodzieży z podejrzeniem PCOS zaleca się stosowanie antykoncepcji hormonalnej (leczenie hirsutyzmu, trądziku, zaburzeń owulacji czy zapobieganie ciąży). W przypadku nadwagi/otyłości zaleca się modyfikację stylu życia (dieta, ćwiczenia). Sugeruje się stosowanie metforminy w leczeniu nieprawidłowej tolerancji glukozy i zespołu metabolicznego.</p>
European Society of Endocrinology (ESE)/2014 [10]	<p>Modyfikacja stylu życia (dieta i ćwiczenia), której celem jest redukcja masy ciała, stanowi pierwszą linię leczenia zaburzeń reprodukcji, metabolicznych i sercowo-naczyniowych u pacjentek z nadwagą i otyłością.</p> <p>Stosowanie leków przeciwcukrzycowych zalecane jest u kobiet z nieprawidłową tolerancją glukozy lub cukrzycą typu 2 jako środek wspomagający przy modyfikacji stylu życia. Lekiem przeciwcukrzycowym pierwszego wyboru jest metformina. Ponadto metformina może mieć korzystny wpływ na funkcjonowanie układu rozrodczego. Ze względu na możliwe działania niepożądane tiazolidinedionów stosuje się jedynie w przypadku nietolerancji metforminy.</p> <p>W przypadku pacjentek z otyłością II i III stopnia zabieg chirurgii bariatrycznej może okazać się korzystny.</p> <p>Pierwszą linię farmakologicznego leczenia zaburzeń miesiączkowania i hiperandrogenizmu u kobiet, które nie chcą zajść w ciążę stanowią dwuskładnikowe środki antykoncepcyjne. W leczeniu zaburzeń miesiączkowania cykliczna terapia progestagenowa (10 – 14 dni/miesiąc) stanowi alternatywę, gdy działanie antykoncepcyjne nie jest wymagane. W przypadku bardzo rzadkich miesiączek leczenie jest wskazane ze względu na ryzyko wystąpienia przerostu błony śluzowej macicy i nowotworu.</p>

	<p>W przypadku znacznego nasilenia objawów hiperandrogenizmu (hirsutyzm, trądzik) wskazane jest stosowanie antyandrogenów w połączeniu z antykoncepcją. Nie zaleca się samodzielnego stosowania antyandrogenów ze względu na możliwe działanie teratogenne.</p> <p>W celu indukcji owulacji zaleca się stosowanie cytrynianu klomifenu.</p>
<p>American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American College of Endocrinology (ACE), Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS)/2015 [44,45]</p>	<p>Redukcja wagi jest terapią pierwszego wyboru w leczeniu insulinooporności. Ponadto redukcja masy ciała może prowadzić do przywrócenia regularności miesiączkowania oraz poprawiać odpowiedź na leczenie niepłodności.</p> <p>Ze względu na trudności w redukcji wagi, w terapii insulinooporności zaleca się stosowanie leków uczulających na insulinę, których wybór ograniczony jest do metforminy ze względu na znaczne ryzyko stosowania tiazolidinedionów.</p> <p>Jako pierwszą linię leczenia dermatologicznych objawów hiperandrogenizmu zaleca się stosowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej. W celu poprawy odpowiedzi na leczenie hirsutyzmu i łysienia zaleca się łączenie antykoncepcji hormonalnej z terapią antyandrogenową. Nie zaleca się monoterapii antyandrogenami ze względu na możliwe działanie teratogenne.</p> <p>Ze względu na ryzyko wystąpienia raka i przerostu błony śluzowej macicy, w przypadku zaburzeń miesiączkowania (rzadkie miesiączki lub ich brak) zaleca się stosowanie antykoncepcji hormonalnej lub terapię progestagenami.</p> <p>Pierwszą linią leczenia niepłodności u pacjentek z PCOS powinna być terapia cytrynianem klomifenu lub letrozolem. Metformina może być stosowana jako środek wspomagający do terapii klomifenem u pewnych grup pacjentek, takich jak otyłe kobiety.</p> <p>W przypadku dziewcząt pierwszą linią leczenia objawów PCOS stanowi monoterapia metforminą lub kombinacja metforminy z doustną antykoncepcją hormonalną/antyandrogenami.</p>
<p>The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)/2009 [46]</p>	<p>W celu długoterminowej regulacji i leczenia zaburzeń cyklu menstruacyjnego u kobiet, które nie chcą zajść w ciążę zaleca się stosowanie dwuskładnikowych leków antykoncepcyjnych. Alternatywę w leczeniu zaburzeń miesiączkowania stanowią progestageny.</p> <p>Redukcja masy ciała może przyczynić się do zwiększonego prawdopodobieństwa zajścia w ciążę, obniżenia poziomu hirsutyzmu, poprawy tolerancji glukozy i profilu lipidowego.</p> <p>Rekomendowanym lekiem pierwszego wyboru w indukcji owulacji jest cytrynian klomifenu. Drugą linię leczenia stanowią terapia gonadotropinami lub zabieg laparoskopowej kauteryzacji jajników (ang. <i>laparoscopic ovarian drilling</i>).</p> <p>Połączenie terapii klomifenem i metforminą może zwiększać prawdopodobieństwo zajścia w ciążę, zwłaszcza u otyłych kobiet.</p> <p>W leczeniu hirsutyzmu stosuje się antykoncepcję hormonalną oraz antyandrogeny. Ze względu na działanie teratogenne terapię antyandrogenami zwykle łączy się z antykoncepcją. Ponadto skuteczną metodą leczenia objawów hirsutyzmu zlokalizowanych na twarzy jest stosowanie kremów z eflornityną. Podstawową mechaniczną metodą usuwania nadmiaru owłosienia jest depilacja laserowa.</p> <p>Stosowanie środków zwiększających wrażliwość na insulinę może przyczynić się do spadku poziomu androgenów, poprawy częstości owulacji oraz tolerancji glukozy. Ze względu na bezpieczeństwo terapii rekomendowanym środkiem poprawiającym wrażliwość na insulinę jest metformina.</p>
<p>Jean Hailes Foundation for Women's Health, Centre for Research Excellence in Polycystic Ovary Syndrome (CREPCOS)/2015 [47]</p>	<p>Pierwszą linią terapii PCOS powinna być zmiana stylu życia (dieta, ćwiczenia) ukierunkowana na spadek wagi lub zapobieganie przybieraniu na wadze.</p> <p>Farmakologiczna indukcja owulacji stanowi drugą linię terapii niepłodności, gdy zmiana stylu życia nie przynosi oczekiwanych rezultatów. Lekiem pierwszego wyboru stosowanym w leczeniu niepłodności jest cytrynian klomifenu.</p>

	<p>Zaleca się stosowanie metforminy w połączeniu z klomifenem przy odporności pacjentek na klomifen i braku owulacji. Metformina może być stosowana samodzielnie w celu poprawy częstości owulacji i prawdopodobieństwa zajścia w ciążę, u kobiet o BMI $\leq 30\text{kg/m}^2$, nieplodnych i przy braku owulacji.</p> <p>Drugą linię leczenia niepłodności stanowią terapia gonadotropinami lub zabieg laparoskopowej kauteryzacji jajników (ang. <i>laparoscopic ovarian drilling</i>).</p>
<p>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)/2014 [48]</p>	<p>Zmiany trybu życia składające się na dietę, ćwiczenia oraz redukcję wagi są zalecane jako pierwsza linia leczenia kobiet z PCOS mająca na celu długoterminową poprawę</p> <p>W przypadku nieprawidłowej tolerancji glukozy można rozważyć terapię metforminą.</p> <p>Zabieg chirurgii bariatrycznej może przynieść korzystne efekty w przypadku chorobliwie otyłych pacjentek, u których zawiodły standardowe metody redukcji wagi.</p>
<p>Italian Society of Endocrinology (ISE)/2015 [19]</p>	<p>Metformina nie jest rekomendowana jako lek podstawowy w leczeniu niepłodności u kobiet z PCOS. Jednak rekomendowane jest leczenie skojarzone metforminy z klomifenem jako leczenie drugiego rzutu u osób opornych na klomifen.</p> <p>Rekomenduje się podanie gonadotropin w leczeniu trzeciego rzutu w leczeniu niepłodności u kobiet z PCOS. Metformina może być stosowana jako adiuwant w celu zapobiegania wystąpienia OHSS u kobiet poddawanych stymulacji gonadotropinami.</p> <p>ISE proponuje doustne środki antykoncepcyjne, metforminę lub kombinację obu w celu leczenia dysfunkcji reprodukcyjnych u kobiet z PCOS, które nie planują ciąży. Wybór powinien być spersonalizowany, po dokonaniu oceny cech i potrzeb każdej indywidualnej pacjentki.</p> <p>ISE proponuje metforminę dla tych kobiet z PCOS, które nie planują ciąży, ale dążą do długotrwałego wznowienia owulacji, szczególnie u kobiet ze zmianami metabolicznymi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na zmianę stylu życia.</p> <p>Zastosowanie metforminy i doustnych środków antykoncepcyjnych w leczeniu skojarzonym może być rozważone u niektórych kobiet z PCOS, w celu złagodzenia negatywnych skutków metabolicznych doustnych środków antykoncepcyjnych i poprawy składu tkankowego ciała.</p>
<p>Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence group (ACCEPT)/2016 [19]</p>	<p>Metformina stosowana u kobiet z PCOS, u których przeprowadzone będą procedury in vitro zmniejsza częstość występowania OHSS.</p>
<p>World Health Organization (WHO)/2016 [19]</p>	<p>Metformina może być stosowana w monoterapii w celu poprawy wskaźników owulacji i wskaźnika ciąży u kobiet z PCOS, u których nie występuje owulacja i stwierdzono bezpłodność po wykluczeniu innych czynników powodujących bezpłodność, jeżeli nie są dostępne urządzenia do monitorowania klomifenu lub letrozolu, które są lekami bardziej skutecznymi niż metformina.</p> <p>Metformina w leczeniu skojarzonym z klomifenem korzystniej wpływa na wskaźniki płodności niż podanie klomifenu w monoterapii u kobiet z PCOS, u których stwierdzono oporność na klomifen, nie wykazano owulacji oraz stwierdzono bezpłodność po wykluczeniu innych czynników powodujących bezpłodność.</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić stosowanie innych substancji czynnych uwrażliwiających na działanie insuliny, takich jak tiazolidynodiony, D-chiro-inozytol i mio-inozytol w leczeniu bezowulacyjnych pacjentek z PCOS.</p>

3. INTERWENCJA OCENIANA

3.1. Informacje o interwencji ocenianej

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Formetic 500 mg, 1000 mg (*Metformini hydrochloridum*) [6] została omówiona w tabeli poniżej.

Tabela 2. Podstawowe informacje w zakresie interwencji ocenianej [6]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Formetic 500mg, tabletki powlekane Formetic 1000mg, tabletki powlekane
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: A 10 BA 02 Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki przeciwcukrzycowe, pochodne biguanidu
Substancja czynna	Formetic 500mg: Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg metforminy chlorowodorku (<i>Metformini hydrochloridum</i>), co odpowiada 390 mg metforminy Formetic 1000mg: Każda tabletki powlekana zawiera 1000 mg metforminy chlorowodorku (<i>Metformini hydrochloridum</i>), co odpowiada 780 mg metforminy
Mechanizm działania	Metformina jest doustnym lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidu, zmniejszającym stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie wywołuje hipoglikemii. Metformina działa prawdopodobnie na drodze trzech mechanizmów: (1) zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy; (2) w mięśniach poprzez zwiększenie wrażliwości komórek na insulinę, wzmacnia obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie; (3) opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach. Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu w wyniku działania na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa zdolność do transportu przez błonę wszystkich typów transporterów glukozy (GLUTs). W badaniach klinicznych, stosowanie metforminy było związane z ustabilizowaniem masy ciała lub jej nieznaczną utratą. U pacjentów niezależnie od działania przeciwcukrzycowego, metformina wywiera korzystne działanie na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio i długotrwałych badaniach klinicznych wykazano, że metformina zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL oraz trójglicerydów. Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych potwierdzają skuteczność metforminy stosowanej u pacjentek z zespołem policystycznych jajników (PCOS) w celu: - zmniejszenia nasilenia zmian skórnych (trądzik, hirsutyzm) w przebiegu PCOS; - normalizacji występowania i regularności cykli miesięcznych; - indukcji owulacji oraz zwiększenia częstości owulacji.
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	- Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii. - Stan przedcukrzycowy: nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. IFG - Impaired Fasting Glycaemia) i (lub) nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. IGT - Impaired Glucose

Informacje	Dane
	<p>Tolerance), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii.</p> <p>- Zespół policystycznych jajników (ang. Polycystic Ovary Syndrome – PCOS.)</p>
Wnioskowane wskazanie	<p>Zespół policystycznych jajników (ang. Polycystic Ovary Syndrome - PCOS).</p>
Pozostałe zarejestrowane wskazania	<p>- Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii.</p> <p>- Stan przedcukrzycowy: nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. IFG - Impaired Fasting Glycaemia) i (lub) nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. IGT - Impaired Glucose Tolerance), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii.</p>
Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Dawkowanie:</p> <p>Zwykle dawka wynosi 500 mg (1 tabletka powlekana leku Formetic 500 mg lub ½ tabletki powlekanej leku Formetic 1000 mg) trzy razy na dobę.</p>
Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania	<p style="text-align: center;"><u>Kwasica mleczanowa</u></p> <p>Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.</p> <p>W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.</p> <p>U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową.</p> <p>Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasiczej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (<7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (>5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.</p> <p style="text-align: center;"><u>Czynność nerek</u></p> <p>Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co najmniej raz na rok. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR <30 ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek.</p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku pogorszenie czynności nerek występuje często i bezobjawowo. Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacjach, w których może dojść do zaburzenia czynności nerek, np. kiedy rozpoczyna się leczenie preparatem obniżającym ciśnienie tętnicze krwi lub lekiem moczopędnym lub kiedy rozpoczyna się leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.</p>

Informacje	Dane
	<p style="text-align: center;"><u>Podawanie środków kontrastowych zawierających jod</u></p> <p>Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna</p> <p style="text-align: center;"><u>Zabieg chirurgiczny</u></p> <p>Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.</p> <p style="text-align: center;"><u>Inne środki ostrożności</u></p> <p>Wszyscy pacjenci powinni przestrzegać zaleceń diety cukrzycowej z regularnym przyjmowaniem węglowodanów w czasie dnia. Pacjenci z nadwagą powinni ponadto kontynuować dietę niskokaloryczną. Należy regularnie wykonywać rutynowe badania monitorujące przebieg cukrzycy. Metformina nie wywołuje hipoglikemii, jednak zaleca się ostrożność w przypadku stosowania jej jednocześnie z insuliną lub innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. sulfonilomocznikiem lub meglitynidami).</p> <p style="text-align: center;"><u>Dzieci i młodzież:</u></p> <p>Przed rozpoczęciem stosowania metforminy należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2.</p> <p>Nie odnotowano wpływu metforminy na wzrost i dojrzewanie płciowe podczas rocznych badań klinicznych, jednak badania długoterminowe u dzieci i młodzieży w tym kierunku nie są dostępne. Z tego względu zaleca się uważną obserwację powyższych parametrów u dzieci w trakcie stosowania metforminy, szczególnie u dzieci przed okresem dojrzewania.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dzieci w wieku od 10 do 12 lat:</u></p> <p>W kontrolowanych badaniach klinicznych wzięło udział jedynie 15 dzieci w wieku od 10 do 12 lat. Chociaż skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy u tych dzieci nie różniło się od skuteczności i bezpieczeństwa u starszych dzieci i młodzieży, należy zachować ostrożność stosując metforminę u dzieci w wieku od 10 do 12 lat.</p>
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<p style="text-align: center;"><u>Niezalecane jednoczesne stosowanie</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Alkohol</u></p> <p>Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby. Należy unikać spożywania alkoholu i leków zawierających alkohol.</p> <p style="text-align: center;"><u>Środki kontrastowe zawierające jod</u></p> <p>Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jej stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania</u></p> <p>Produkty lecznicze o działaniu hiperglikemizującym (jak glikokortykosteroidy (podanie ogólne i miejscowe) oraz leki sympatykomimetyczne): Może być wymagana częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Jeśli to konieczne, należy dostosować dawkę metforminy w trakcie leczenia takim produktem leczniczym.</p> <p>Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne</p>

Informacje	Dane
<p>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p>	<p>(NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.</p> <p style="text-align: center;"><u>Ciąża</u></p> <p>Niekontrolowana cukrzyca w czasie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych i umieralności okołoporodowej. Ograniczona ilość danych dotyczących stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój dziecka po urodzeniu.</p> <p>U kobiet z cukrzycą planujących ciążę lub będących w ciąży nie należy stosować metforminy chlorowodoru, tylko insulinę w celu utrzymania stężeń glukozy we krwi jak najbardziej zbliżonych do wartości prawidłowych, pozwalających zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych płodu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Metformina przenika do mleka kobiecego. U noworodków i niemowląt karmionych piersią nie obserwowano wystąpienia działań niepożądanych. Jednak, ze względu na dostępne ograniczone dane, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia metforminą. Decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią i potencjalne zagrożenie wystąpieniem działań niepożądanych u dziecka.</p> <p style="text-align: center;"><u>Płodność</u></p> <p>Płodność u samców i samic nie była zaburzona przez metforminę, podawaną w dawce aż 600 mg/kg mc./dobę, to znaczy około trzykrotnie więcej niż maksymalna zalecana dobową dawką u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała.</p>
<p>Działania niepożądane</p>	<p>Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia układu nerwowego:</u></p> <p>Często: zaburzenia smaku (ICD10: R43.2).</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia żołądka i jelit:</u></p> <p>Bardzo często: zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty (ICD10: R11), biegunka, bóle brzucha (ICD10: R10) i utrata apetytu (ICD10: R63.01).</p> <p>Te objawy niepożądane występują częściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się podawanie metforminy 2 lub 3 razy na dobę, w czasie posiłków lub bezpośrednio po posiłkach. Stopniowe zwiększanie dawki może również poprawić tolerancję preparatu ze strony przewodu pokarmowego.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</u></p> <p>Bardzo rzadko: reakcje skórne, takie jak rumień (ICD10: R21), świąd (ICD10: L21), pokrzywka (ICD10: L50).</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</u></p> <p>Bardzo rzadko: kwasica mleczanowa (ICD10: E87.2)</p> <p>Zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 i zmniejszenie jej stężenia w surowicy u pacjentów stosujących długotrwale metforminę. Należy zachować ostrożność u pacjentów z niedokrwistością megaloblastyczną.</p>

Informacje	Dane
	<p><u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u></p> <p>Bardzo rzadko: nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych lub zapalenie wątroby ustępujące po odstawieniu metforminy</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p>Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa),</p> <p>Stan przedśpiączkowy w cukrzycy.</p> <p>Ciężka niewydolność nerek (GRF<30 ml/min).</p> <p>Ostre stany mogące prowadzić do zaburzeń czynności nerek, takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs.</p> <p>Ostre i przewlekłe choroby, które mogą spowodować ostre niedotlenienie tkanek, takie jak: niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, świeżo przeżyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs.</p> <p>Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm.</p>
Podmiot odpowiedzialny	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma SA
Numer(-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	500 mg: Pozwolenie nr 14181 1000 mg: Pozwolenie nr 14183
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	05.11.2007 r
Szczególne warunki dopuszczenia	Nie dotyczy
Status leku sierociego (TAK/NIE)	Nie
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany we wskazaniach: cukrzyca Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy.

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – metforminy w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Formetic®) we wskazaniu leczenia zespołu policystycznych jajników, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej i jej postać farmakologiczną, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 9.08.2017 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [1818], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [23], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [24], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [25], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [26], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [27], HAS (*Haute Autorité de Santé*) [28], IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [29], SBU (*Swedish*

Council on Technology Assessment in Health Care)[30] oraz PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) [31].

Na chwilę obecną (stan na dzień 9.08.2017 roku) zidentyfikowano 3 dokumenty dotyczące rekomendacji finansowania ocenianej interwencji – metforminy we wskazaniu: zespół policystycznych jajników na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. AOTMiT w opinii z 2013 [21], jak i 2015 roku [20] rekomendowała stosowanie metforminy w zespole policystycznych jajników, natomiast w najnowszym wydanym oświadczeniu (z 20 marca 2017 roku) Rada Przejrzystości nie zajęła stanowiska w sprawie zasadności refundowania metforminy w pozarejestacyjnym wskazaniu, jakim jest zespół policystycznych jajników [22]. W tym miejscu Autorzy niniejszego raportu pragną ponownie podkreślić, że na dzień dzisiejszy metofrmina w postaci produktu leczniczego Formetic® posiada już zarejestrowane wskazanie w leczeniu zespołu policystycznych jajników, w związku z czym rozważanie jej refundacji jako off-label jest nieaktualne.

W pozostałych serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych nie odnaleziono żadnych informacji na ten temat.

3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Przegląd decyzji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – metforminy w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Formetic®) w leczeniu zespołu policystycznych jajników, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej i jej postać farmakologiczną, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 8.08.2017 roku.

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL) (Polska) [32], *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [25], HAS (*Haute Autorité de Santé*) (Francja) [28], PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) (Nowa Zelandia) [33], PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) (Australia) [34], TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) (Szwecja) [35], DMA (*Danish Medicines Agency*) (Dania) [36], CVZ (*College voor Zorgverzekeringen*) (Holandia) [37], AIFA (*Agenzia Italiana del Farmaco*) (Włochy) [38], MSSSI (*Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad*) (Hiszpania) [39], MPD (*Medical Product Database*) (Kela; Finlandia) [40], ODD (*Open Drug Database*) (niemiecka część Szwajcarii) [41] oraz HC (*Health Canada*) (Kanada) [42].

Nie odnaleziono decyzji refundacyjnych dla metforminy we wskazaniu: zespół policystycznych jajników w żadnym z ww. źródeł.

3.4. Opinie ekspertów klinicznych

Zawarte w raporcie AOTMiT z 10 marca 2017r. [19] opinie ekspertów klinicznych wskazują na zasadność finansowania metforminy ze środków publicznych we wskazaniu: zespół policystycznych jajników.

Stanowisko własne prof. dr hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego: „Dane literaturowe oraz doświadczenia własne, potwierdzają skuteczność i użyteczność stosowania metforminy w w/w jednostce chorobowej (czyt. PCOS)”.

Dr hab. n. med. Agnieszka Szypowska: „Uważam, że metformina powinna być objęta refundacją dla pacjentek z PCOS. Zespół policystycznych jajników ma różnorodny obraz kliniczny i wymaga indywidualnego podejścia terapeutycznego do każdej pacjentki. Nie ma jednej efektywnej metody w leczeniu PCOS. Skuteczne leczenie PCOS daje szansę na urodzenie dziecka i zmniejszenie ryzyka powikłań metabolicznych. Kobieta powinna mieć możliwość skorzystania z różnych refundowanych opcji terapeutycznych. Dzięki temu jest szansa na wybór najbardziej optymalnej metody leczenia dla konkretnej pacjentki” [19].

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Stanisław Zgliczyński: „W mojej opinii: - duża częstość występowania insulinooporności wśród kobiet w okresie reprodukcyjnym, zarówno z otyłością jak i szczupłych; - istotne konsekwencje tego zaburzenia: zmniejszenie szans prokreacyjnych, udział oporności insulinowej w zaburzeniach wydzielania hormonów (rozwój hiperandrogenizmu); - udowodniona korzystna rola metforminy w leczeniu, jako czynnika korygującego kluczowe zaburzenia hormonalne (insulinooporność, hiperandrogenizm); - względne bezpieczeństwo terapii, również w przypadku ciąży (brak opisanych przypadków działania teratogennego); - niskie koszty; - pozytywna opinia wielu Towarzystw Naukowych uzasadniają finansowanie tej technologii ze środków publicznych” [19].

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Romuald Dębski: „W PCOS – udowodniono, że metformina zastosowana u pacjentek z PCOS obniża ryzyko hiperstymulacji w kontrolowanej stymulacji owulacji, obniża ryzyko poronień oraz zwiększa wskaźnik implantacji ciąży” [19].

Z kolei prof. dr hab. n. med. Robert Zygmunt Spaczyński wskazuje na zasadność finansowania w przypadku stwierdzonej insulinooporności/nietolerancji glukozy u kobiet z zespołem policystycznych jajników [19].

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnych

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3,4] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [2]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3, 4].

W przypadku gdy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, należy przedstawić porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego [3].

Obecnie w Polsce nie istnieją żadne technologie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu: zespół policystycznych jajników (PCOS). Ponadto, jedynym lekiem posiadającym zarejestrowane w Polsce wskazanie w leczeniu PCOS jest metformina pod postacią Produktu Leczniczego Formetic®.

Wg zaleceń zagranicznych towarzystw związanych z dziedziną endokrynologii, diabetologii i ginekologii, takich jak WHO, ISE [19] czy AACE/ACE [44,45] w leczeniu złożonego problemu metabolicznego jakim jest PCOS, należy kierować się dominującymi objawami fenotypowymi oraz priorytetami terapii, które są odmienne m.in. u kobiet planujących ciążę w bliższej przyszłości oraz u kobiet, które ciąży nie planują. Mając powyższe na uwadze należy podkreślić, iż metformina jest lekiem, który może być zastosowany zarówno u kobiet planujących, jak również nie planujących ciąży.

Wytyczne wskazują, że pierwszym krokiem w leczeniu PCOS u pacjentek z zaburzeniami metabolicznymi (równowagi glikemicznej i nadwagą/otyłością) powinna być zmiana stylu życia i diety, która umożliwia uzyskanie podobnych wyników jak stosowanie farmakoterapii (w postaci metforminy) i w przeciwieństwie do niej, nie wiąże się ze działaniami niepożądanymi. Niestety, z praktyki klinicznej wynika, że wszystkie proste, a wymagające wysiłku pacjentów metody lecznicze są bardzo trudne do wdrożenia i utrzymania (niski poziom tzw. *compliance* z zaleceniami lekarza) [55]. Dlatego wydaje się, że opcja terapeutyczna w postaci skutecznego i bezpiecznego leku, pozwalającego uregulować gospodarkę węglowodanową oraz obniżyć masę ciała pacjentek stanowiłaby niezastąpioną alternatywę w tym wskazaniu.

Metformina jest zalecana przede wszystkim u pacjentek z zespołem policystycznych jajników, u których występuje insulinooporność oraz otyłość [19, 52] ze względu na mechanizm działania i przynależność do grupy doustnych leków hipoglikemizujących. Pod względem tej grupy objawów (zaburzeń gospodarki węglowodanowej) metformina stanowi lek pierwszego wyboru i nie istnieją technologie, które mogłyby zastąpić ją w tym wskazaniu. Co prawda istnieją inne leki hipoglikemizujące, które były stosowane u kobiet z PCOS - leki z grupy tiazolidynedionów (takich jak troglitazon, pioglitazon oraz rosiglitazon), jednakże zgodnie z większością odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej są one stanowczo odradzane w tym wskazaniu, z uwagi na duże

ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych i nieustalony wpływ ich stosowania na układ rozrodczy kobiet (troglitazon został wycofany przez FDA z rynku w USA, z powodu poważnych uszkodzeń wątroby które odnotowano podczas jego stosowania) [53]. Zatem brak innych niż metformina leków przeciwcukrzycowych stosowanych w PCOS wg aktualnej praktyki klinicznej stanowi jedną z przesłanek wskazujących na placebo jako najlepszy komparator dla metforminy w ramach analiz HTA.

Ponadto, lekami stosowanymi w leczeniu zespołu policystycznych jajników mogą być leki z grupy doustnych środków antykoncepcyjnych (terapia objawów zaburzeń hormonalnych, takich jak nieregularność cykli menstruacyjnych lub hiperandrogenizmu) lub leki indukujące owulację, takie jak kломifen (wśród kobiet planujących zajście w ciążę).

Leków z tych grup nie uznano jednakże za interwencje mogące stanowić technologie opcjonalne (komparatory) dla metforminy w niniejszym raporcie HTA. Argumentem przemawiającym za taką strategią był fakt, iż poszczególne z tych leków stosuje się w celu osiągnięcia odmiennych efektów terapeutycznych (odmienna docelowa grupa objawów leczonych przez metforminę, antykoncepcję hormonalną i kломifen), w zależności od indywidualnych potrzeb pacjentek. Zarówno antykoncepcja hormonalna, jak i kломifen mogą być ponadto stosowane w skojarzeniu z metforminą, co może potwierdzać założenie o odmiennych celach terapeutycznych związanych ze stosowaniem każdej z tych interwencji osobno.

Warto również zaznaczyć, że docelowo podstawowym efektem uzyskiwanym przez leczenie metforminą jest regulacja zaburzeń gospodarki węglowodanowej, a dopiero poprzez osiągnięcie równowagi glikemicznej i wspomaganie obniżania masy ciała pacjentek, regulowana jest praca układu endokrynnego, co całościowo wpływa na poprawę efektów zdrowotnych u pacjentek z PCOS. Tak zdefiniowana ścieżka terapeutyczna stosowania metforminy w PCOS jest zupełnie odmienna od założeń i celów terapii lekami antykoncepcyjnymi bądź kломifenem. Ponadto, tabletki antykoncepcyjne są wykluczone w grupie kobiet planujących zajście w ciążę (a warto zaznaczyć, że objawy PCOS pojawiają się u kobiet młodych, w wieku prokreacyjnym, można więc zakładać, że większość z nich w bliższej lub dalszej perspektywie będzie wykazywała zainteresowanie perspektywą możliwości poczęcia).

W związku z tym, że wśród dostępnych technologii nie udało się odnaleźć adekwatnej substancji leczniczej mogącej stanowić komparator dla metforminy, jako technologię opcjonalną w niniejszym raporcie HTA przyjęto placebo.

Ponadto, Autorzy analizy podkreślają, iż istnieją udokumentowane dowody na to, że leczenie metforminą pozwala nie tylko na wyrównanie równowagi glikemicznej w organizmie kobiet z PCOS, ale też przynosi poprawę w obrębie innych objawów (m.in. takich jak regulacja cykli menstruacyjnych oraz poprawa wskaźników owulacji). Wykazano również, że zjawisko insulinooporności w PCOS dotyczy nie tylko otyłych, ale również szczupłych kobiet [49]. Ponadto, należy pamiętać, że odsetek pacjentek z PCOS wykazujących insulinooporność jest bardzo wysoki (około 70%). Pojawiają się również opinie, że insulinooporność może dotyczyć aktualnego stanu bądź rozwinąć się w przyszłości u każdej pacjentki z PCOS, dlatego ważne są działania prewencyjne [54].

W związku z tym, w ramach raportu HTA nie zawężano populacji do chorych z PCOS i insulinoopornością i/lub otyłością, gdyż pacjentki bez insulinooporności oraz z normalnym BMI również mogą czerpać korzyści z zastosowania metforminy [50], a decyzja o tym, w jakiej sytuacji wdrożyć leczenie metforminą powinna być dostosowanej do stanu klinicznego pacjentki i uzależniona od priorytetów terapeutycznych wyznaczonych przez klinicystę.

Ponadto, w związku z opublikowanym opracowaniem AOTMiT dotyczącym zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych metforminy we wskazaniach pozarejestacyjnych [19] autorzy niniejszej Analizy uznali za stosowne odniesienie się do wyboru komparatorów zaprezentowanych we wspomnianym opracowaniu AOTMiT.

W opracowaniu AOTMiT jako komparatory dla metforminy wymieniono: doustną antykoncepcję, pioglitazon, liraglutyd, myoinozitol, troglitazon, rozigitazon oraz inozytole.

W niniejszym raporcie HTA komparatory te zostały wykluczone z następujących przyczyn:

- pioglitazon, troglitazon oraz rozigitazon to leki z grupy tiazolidinedionów, które wg odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej nie są obecnie zalecane w terapii PCOS z uwagi na ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych i nieustalony wpływ ich stosowania na układ rozrodczy kobiet;
- liraglutyd, myoinozytol, inozytole – nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej potwierdzających zasadność stosowania tych substancji u kobiet z PCOS, stąd nie uznano ich za obecnie stosowaną alternatywną technologię w tym wskazaniu;
- doustna antykoncepcja – pomimo, że tabletki antykoncepcyjne wg niektórych wytycznych są zalecane jako pierwsza linia leczenia w PCOS, w niniejszym raporcie nie uznano tej technologii za adekwatny komparator dla leczenia metforminą, z uwagi na odmienne cele terapeutyczne dla obu technologii, wynikające z różnych mechanizmów działania oraz odmiennej docelowej grupy objawów leczonych przez poszczególne z opisywanych leków (co potwierdza także fakt częstego stosowania tych interwencji w skojarzeniu); ponadto, tabletki antykoncepcyjne są wykluczone w grupie kobiet planujących zajście w ciążę (a warto zaznaczyć, że objawy PCOS pojawiają się u kobiet młodych, w wieku prokreacyjnym), tymczasem metformina jest lekiem uniwersalnym, który można stosować w całej populacji kobiet z PCOS.

Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego, opinie ekspertów klinicznych oraz uwzględniając informacje zamieszczone we wspomnianym opracowaniu AOTMiT [19], zdaniem Autorów niniejszego raportu HTA właściwym komparatorem dla metforminy w populacji pacjentek z PCOS jest brak aktywnego leczenia/placebo.

4.2. Niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. *unmet need*)

Dla chorych z zespołem policystycznych jajników produkt leczniczy Formetic® stanowi jedyną zarejestrowaną opcję terapeutyczną. Obecnie w Polsce nie istnieją żadne technologie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu: zespół policystycznych jajników (PCOS). Ponadto, jedynym lekiem posiadającym zarejestrowane w Polsce wskazanie w leczeniu PCOS jest metformina pod postacią Produktu Leczniczego Formetic®.

Podstawową potrzebą populacji pacjentek z PCOS jest zapewnienie satysfakcjonującej i łatwo dostępnej terapii, wspomagającej łagodzenie objawów i umożliwiającej prowadzenie normalnego życia. Objęcie opieką medyczną i podjęcie leczenia są jedyną możliwością pomocy osobom dotkniętym tym schorzeniem w przywróceniu lepszej jakości życia.

Zespół policystycznych jajników przyczynia się do znacznego obniżenia jakości życia wśród chorych. Objawy takie jak otyłość, hirsutyzm i zaburzenia ze strony układu rozrodczego stanowią główne przyczyny obniżonej jakości życia. Otyłość i trudności z redukcją wagi oraz nadmierne owłosienie spowodowane hiperandrogenizmem są powodem wstydu, obniżonej samooceny oraz niezadowolenia z własnego wyglądu. Ponadto zaburzenia owulacji, a w szczególności niepłodność przekładają się na niezaspokojoną potrzebę posiadania potomstwa oraz są przyczyną smartwień o możliwość przyszłego zajścia w ciążę i obniżonej samooceny [16].

Oprócz obniżonej jakości życia zespół policystycznych jajników niesie ze sobą ryzyko niebezpiecznych dla zdrowia powikłań. Insulinooporność oraz związana z nią hiperinsulinemia to stany bardzo często spotykane u pacjentek z PCOS, które stwarzają ryzyko rozwoju poważnych zaburzeń metabolicznych takich jak nieprawidłowa tolerancja glukozy, cukrzyca typu 2 czy zespół metaboliczny. Ponadto zmiany w regulacji metabolizmu mogą skutkować rozwojem chorób sercowo-naczyniowych [15]. Co więcej, będąca skutkiem zaburzeń miesiączkowania, nadmierna ekspozycja błony śluzowej macicy na estrogeny może przyczyniać się do rozwoju nowotworu [10].

Uwzględnione w niniejszej analizie wytyczne praktyki klinicznej oprócz zmiany stylu życia, wskazują na stosowanie w leczeniu PCOS kilku grup leków, z których największe znaczenie mają doustne środki

antykonieczne, cytrynian kłomifenu oraz metformina. Żadne z zalecanych leków nie są refundowane w omawianym wskazaniu. Ponadto różnią się one celem terapeutycznym. Antykoncepcja hormonalna stosowana jest w leczeniu objawów hiperandrogenizmu oraz w regulacji cyklu miesięczkowego, nie przynosząc jednak korzyści w zaburzeniach metabolicznych oraz jej zastosowanie ograniczone jest do pacjentek, które nie chcą zajść w ciążę. Z kolei kłomifen stosowany jest do indukcji owulacji, nie przynosząc innych korzyści. Zmiana stylu życia polegająca na stosowaniu się do odpowiedniej diety i ćwiczeniach ruchowych, których celem jest redukcja wagi wydaje się mieć najbardziej kompleksowe działanie terapeutyczne przyczyniając się do poprawy wrażliwości na insulinę, zmniejszenia ryzyka powikłań metabolicznych, jak i regulacji cyklu miesięczkowego [10,43,44,45].

Ze względu na trudności i częste niepowodzenia we wprowadzaniu zmian stylu życia, metformina może stanowić skuteczną farmakologiczną alternatywę dla diety i ćwiczeń. Metformina podnosząc wrażliwość na insulinę przyczynia się do redukcji insulinooporności, wpływa korzystnie na regulację cyklu miesięczkowego, zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy oraz może prowadzić do obniżenia masy ciała u otyłych pacjentek. Ponadto lek ten wykazuje się uniwersalnością w każdej populacji pacjentek z PCOS, może być stosowana niezależnie od planów prokreacyjnych pacjentek. Metformina może być stosowana w monoterapii, w połączeniu ze zmianą stylu życia, jako adiuwant w leczeniu niepłodności za pomocą cytrynianu kłomifenu oraz w połączeniu z terapią doustnymi środkami antykoncepcyjnymi u pacjentek z insulinoopornością [10,43,44]. Opinie krajowych i wojewódzkich konsultantów z dziedziny endokrynologii, diabetologii i ginekologii wskazują na zasadność refundacji metforminy we wnioskowanym wskazaniu, podkreślając rolę metforminy w ograniczaniu zjawiska insulinooporności, które wydaje się mieć szczególne znaczenie w patogenezie PCOS [19].

W związku z powyższym, pozytywna decyzja dotycząca podjęcia refundacji metforminy we wnioskowanym wskazaniu wydaje się być uzasadniona merytorycznie.

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], zgodnie, z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi Endocrine Society [51] główne punkty końcowe leczenia PCOS stanowią m. in.: zmiany masy ciała, nasilenie hirsutyizmu, płodność, brak miesiączki i parametry metaboliczne takie jak: poziom glukozy we krwi czy stosunek poziomu insuliny do glukozy. Ponadto w rozpoznaniu PCOS bierze się pod uwagę poziom wolnych androgenów oraz obecność policystycznych jajników w obrazie USG [9].

W związku z tym, do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej porównującej metforminę (produkt leczniczy Formetic®) z brakiem aktywnego leczenia/placebo wybrano następujące punkty końcowe oceniające:

- skuteczność kliniczną:
 - zmiany wagi i BMI,
 - nasilenie hirsutyizmu wg. skali Ferrimana i Gallweya (hirsutyzm ocenia się 9 miejscach ciała, stopień owłosienia ocenia się przyznając od 0-4 pkt. w każdej lokalizacji, podstawę rozpoznania hirsutyizmu stanowi uzyskanie przez pacjentkę co najmniej 8 pkt.) [56],
 - wskaźniki płodności i ciąży,
 - zaburzenia miesiączkowania (brak miesiączki, występowanie regularnych bądź rzadkich miesiączek),
 - zmiany w obrazie USG jajników (zmiany rozmiaru jajników),
 - nasilenie trądziku,
 - ryzyko zachorowania na cukrzycę,
 - zmiany stężenia glukozy we krwi (glukoza na czczo, glikemia poposiłkowa, test obciążenia glukozą, glikemia przygodna, pole powierzchni pod krzywą),
 - zmiany wskaźników insulinooporności: stosunek glukozy do insuliny (współczynnik IGR –ang. *Insulin-Glucose Ratio*), HOMA-IR (ang. *homeostatic model assessment*), QUICKI (ang. *quantitative insulin sensitivity check index*),
 - zmiany parametrów związanych z poziomem androgenów we krwi (stanowiących jedno z kryteriów diagnostycznych PCOS) tj. stężenia wolnego i całkowitego testosteronu we krwi, współczynnika wolnych androgenów (FAI, ang. *free androgen index*) oraz białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*) [9,51];
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych, klinicznie istotnych, związanych z leczeniem lub powodujących przerwanie leczenia),
 - zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych,
 - rezygnacji z leczenia.

6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Formetic® (metformina);
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Formetic®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Populacja pacjentek z zespołem policystycznych jajników (PCOS)
Interwencja	Produkt leczniczy Formetic® (<i>Metformini hydrochloridum</i>) występujący w postaci tabletek powlekanych, stosowany doustnie.
Komparator	Brak aktywnego leczenia/placebo.
Wyniki zdrowotne	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiany wagi i BMI, ▪ nasilenie hirsutyzmu wg. skali Ferrimana i Gallweya (hirsutyzm ocenia się w 9 miejscach ciała, stopień owłosienia ocenia się przyznając od 0-4 pkt. w każdej lokalizacji, podstawę rozpoznania hirsutyzmu stanowi uzyskanie przez pacjentkę co najmniej 8 pkt.), ▪ wskaźniki płodności i ciąży, ▪ zaburzenia miesiączkowania (brak miesiączki, występowanie regularnych bądź rzadkich miesiączek), ▪ zmiany w obrazie USG jajników (zmiany rozmiaru), ▪ nasilenie trądziku, ▪ ryzyko zachorowania na cukrzycę, ▪ zmiany stężenia glukozy we krwi (glukoza na czczo, glikemia poposiłkowa, test obciążenia glukozą, glikemia przygodna, pole powierzchni pod krzywą), ▪ zmiany wskaźników insulinooporności: stosunek glukozy do insuliny, HOMA-IR (ang. <i>homeostatic model assessment</i>), QUICKI (ang. <i>quantitative insulin sensitivity check index</i>), ▪ zmiany parametrów związanych z poziomem androgenów we krwi (stanowiących jedno z kryteriów diagnostycznych PCOS) tj. stężenia wolnego i całkowitego testosteronu we krwi, współczynnika wolnych androgenów (FAI, ang. <i>free androgen index</i>) oraz białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, ang. <i>sex hormone binding globulin</i>) [9,51]; <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych, klinicznie istotnych, związanych z leczeniem lub powodujących przerwanie leczenia); ▪ ryzyko zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych; ▪ ryzyko rezygnacji z leczenia.
Typ badań	Badania z randomizacją Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją)
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych. Badania opublikowane i niepublikowane (pod warunkiem dostępności opisu badania i wyników)*

* W analizie wykonalności raportu HTA uwzględniono również badania w toku (możliwość publikacji wyników wstępnych lub końcowych w 2017 r.)

8. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.87).
5. Obwieszczenie z dnia 31 marca 2017 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2017 r. poz. 45).
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Formetic® 500 mg oraz 1000 mg (Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę).
7. ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta. Tom I, wydanie 2008.
8. Interna Szczeklika 2015. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015 s. 1364-1366.
9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81(1):19-25.
10. Conway G, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171(4):1-29
11. Elsenbruch S, et al. Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12):5801-5807
12. Dumesic DA, et al. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2015; 36(5):487-525.
13. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 24; 352(12):1223-1236.
14. Kruszyńska A, Słowińska-Szrednicka J. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu zespołu policystycznych jajników. *Post Nauk Med.* 2008; 3:148-153. <http://www.czytelniamedyczna.pl/2960,postepy-w-rozpoznawaniu-i-leczeniu-zespołu-policystycznych-jajników.html> (sierpień 2017)
15. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fert Steril.* 2012; 97: 28–38.
16. Jones G, Hall J, Balen A, Ledger W.; Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2008; 14 (1): 15-25.
17. Sirmans S, Pate K. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014; 6:1.
18. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl> (sierpień 2017)
19. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/039/RPT/BOR_434_2_2017_METFORMINUM_ZI_PCOS_off-label_170310.pdf (sierpień 2017)
20. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/033/ORP/U_7_73_150312_opinia_52_metforminum_of_label.pdf (sierpień 2017)
21. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/033/RPT/BOR_434_3_2015_metformina_chlorochina_v_enlafaksyna_off-label.pdf (str. 19: Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r) (sierpień 2017) (sierpień 2017)
22. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/039/OPZ/U_11_100_170320_opinia_75_metforminum_off_label.pdf (sierpień 2017)
23. PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*): <http://www.health.gov.au> (sierpień 2017)

24. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/> (sierpień 2017)
25. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/> (sierpień 2017)
26. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (sierpień 2017)
27. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group): <http://www.awmsg.org/> (sierpień 2017)
28. HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr> (sierpień 2017)
29. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/> (sierpień 2017)
30. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care): <http://www.sbu.se/en/> (sierpień 2017)
31. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> (sierpień 2017)
32. BIL (Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami): <http://www.bil.aptek.pl> (sierpień 2017)
33. PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency) <http://pharmac.govt.nz/> (sierpień 2017)
34. PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) <http://www.pbs.gov.au/> (sierpień 2017)
35. TLV (Dental and Pharmaceutical Benefits Board) <http://www.tlv.se> (sierpień 2017)
36. DMA (Danish Medicines Agency) <http://www.medicinpriser.dk/> (sierpień 2017)
37. CVZ (College voor zorgverzekeringen) <http://www.medicijnkosten.nl/> (sierpień 2017)
38. AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) <http://www.agenziafarmaco.it/en/> (sierpień 2017)
39. MSSSI (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) <http://www.msssi.gob.es/> (sierpień 2017)
40. MPD (Medical Product Database) http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en (sierpień 2017)
41. ODD (Open Drug Database) <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/> (sierpień 2017)
42. HC (Health Canada) www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php
43. Legro R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12):4565-92.
44. Goodman N, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Androgen Excess And Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide To The Best Practices In The Evaluation And Treatment Of Polycystic Ovary Syndrome--Part 1. *Endocr Pract.* 2015; 21(11):1291-1300
45. Goodman N, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Androgen Excess And Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide To The Best Practices In The Evaluation And Treatment Of Polycystic Ovary Syndrome - Part 2. *Endocr Pract.* 2015; 21(12):1415-1426.
46. ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009; 114:936–949.
47. Evidence-based guidelines for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Jean Hailes for Women's Health on behalf of the PCOS Australian Alliance; Melbourne, 2015.
48. RCOG. Guideline No. 33: Long-term consequences of polycystic ovary syndrome. Royal College of Obstetricians and Gynecologists, London 2003.
49. Strojek K, Wróbel M, Szymborska-Kajanek A, Rokicka D. 2013. Metformina – nowe wskazania refundacyjne. *Diabet. Klin.* 2013; 2(4):120–124.
50. Kuligowska-Jakubowska M, Dzrdzińska J, Rachoń D. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u kobiet z zespołem wielotorbielowatych jajników (PCOS). *Diabetologia Kliniczna.* 2012; 1(5):185-195.
51. National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline summary: Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. National Guideline Clearinghouse (NGC). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2013. <https://www.guideline.gov/summaries/summary/47899> (sierpień 2017).
52. Konsultacje dotyczące stosowania Metforminy (500 mg oraz 1000 mg) w leczeniu zespołu policystycznych jajników – ankieta odpowiedzi eksperta klinicznego (praca niepublikowana).
53. https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3634b1a_tab6c.htm (sierpień 2017)
54. <http://www.mp.pl/artykuly/38504,wytuczne-androgen-excess-society-dotyczace-nietolerancii-glukozy-u-kobiet-z-zespolem-policystycznych-jajnikow-co-przekazuja-i-jak-powinnismy-postepowac>

55. Milewicz T. Stosowanie metforminy u chorych na PCOS (komentarz): <http://www.mp.pl/ginekologia/endokrynologia/140612,stosowanie-metforminy-u-kobiet-chorych-na-zespole-policystycznych-jajnikow-argumenty-przeciw> (sierpień 2017)
56. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L., Lobo R. A, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swiglo BA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(4):1105-1120.

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu zespołu policystycznych jajników	10
Tabela 2. Podstawowe informacje w zakresie interwencji ocenianej [6]	13
Tabela 3. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).....	26