

Produkt leczniczy Formetic®
tabletki powlekane
500 oraz 1000 mg
(Metformini hydrochloridum)
w leczeniu zespołu policystycznych
jajników – analiza wpływu na
system ochrony zdrowia

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel./Fax: +48 12 26 36 038

www.inar.pl

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	7
1.1. CEL ANALIZY.....	7
1.2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO FORMETIC®	7
1.3. UZASADNIENIE GRUPY LIMITOWEJ	7
1.4. METODYKA I ZAŁOŻENIA	8
1.4.1. Perspektywa	9
1.4.2. Horyzont czasowy.....	9
1.4.3. Źródła danych.....	9
1.4.4. Populacja	9
1.4.5. Porównywane scenariusze	9
1.4.6. Forma przedstawienia wyników	10
1.4.7. Dyskontowanie	10
1.4.8. Współczynnik <i>compliance</i>	10
1.5. OSZACOWANIE POPULACJI	11
1.5.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	11
1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku	13
1.5.3. Populacja, w której produkt Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku jest obecnie stosowany	14
1.5.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie	15
1.6. UDZIAŁY W RYNKU	16
1.6.1. „Scenariusz istniejący”	16
1.6.2. „Scenariusz nowy”	16
1.7. KOSZTY	17
1.7.1. Koszt produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku	17
1.7.2. Koszty pozostałych produktów leczniczych zawierających metforminę	20
1.8. ZUŻYCIE ZASOBÓW	20
1.9. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	21
1.9.1. Analiza podstawowa	21
1.9.2. Analiza wrażliwości	22
1.9.2.1. Założenia analizy wrażliwości	22
1.9.2.2. Wyniki analizy wrażliwości	22
1.10. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH.....	26
1.11. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE	28
1.12. ZAŁĄCZNIKI	29
1.12.1. Koszty produktów leczniczych z grupy limitowej 15.0.....	29
1.1.1. Udziały na podstawie DGL	36
2. PIŚMIENNICTWO	40
3. SPIS TABEL	41

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o.	
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	SIERPIEŃ 2017	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Metodyka analizy• Wyszukiwanie i analiza danych• Zbieranie danych kosztowych• Budowa kalkulatora• Wykonanie obliczeń• Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Koordynator prac• Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Koordynator prac• Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

LISTA EKSPERTÓW KLINICZNYCH UDZIELAJĄCYCH KONSULTACJI W RAMACH ANALIZY

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
---------------	---------------

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych – AOTM)
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
PCOS	Zespół policystycznych jajników (ang. <i>Polycystic ovary syndrome</i>)
CRP	Białko C-reaktywne
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DD	Dzienna dawka
DDD	Definiowana dobowo dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
GUS	Główny Urząd Statystyczny
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>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (ang. <i>International Diabetes Federation</i>)
IFG	Nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. <i>impaired fasting glucose</i>)
IGT	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. <i>impaired glucose tolerance</i>)
mln	Milion
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLN	Polski Nowy Złoty (jednostka monetarna)
tabl.	tabletki
MZ	Minister Zdrowia
r.	Rok
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku (**Metformini hydrochloridum**) w leczeniu zespołu policystycznych jajników (PCOS, ang. Polycystic ovary syndrome).

Metodyka i założenia

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku w leczeniu zespołu policystycznych jajników, w horyzoncie dwóch lat (lata 2018 – 2019), przyjmując za pierwszy rok horyzontu rok 2018, w którym prognozowane jest wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Formetic®. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych oraz analizy wrażliwości.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Szacowane zmiany wydatków wynikających z refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli.

Tabela 1. Zmiany wydatków wynikające z refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku we wskazaniu PCOS.

Perspektywa	Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok refundacji (2018)	II rok refundacji (2019)
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	■	■
Perspektywa wspólna (płatnika publicznego i pacjentów)	■	■
Perspektywa świadczeniobiorcy	■	■

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie pacjentek z PCOS zwiększą się o ■ w I i ■ w II roku horyzontu czasowego w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Z perspektywy wspólnej roczne oszczędności wynikające z refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku w leczeniu pacjentek z PCOS będą niższe o odpowiednio ■ i ■ w II roku horyzontu czasowego w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Wnioski końcowe

Metformina od lat znajduje zastosowanie w leczeniu pacjentek z PCOS. Lek ten, poprzez zmniejszenie insulinooporności u pacjentek z PCOS, wpływa korzystnie na płodność. Metformina reguluje cykle miesięczkowe, zmniejsza hirsutyzm, wpływa na redukcję masy ciała, poprawę parametrów gospodarki lipidowej oraz obniża stężenia CRP [16].

Zastosowanie metforminy jako leku o udowodnionej skuteczności klinicznej przy relatywnie niskich kosztach przemawia za finansowaniem tej technologii ze środków publicznych. Miesięczny koszt terapii metforminą pacjentki z PCOS z perspektywy NFZ wynosi zaledwie 8 PLN. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku poprawi kondycję finansową gospodarstw domowych chorych na PCOS pacjentów. Ponadto, należy podkreślić, że pomimo niewielkiego wzrostu kosztów z perspektywy NFZ, wykazano oszczędności z perspektywy wspólnej.

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku (Metformini hydrochloridum) w leczeniu zespołu policystycznych jajników (PCOS, ang. Polycystic ovary syndrome).

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

1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Formetic®

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku (Metformini hydrochloridum).

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Formetic®

Składowa wnioskowanych warunków	Opis składowej
Nazwa i postać produktu leczniczego	Formetic 500 mg, tabletki powlekane Formetic 1000 mg, tabletki powlekane
Kod ATC [4]	A10BA02
Substancja czynna	Formetic 500 mg: każda tabletki powlekana zawiera 500 mg metforminy chlorowodorku (Metformini hydrochloridum), co odpowiada 390 mg metforminy. Formetic 1000 mg: każda tabletki powlekana zawiera 1000 mg metforminy chlorowodorku (Metformini hydrochloridum), co odpowiada 780 mg metforminy.
Zawartość opakowania jednostkowego	30 lub 60 lub 90 tabletek
Wnioskowane wskazanie	Zespół policystycznych jajników (PCOS, ang. Polycystic ovary syndrome).
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Deklarowany poziom odpłatności	30%
Cena zbytu netto	
Założenia dotyczące grup limitowych	Zakwalifikowanie do grupy limitowej: 15.0, <i>Doustne leki przeciw cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciw cukrzycowym - metformina</i>
Instrument dzielenia ryzyka	Nie jest wnioskowany

1.3. Uzasadnienie grupy limitowej

Zgodnie z zapisami art. 15 Ustawy o refundacji [2] do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony

mechanizm działania przy tych samych wskazaniach refundacyjnych oraz podobnej skuteczności. Dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [15], substancje lecznicze zawierające metforminę (w tym Formetic® 1000 mg oraz 500 mg, opakowania po 30, 60 oraz 90 tabletek) są refundowane w ramach grupy limitowej: 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina z poziomem odpłatności: ryczałt (plus dopłata pacjenta do wysokości limitu) we wskazaniu: *cukrzyca*.

Ponadto wybrane opakowania (opakowanie Metformax 500, tabl., 500 mg, 30 oraz 60 szt.) są refundowane z poziomem odpłatności 30% we wskazaniu *nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi*.

Dodatkowo leki z tej grupy są refundowane także we wskazaniu pozarejestracyjnym: *zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy*. Limit w ww. grupie limitowej wyznacza produkt leczniczy Siofor 850, tabl. powl., 850 mg, 120 tabl.

W ramach obecnie obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [15], brak jest produktów leczniczych zawierających metforminę, które byłyby refundowane w leczeniu zespołu policystycznych jajników. Należy jednak podkreślić, że produkty lecznicze zawierające metforminę były objęte refundacją we wskazaniu pozarejestracyjnym: zespół policystycznych jajników nieprzerwalnie od maja 2013 roku do kwietnia 2017 roku włącznie (w tym produkty lecznicze Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku opakowania 30, 60 oraz 90 tabl.).

Aktualny stan finansowania rozważanych w analizie produktów leczniczych zawierających metforminę zamieszczono w Załączniku 1.12.1.

Niniejszym wnioskowane jest włączenie leku Formetic® 1000 mg oraz 500 mg, opakowania po 30, 60 oraz 90 tabletek we wskazaniu leczenie zespołu policystycznych jajników z odpłatnością pacjenta 30% do istniejącej grupy limitowej 15.0, *Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina*. Ponadto produkt leczniczy Formetic® 1000 mg oraz 500 mg, opakowania po 30, 60 oraz 90 tabletek będzie niezmiennie dostępny z poziomem odpłatności: ryczałt we wskazaniu: *cukrzyca* oraz wskazaniu pozarejestracyjnym *leczeniu zespołów insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy*.

1.4. Metodyka i założenia

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, 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 [3] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku [1] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTMiT).

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku w leczeniu zespołu policystycznych jajników, w horyzoncie dwóch lat (lata 2018 – 2019), przyjmując za pierwszy rok horyzontu rok 2018, w którym prognozowane jest wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Formetic®. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych oraz analizy wrażliwości.

1.4.1. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów.

Ze względu na współpłacenie pacjenta wykupującego lek na podstawie otrzymanej recepty przedstawiono również wydatki z perspektywy świadczeniobiorcy.

1.4.2. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2018 - 2019).

1.4.3. Źródła danych

W analizie wykorzystano:

- dane GUS: Prognoza ludności na lata 2014-2050 [6],
- opublikowane polskie oraz europejskie badania epidemiologiczne [5, 7, 8, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 24]
- komunikaty DGL zawierające informacje o liczbie zrefundowanych opakowań oraz kwocie refundacji leków [11,12],
- dane Wnioskodawcy (producenta) leku dotyczące ceny zbytu produktów leczniczych Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku (Metformini hydrochloridum) opakowania 30, 60 oraz 90 tabletek,
- Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [15],
- Opinie eksperta klinicznego [13].

1.4.4. Populacja

Populację docelową w analizie stanowią pacjentki z zespołem policystycznych jajników. Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 1.5.

1.4.5. Porównywane scenariusze

W wariacie podstawowym analizy wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- „scenariusza istniejącego”, zakładającego brak refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku w leczeniu pacjentek z zespołem policystycznych jajników
- „scenariusza nowego”, w którym produkt Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku uzyskuje refundację we wskazaniu: leczeniu pacjentek z zespołem policystycznych jajników.

W analizie oszacowano bezwzględną zmianę kosztów płatnika wynikającą z wprowadzenia preparatu Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku na listę leków refundowanych we wskazaniu PCOS. Ze względu na współpłacenie pacjenta przedstawiono również wydatki z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów oraz z perspektywy świadczeniobiorcy. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości.

W wariantcie podstawowym analizy założono, że w pierwszym roku refundacji preparatu Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku (rok 2018) wnioskowany lek, jako pierwszy i jedyny finansowany ze środków publicznych w zarejestrowanym wskazaniu (PCOS), przejmie udziały pozostałych produktów zawierających substancję czynną metformina stosowanych off-label we wnioskowanym wskazaniu.

1.4.6. Forma przedstawienia wyników

W analizie oszacowano wpływ na roczne wydatki płatnika publicznego i pacjenta, wynikający z wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku w leczeniu pacjentek z PCOS® na Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono również zużycie zasobów w postaci liczby zużytych dobowych dawek leków zawierających metforminę.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia), perspektywy pacjenta oraz z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości. Założenia przyjęte dla analizy wrażliwości zaprezentowano w rozdziale 1.9.2.

1.4.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [1].

1.4.8. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100% (tj. pełne przestrzeganie zalecanego dawkowania).

1.5. Oszacowanie populacji

1.5.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [4], Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku (Metformini hydrochloridum) jest zarejestrowany do stosowania we wskazaniach:

1. Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii,
2. 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,
3. Zespół policystycznych jajników (ang. Polycystic Ovary Syndrome - PCOS).

Cukrzyca typu 2 oraz stan przedcukrzycowy – oszacowanie populacji

Cukrzyca jest schorzeniem z grupy chorób metabolicznych charakteryzującym się wzrostem poziomu glikemii wynikającym z defektu wydzielania bądź działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem funkcjonowania oraz niewydolnością wielu narządów: oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych, a także układu nerwowego [9].

Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (International Diabetes Federation - IDF) corocznie przedstawia raport dotyczący częstości występowania cukrzycy oraz stanu przedcukrzycowego w poszczególnych krajach świata. W 2015 roku IDF opublikowało siódmą edycję Atlasu cukrzycowego [8]. Jest on przekrojową i wieloaspektową publikacją, która zawiera informacje na temat epidemiologii i kosztów cukrzycy. W najnowszym raporcie [8] podano, że w Europie w 2015 roku na cukrzycę chorowało 9,1% dorosłej populacji (w wieku 20-79 lat), czyli 59,8 mln osób, w tym 23,5 mln z niezdiagnozowaną cukrzycą. Odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 spośród wszystkich typów cukrzycy wynosi ok. 91%. W Polsce, według raportu IDF, na cukrzycę chorowało ok. 2,23 mln osób co stanowi 7,6% dorosłej populacji (w wieku 20-79 lat). Ponadto szacuje się, że u jednej na 15 dorosłych osób występuje nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi (impaired glucose tolerance, IGT).

Zanim dojdzie do rozwoju cukrzycy typu 2 przez pewien czas (często przez lata) mamy do czynienia z nieznacznym podwyższeniem wartości glikemii wynikającym z narastania insulinooporności i towarzyszącej jej kompensacyjnej hiperinsulinemii. Stan przedcukrzycowy to: nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG, impaired fasting glucose) — stężenie glukozy: 100–125 mg/dl lub nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT, impaired glucose tolerance) stwierdzona na podstawie wyniku testu doustnego obciążenia glukozą (stężenie glukozy w 2. godzinie: 140 - 199 mg/dl wg WHO), lub oba te zjawiska jednocześnie. Zarówno IFG, jak i IGT nie są stanami łagodnymi, stanowią pośredni etap pomiędzy początkiem zaburzeń gospodarki węglowodanowej a rozpoznaniem cukrzycy. U chorych z tymi zaburzeniami istnieje wysokie ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 i powikłań sercowo-naczyniowych. Według ostatnich danych stan przedcukrzycowy dotyczy 344 mln osób na świecie, a liczba ta stale rośnie. Według danych zgromadzonych w badaniu NATPOL 2011 częstość występowania nieprawidłowej glikemii na czczo w Polsce wynosi 15,6% i jest ponad dwukrotnie wyższa niż częstość cukrzycy (6,7%). Zgodnie z raportem International Diabetes Federation częstość IGT wśród Polaków wynosi 7,5%. [8, 10,17].

W celu oszacowania liczebności pacjentów, u których występuje nieprawidłowa glikemia na czczo i (lub) nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. IGT - Impaired Glucose Tolerance) wykorzystano publikację Shaw 1999 [18].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły oszacowań populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz stanem przedcukrzycowym. Szacowanie wielkości populacji docelowej opierało się na danych GUS dotyczących prognozy wielkości populacji dla Polski na lata 2014 – 2050 [6].

Tabela 3. Oszacowanie populacji: pacjenci z cukrzycą typu 2 oraz stanem przedcukrzycowym

Parametr	Wartość	Źródło, komentarz
Oszacowanie populacji pacjentów z cukrzycą typu 2		
Liczebność populacji polskiej z cukrzycą	2 230 000	IDF atlas cukrzycowy [8]
Odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2	91%	
Liczebność populacji polskiej z cukrzycą typu 2	2 029 300	-
Oszacowanie populacji pacjentów: stan przedcukrzycowy		
Liczebność populacji polskiej	38 315 463	GUS: Prognoza ludności na lata 2014-2050 [6]
Odsetek osób z nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. IFG)	15,60%	Strojek [10]
Liczba pacjentów z nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. IFG)	5 977 212	-
Odsetek osób z nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. IGT)	7,5%	IDF atlas cukrzycowy [8]
Liczba pacjentów z nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. IGT)	2 873 660	-
łącznie (IFG+IGT)	8 850 872	
Odsetek pacjentów z IFG oraz IGT	15,63%	Shaw 1999 [20]
Liczba pacjentów z IFG oraz IGT	1 383 315	(1 383 315 = 15,63% * 8 850 872)
Liczba pacjentów z nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. IFG) i (lub) nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. IGT)	7 467 557	-

W celu wyznaczenia populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana posłużono się danymi na temat wpływu leczenia niefarmakologicznego (ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych) na parametry metabolizmu. Informacji na ten temat dostarczyły wyniki badania Strus 2008 [19]. Na podstawie przeprowadzonego badania OGTT w grupie 130 osób z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy, zaburzenia metabolizmu węglowodanów w postaci IGT/cukrzycy typu 2 stwierdzono u odpowiednio 21/41 pacjentów, których objęto 3 miesięcznym leczeniem niefarmakologicznym w postaci diety i wysiłku fizycznego poprzedzonym rozmową edukacyjną dotyczącą zmiany stylu życia. Zaburzenia metabolizmu węglowodanów pomimo zastosowanego leczenia, utrzymały się u 5 spośród 14 pacjentów z IGT (35,71%), którzy zgłosili się na badanie kontrolne (konwersja w cukrzycę typu 2 – 1 osoba, stan IGT – 4 osoby). Prawidłowego stężenia glukozy we krwi nie uzyskano również u 84,62% chorych na cukrzycę typu 2.

Tabela 4. Oszacowanie populacji pacjentów: cukrzyca typu 2 oraz stan przedcukrzycowy, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii

Wskazanie	Wartość	łącznie
Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii,	1,72 mln (= 2,03 mln x 84,62%)	
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,	2,66 mln (=7,47 x 35,71%)	4,38 mln

Zespół 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 [5]. PCOS jest najczęstszym zaburzeniem endokrynologicznym u kobiet. Zazwyczaj PCOS jest rozpoznawany w początkowej fazie okresu rozrodczego. Kliniczne objawy PCOS mogą obejmować zaburzenia miesiączkowania, objawy nadmiaru androgenów (głównie hirsutyzm i trądzik) oraz otyłość [20].

Zespół PCOS ma podłoże heterogenne. W powstaniu tego zespołu nie bez znaczenia są zarówno czynniki genetyczne, hormonalne, jak i środowiskowe. Złożoność objawów oraz różnice osobnicze w obrazie klinicznym wskazują na zaangażowanie wielu szlaków metabolicznych, wynikających nie tylko z udziału warunkujących je genów, lecz również ze skomplikowanych przemian produktów tych genów. Potencjalne mechanizmy, których udział może warunkować powstanie PCOS obejmują m.in.: nieprawidłową steroidogenezę jajnikową, nieprawidłową stymulację jajników, wewnętrzne defekty tkanki jajnikowej, hiperandrogenizm nadnerczowy i jajnikowy, oporność na insulinę oraz nieprawidłową sekrecję insuliny. Wśród środowiskowych czynników ryzyka zachorowania na PCOS na pierwszym miejscu należy wymienić otyłość. Wpływ otyłości na kliniczną ekspresję PCOS jest złożony i wielokierunkowy. Otyłość z jednej strony wywiera wpływ na gospodarkę węglowodanową, zwiększając insulinooporność i powodując hiperinsulinemię, z drugiej zaś doprowadza do obniżenia płodności przez zaburzenie równowagi hormonów steroidowych w ustroju i skutkuje nasileniem objawów hiperandrogenizacji [22].

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*) [2121]. Zestawienia danych epidemiologicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Dane epidemiologiczne: częstość występowania PCOS – zestawienie

Publikacja	Populacja	Obszar
Azziz 2016 [26]	5-8% kobiet w wieku rozrodczym (przy zastosowaniu kryteriów NIH 1990) 5,5-19,9% (przy użyciu kryteriów rotterdamskich 2003)	USA, Europa, Azja i Australia
Cirik 2014 [27]	7% kobiet	-
Ding 2016 [25]	2% kobiet	UK (retrospektywne badanie kohortowe, 2004-2014)
Jakiel 2006 [22]	4-12% kobiet	Polska
Radwan 2012 [24]	5% kobiet	Polska

1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku

Produkty lecznicze zawierające metforminę były objęte refundacją we wskazaniu pozarejestryjnym: *Zespół policystycznych jajników* nieprzerwalnie od maja 2013 roku do kwietnia 2017 roku włącznie (w tym produkty lecznicze Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku opakowania 30, 60 oraz 90 tabl.).

W związku z tym oszacowanie liczebności populacji pacjentek, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana oparto na danych z opracowania AOTMiT: „Metforminum w wybranych wskazaniach pozarejestryjnych” Nr: BOR.434.2.2017 z dnia 8 sierpnia 2017 roku. Analitycy przedstawili dane NFZ dotyczące wydatków płatnika publicznego poniesionych na leki zawierające substancję czynną metforminum m.in. we

wskazaniu Zespół policystycznych jajników (zgodnie z rozpoznaniem kod ICD-10 E28.2) wraz z liczbą stosujących je pacjentek [16]. Najbardziej aktualne dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 6. Koszty refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną metforminum w latach 2014-2016 [16].

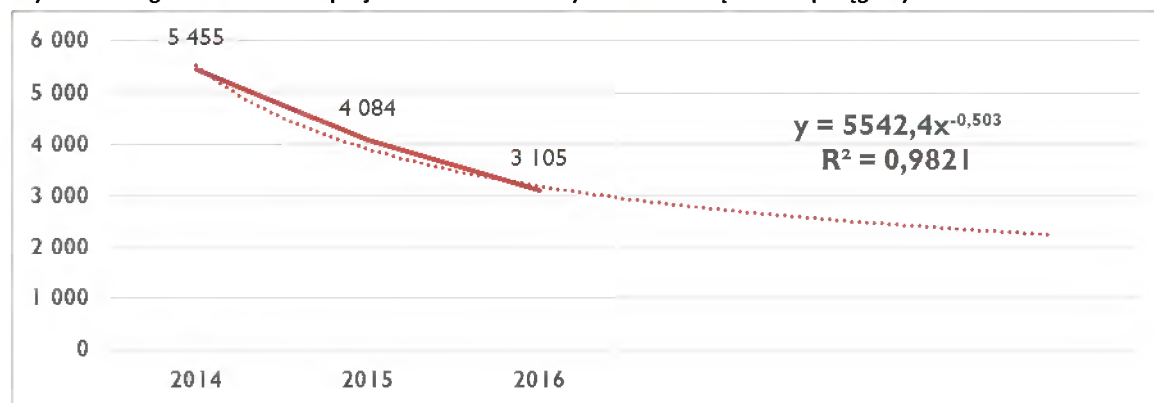
Rozpoznanie (kod ICD-10)	2014		2015		2016	
	liczba pacjentów	kwota refundacji	liczba pacjentów	kwota refundacji	liczba pacjentów	kwota refundacji
Zespoły insulinooporności (ICD-10 E16.1, E88.8, E88.9)	7 312	401 536	7 833	410 427	8 132	402 072
Zespół policystycznych jajników (ICD-10 E28.2)	5 455	159 114	4 084	107 331	3 105	72 306
Łącznie	12 767	560 650	11 917	517 758	11 237	474 378

Populację docelową pacjentów, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej oszacowano na podstawie prognozowania trendem potęgowym. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Oszacowanie populacji docelowej.

Rok	2017	2018	2019
Zespół policystycznych jajników (ICD-10 E28.2)	2 760	2 467	2 251

Wykres 1. Prognozowana liczba pacjentek z PCOS leczonych metforminą – trend potęgowy



1.5.3. Populacja, w której produkt Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku jest obecnie stosowany

Zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem MZ z dnia 28 sierpnia 2017 r. [15], produkt leczniczy Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku jest obecnie stosowany we wskazaniu cukrzyca (zakres wskazań objętych refundacją) oraz zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy (zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją). Jednak produkty lecznicze zawierające metforminę były objęte refundacją we wskazaniu pozarejestacyjnym: zespół policystycznych jajników nieprzerwalnie od maja 2013 roku do kwietnia 2017 roku (także produkty lecznicze Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku opakowania 30, 60 oraz 90 tabl.). W celu przedstawienia liczby pacjentów stosujących obecnie wnioskowaną technologię wykorzystano komunikaty DGL zawierające informacje o liczbie zrefundowanych opakowań oraz kwocie refundacji poszczególnych opakowań leków zawierających metforminę (dane za okres styczeń-grudzień 2016 rok). Zgodnie z danymi NFZ jedynie ok 0,35% sprzedaży wszystkich produktów zawierających metforminę w 2016 roku była refundowana w zespołach insulinooporności oraz PCOS (patrz poniższa tabela), praktycznie całość rynku zajmowała refundacja we wskazaniu *cukrzyca*.

Tabela 8. Dane na rok 2016

Parametr	Liczba pacjentów (rok 2016)	Kwota refundacji (rok 2016) [PLN]
Zespoły insulinooporności (ICD-10 E16.1, E88.8, E88.9)*	8 132	402 072
Zespół policystycznych jajników (ICD-10 E28.2)*	3 105	72 306
Łącznie (wszystkie wskazania rejestracyjne i pozarejestracyjne)**	-	137 423 274

*Na podstawie „Metforminum w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych” Nr: BOR.434.2.2017 z dnia 8 sierpnia 2017 roku [16]

**Komunikaty DGL: (styczeń-grudzień 2016 rok) [15]

Nie należy spodziewać się że wystąpią większe różnice rozważając wyłącznie produkt leczniczy Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku opakowania 30, 60 oraz 90 tabl.). W związku z tym przyjmując średnie dawkowanie metforminy na poziomie 2 000mg (zgodnie z WHO) [28] oraz przyjmując stosowane ciągłe leku (365 dni w roku) przedstawiono szacunkową liczbę pacjentów stosującą obecnie produkt Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku.

Tabela 9. Oszacowanie populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania (ilość tabletek w opakowaniu)	Liczba sprzedanych DDD ostatni rok (maj 2016-kwiecień 2017)	Liczba pacjentów
Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	982 845	2 693
Formetic, tabl. powl., 1000 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	11 409 280	31 258
Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	6 712 085	18 389
Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5 169 615	14 163
Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	926 625	2 539
Formetic, tabl. powl., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5 287 234	14 486
Łącznie			83 528

1.5.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. zgodnie tj zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [5], Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku (Metformini hydrochloridum) jest zarejestrowany do stosowania we wskazaniach: 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 Tolerance), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii oraz zespół policystycznych jajników (ang. Polycystic Ovary Syndrome - PCOS).
- docelowej, wskazanej we wniosku (tj. u pacjentek w leczeniu zespołu policystycznych jajników);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (tj. pacjentów, którzy obecnie stosują produkt leczniczy Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku).

Tabela 10. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Wariant	2016	Rok 2017 - stan aktualny	2018	2019
Populacja pacjentów, u których produkt leczniczy Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku może być zastosowany		5,29 mln	5,28 mln	5,27 mln

Wariant	2016	Rok 2017 - stan aktualny	2018	2019
Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku		2 760	2 467	2 251
Populacja, w której produkt leczniczy Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku jest obecnie stosowany	83 528*	-	-	-

*Liczba pacjentów oszacowana na podstawie danych sprzedażowych z okresu maj 2016-kwiecień 2017, DDD=2 000mg oraz założenia o stosowaniu leku 365 dni w roku

1.6. Udziały w rynku

1.6.1. „Scenariusz istniejący”

Udziały w rynku w „scenariuszu istniejącym” oszacowano na podstawie danych z komunikatów DGL przedstawiających ilość sprzedanych opakowań oraz kwotę refundacji wszystkich produktów zawierających metforminę w okresie ostatnich 12 miesięcy, w których metformina była finansowana przez NFZ we wskazaniu pozarejestacyjnym PCOS (maj 2016 – kwiecień 2017) [11].

W celu oszacowania wielkości udziałów produktów leczniczych Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku (opakowanie 30, 60, 90 tabl.) w leczeniu pacjentek z PCOS w rynku przyjęto, że:

- rozkład sprzedaży poszczególnych leków (przeliczany na liczbę sprzedanych DDD) w populacji uwzględnionej w niniejszej analizie (tj. pacjentek z PCOS) odzwierciedla sprzedaż poszczególnych leków w całym zakresie stosowania (w populacji ogólnej pacjentów, zawierającej także pacjentów z cukrzycą oraz zespołami insulinooporności)
- DDD metforminy wynosi 2 000mg, zgodnie z danymi WHO [28]
- w kolejnych latach horyzontu czasowego (lata 2018 – 2019) udziały w rynku pozostaną na takim samym poziomie jak w okresie maj 2016 – kwiecień 2017.

W poniższej tabeli przedstawiono udziały w rynku w scenariuszu istniejącym.

Tabela 11. Udziały w rynku – „scenariusz „istniejący” (na podstawie danych z okresu maj 2016 – kwiecień 2017 r.)

Nazwa produktu	I rok refundacji (rok 2018)	II rok refundacji (rok 2019)
Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 30 tabl.	0,26%	0,26%
Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 90 tabl.	2,99%	2,99%
Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 60 tabl.	1,76%	1,76%
Formetic, tabl. powl., 500 mg, 60 tabl.	1,35%	1,35%
Formetic, tabl. powl., 500 mg, 30 tabl.	0,24%	0,24%
Formetic, tabl. powl., 500 mg, 90 tabl.	1,39%	1,39%
Pozostałe produkty lecznicze zawierające metforminę	92,01%	92,01%
łącznie	100%	100%

1.6.2. „Scenariusz nowy”

W „scenariuszu nowym” przyjęto założenie, że w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku (opakowanie 30, 60,

90 tabl.) wszyscy pacjenci, z populacji docelowej którzy obecnie stosują nierefundowane produkty lecznicze zawierające metforminę, zaczną stosować refundowane w PCOS produkty Formetic®. Rozkład pomiędzy poszczególnymi opakowaniami pozostanie bez zmian. Tendencja ta utrzyma się w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy.

Poniższa tabela przedstawia rozkład udziałów w rynku w „scenariuszu nowym” w I i II roku po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku (opakowanie 30, 60, 90 tabl.).

Tabela 12. Udziały w rynku „scenariusz nowy”

Nazwa produktu	I rok refundacji (rok 2018)	II rok refundacji (rok 2019)
Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 30 tabl.	3,22%	3,22%
Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 90 tabl.	37,42%	37,42%
Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 60 tabl.	22,02%	22,02%
Formetic, tabl. powl., 500 mg, 60 tabl.	16,96%	16,96%
Formetic, tabl. powl., 500 mg, 30 tabl.	3,04%	3,04%
Formetic, tabl. powl., 500 mg, 90 tabl.	17,34%	17,34%
Pozostałe produkty lecznicze zawierające metforminę	0%	0%
łącznie	100%	100%

1.7. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ), a także, ze względu na współpłacenie ubezpieczonego, rozważono perspektywę pacjenta oraz wspólną (NFZ + pacjenci).

W modelu uwzględniono wyłącznie koszty produktów leczniczych zawierających metforminę - w tym technologii wnioskowanej – produkt leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku (opakowania 30, 60, 90 tabl.).

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w analizie. Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel* dołączonym do niniejszej analizy.

W analizie przyjęto, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Formetic® [4] średnie dzienne dawkowanie (DD) metforminy we wskazaniu PCOS wynoszące 1500 mg [4]. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, przyjęto, że średni czas stosowania metforminy we wskazaniu PCOS wynosi [13].

1.7.1. Koszt produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku

Zgodnie z założeniami „scenariusza nowego” podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku (opakowanie 30, 60, 90 tabl.) we wskazaniu leczenia zespołu policystycznych jajników, wnioskuje o włączenie tych opakowań leku Formetic® z odpłatnością pacjenta 30% do istniejącej grupy limitowej 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina we wskazaniu leczenia zespołu policystycznych jajników. Limit w ww. grupie limitowej wyznacza produkt leczniczy Siofor 850, tabl. powl., 850 mg, 120 tabl. i zgodnie z założeniami analizy produkt wyznaczający podstawę limitu nie ulegnie zmianie.

Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktów leczniczych Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodoru opakowanie 30, 60, 90 tabl. (wraz z kwotą refundacji NFZ oraz dopłatą świadczeniobiorcy) została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 13. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowania produktu leczniczego Formetic® 1000 mg oraz 500 mg, opakowania po 30, 60 oraz 90 tabletek.

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Formetic, tabl. powł., 1000 mg, 30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
Formetic, tabl. powł., 1000 mg, 90 tabl	■	■	■	■	■	■	■
Formetic, tabl. powł., 1000 mg, 60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
Formetic, tabl. powł., 500 mg, 60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
Formetic, tabl. powł., 500 mg, 30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
Formetic, tabl. powł., 500 mg, 90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Formetic® [4] przyjęto średnie dzienne dawkowanie (DD) metforminy na poziomie 1500 mg. W poniższej tabeli przedstawiono koszty DD poszczególnych produktów leczniczych Formetic® z perspektyw rozważanych w niniejszej analizie.

Tabela 14. Koszt dziennej dawki produktów Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodoru (opakowanie 30, 60, 90 tabl.) we wskazaniu leczenie zespołu policystycznych jajników z perspektywy NFZ, pacjenta oraz wspólnej.

Nazwa, postać i dawka leku	Koszt pacjent/ DD [PLN]	Koszt NFZ/DD [PLN]	Koszt perspektywa wspólna /DD [PLN]
Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 30 tabl.	■	■	■
Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 90 tabl.	■	■	■
Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 60 tabl.	■	■	■
Formetic, tabl. powl., 500 mg, 60 tabl.	■	■	■
Formetic, tabl. powl., 500 mg, 30 tabl.	■	■	■
Formetic, tabl. powl., 500 mg, 90 tabl.	■	■	■

1.7.2. Koszty pozostałych produktów leczniczych zawierających metforminę

W celu oszacowania średniego kosztu stosowania poszczególnych substancji wykorzystano dane z najnowszego Obwieszczenia MZ z dnia 28 sierpnia 2017 r. [15] oraz z komunikatów DGL. Produkty lecznicze zawierające metforminę dostępne są na rynku wyłącznie na receptę. Cenę po jakiej są nabywane te leki przedstawiono w Tabeli 25 (cena detaliczna). Obecnie żaden produkt leczniczy zawierający metforminę nie jest finansowany ze środków NFZ w leczeniu zespołu policystycznych jajników, dlatego całkowity koszt terapii jest pokrywany wyłącznie przez pacjenta.

W dalszych obliczeniach wykorzystano średni koszt za DD (DD=1500mg) metforminy - wyliczony jako koszt poszczególnych produktów ważony ich sprzedażą ustaloną na podstawie danych DGL - wynoszący 0,48 PLN. Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel* dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 15. Średni koszt pozostałych leków zawierających metforminę

Nazwa	Koszt pacjent/ DD [PLN]	Koszt NFZ/DD [PLN]	Koszt perspektywa wspólna /DD [PLN]
Średnia cena metforminy ważona sprzedażą z DGL	0,48	0,00	0,48

1.8. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby sprzedanych miligramów produktów leczniczych zawierających metforminę, którą oszacowano na podstawie udziałów w rynku zgodnie z danymi z komunikatów DGL dotyczącymi liczby sprzedanych opakowań poszczególnych produktów w okresie maj 2016 – kwiecień 2017 r. przedstawionej w rozdziale 1.6 oraz wielkości populacji docelowej (Tabela 7) w horyzoncie czasowym analizy (lata 2018 – 2019). Przyjęto także średni czas stosowania metforminy we wskazaniu PCOS zgodnie z opinią eksperta klinicznego na poziomie ■■■■■ [13].

Poniższa tabela przedstawia zużycie zasobów przedstawione w postaci prognozowanej liczby sprzedanych DD poszczególnych leków zawierających metforminę w „scenariuszu istniejącym” i „scenariuszu nowym”.

Tabela 16. Zużycie zasobów: liczba sprzedanych miligramów poszczególnych produktów leczniczych zawierających metforminę

Rodzaj terapii	„Scenariusz istniejący”		„Scenariusz nowy”	
	2018	2019	2018	2019
Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 30 tabl.	■	■	■	■
Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 90 tabl.	■	■	■	■
Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 60 tabl.	■	■	■	■
Formetic, tabl. powl., 500 mg, 60 tabl.	■	■	■	■
Formetic, tabl. powl., 500 mg, 30 tabl.	■	■	■	■
Formetic, tabl. powl., 500 mg, 90 tabl.	■	■	■	■
Pozostałe produkty lecznicze zawierające metforminę	■	■	■	■
łącznie	■	■	■	■

1.9. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

1.9.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono oszacowania całkowitych wydatków poniesionych na leczenie pacjentów z populacji docelowej oraz wydatków inkrementalnych w sytuacji wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku opakowanie 30, 60, 90 tabl. w leczeniu pacjentek z PCOS, w latach 2018 – 2019.

Tabela 17. Wpływ refundacji preparatu Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku opakowanie 30, 60, 90 tabl. na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej

Scenariusz	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa pacjenta [PLN]		Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent) [PLN]	
	Rok 2018	Rok 2019	Rok 2018	Rok 2019	Rok 2018	Rok 2019
Scenariusz istniejący	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy	■	■	■	■	■	■
Koszt inkrementalny	■	■	■	■	■	■

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku opakowanie 30, 60, 90 tabl. roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie pacjentek z PCOS ■■■■■■ odpowiednio w I i w II roku horyzontu czasowego w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu „scenariusza istniejącego”.

W poniższej tabeli przedstawiono wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku opakowanie 30, 60, 90 tabl. w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Tabela 18. Koszt refundacji preparatu Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku opakowanie 30, 60, 90 tabl. [PLN]

Scenariusz	Rok 2018 [PLN]	Rok 2019 [PLN]
„Scenariusz istniejący”	█	█
„Scenariusz nowy”	█	█
Koszt inkrementalny	█	█

1.9.2. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących zmianę wydatków inkrementalnych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia oraz zmianę oszczędności inkrementalnych z perspektywy wspólnej i perspektywy pacjenta.

Za scenariusz maksymalny przyjęto wariant analizy wrażliwości dający największe wydatki inkrementalne, analogicznie dla scenariusza minimalnego wariant dający najmniejsze wydatki.

1.9.2.1. Założenia analizy wrażliwości

Biorąc pod uwagę perspektywę płatnika publicznego w ramach analizy wrażliwości rozważano zmianę następujących parametrów, przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 19. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości

Numer	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
1.	Prognozowana liczba pacjentów z PCOS leczonych metforminą w horyzoncie czasowym analizy na podstawie trendu logarytmicznego		2 067 w roku 2018 1 680 w roku 2019
2.	Przyjęcie stałej liczby pacjentek z PCOS leczonych metforminą w horyzoncie czasowym analizy na podstawie najbardziej aktualnych danych NFZ (z roku 2016) [16]	2 467 w roku 2018 2 251 w roku 2019	3 105 w roku 2018 3 105 w roku 2019
3.	Minimalna cena za dobową dawkę metforminy na podstawie komunikatów DGL [11,12,15]		0,30 PLN
4.	Maksymalna cena za dobową dawkę metforminy na podstawie komunikatów DGL [11,12,15]	0,48 PLN	0,95 PLN
5.	Minimalny średni czas leczenia metforminą pacjentek z PCOS równy █ [13]	█	█
6.	Maksymalny średni czas leczenia metforminą pacjentek z PCOS równy █ [13]	█	█
7.	Wielkość dobowej dawki metforminy na poziomie █ [13]		█
8.	Wielkość dobowej dawki metforminy na poziomie █ [13]		█
9.	Wielkość dobowej dawki metforminy na poziomie 2 000 [28]	1500 mg	2 000 mg
10.	Wielkość dobowej dawki metforminy na poziomie █ [13]		█

1.9.2.2. Wyniki analizy wrażliwości

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki poszczególnych wariantów rozważanych w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 20. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa NFZ

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]		Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
0. Analiza podstawowa	0	0	█	█	█	█
1. Prognozowana liczba pacjentów z PCOS leczonych metforminą w horyzoncie czasowym analizy na podstawie trendu logarytmicznego	0	0	█	█	█	█
2. Przyjęcie stałej liczby pacjentek z PCOS leczonych metforminą w horyzoncie czasowym analizy na podstawie najbardziej aktualnych danych NFZ (z roku 2016) [16]	0	0	█	█	█	█
3. Minimalna cena za dobową dawkę metforminy na podstawie komunikatów DGL [11,12,15]	0	0	█	█	█	█
4. Maksymalna cena za dobową dawkę metforminy na podstawie komunikatów DGL [11,12,15]	0	0	█	█	█	█
5. Minimalny średni czas leczenia metforminą pacjentek z PCOS równy █ [13]: SCENARIUSZ MINIMALNY	0	0	█	█	█	█
6. Maksymalny średni czas leczenia metforminą pacjentek z PCOS równy █ [13]	0	0	█	█	█	█
7. Wielkość dobowej dawki metforminy na poziomie █ [13]	0	0	█	█	█	█
8. Wielkość dobowej dawki metforminy na poziomie █ [13]	0	0	█	█	█	█
9. Wielkość dobowej dawki metforminy na poziomie 2 000 [28]	0	0	█	█	█	█
10. Wielkość dobowej dawki metforminy na poziomie █ [13]: SCENARIUSZ MAKSYMALNY	0	0	█	█	█	█

Tabela 21. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa wspólna

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]		Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
0. Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■
1. Prognozowana liczba pacjentów z PCOS leczonych metforminą w horyzoncie czasowym analizy na podstawie trendu logarytmicznego	■	■	■	■	■	■
2. Przyjęcie stałej liczby pacjentek z PCOS leczonych metforminą w horyzoncie czasowym analizy na podstawie najbardziej aktualnych danych NFZ (z roku 2016) [16]	■	■	■	■	■	■
3. Minimalna cena za dobową dawkę metforminy na podstawie komunikatów DGL [11,12,15]	■	■	■	■	■	■
4. Maksymalna cena za dobową dawkę metforminy na podstawie komunikatów DGL [11,12,15]	■	■	■	■	■	■
5. Minimalny średni czas leczenia metforminą pacjentek z PCOS równy [13]:	■	■	■	■	■	■
6. Maksymalny średni czas leczenia metforminą pacjentek z PCOS równy [13]	■	■	■	■	■	■
7. Wielkość dobowej dawki metforminy na poziomie [13]	■	■	■	■	■	■
8. Wielkość dobowej dawki metforminy na poziomie [13]	■	■	■	■	■	■
9. Wielkość dobowej dawki metforminy na poziomie 2 000 [28]	■	■	■	■	■	■
10. Wielkość dobowej dawki metforminy na poziomie [13]	■	■	■	■	■	■

Tabela 22. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa pacjenta

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]		Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
0. Analiza podstawowa	269 072	245 494	■	■	■	■

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]		Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
1. Prognozowana liczba pacjentów z PCOS leczonych metforminą w horyzoncie czasowym analizy na podstawie trendu logarytmicznego	█	█	█	█	█	█
2. Przyjęcie stałej liczby pacjentek z PCOS leczonych metforminą w horyzoncie czasowym analizy na podstawie najbardziej aktualnych danych NFZ (z roku 2016) [16]	█	█	█	█	█	█
3. Minimalna cena za dobową dawkę metforminy na podstawie komunikatów DGL [11,12,15]	█	█	█	█	█	█
4. Maksymalna cena za dobową dawkę metforminy na podstawie komunikatów DGL [11,12,15]	█	█	█	█	█	█
5. Minimalny średni czas leczenia metforminą pacjentek z PCOS równy █ [13]	█	█	█	█	█	█
6. Maksymalny średni czas leczenia metforminą pacjentek z PCOS równy █ [13]	█	█	█	█	█	█
7. Wielkość dobowej dawki metforminy na poziomie █ [13]	█	█	█	█	█	█
8. Wielkość dobowej dawki metforminy na poziomie █ [13]	█	█	█	█	█	█
9. Wielkość dobowej dawki metforminy na poziomie 2 000 [13]	█	█	█	█	█	█
10. Wielkość dobowej dawki metforminy na poziomie █ [13]	█	█	█	█	█	█

1.10. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

W zespole policystycznych jajników brak jest jednego, dominującego objawu. Wraz z różnicami w wieku pacjentek na pierwszy plan mogą wysuwać się inne objawy chorobowe. Będą to: zaburzenia miesiączkowania, trądzik, niepłodność, hirsutyzm lub łysienie typu męskiego. Z powodu złożoności schorzenia oraz w zależności od dominujących objawów, kobieta może zwrócić się o pomoc medyczną do różnych specjalistów. Najczęściej oprócz ginekologów, z problemem PCOS mają do czynienia lekarze rodzinni, endokrynolodzy oraz dermatolodzy. Do przytoczonych wyżej charakterystycznych objawów klinicznych można jeszcze dodać otyłość oraz występujące sporadycznie, a związane ze znaczną insulinoopornością, acanthosis nigricans – rogowacenie ciemne [22].

Zespół policystycznych jajników jest najczęstszą przyczyną (70%) niepłodności związanej z brakiem owulacji. Brak owulacji w życiu dojrzałym kobiet mających plany prokreacyjne zmusza ją do szukania pomocy medycznej. Z zespołem PCOS wiążą się również liczne powikłania ciąży, wśród których najczęstsze są poronienia. Częstość poronień samoistnych jest tu 2-krotnie wyższa w porównaniu z grupą kontrolną, a ich liczbę wiąże się z podwyższonym poziomem hormonu luteinizującego, niedoborem progesteronu lub nieprawidłowym endometrium. Inne powikłania obejmują porody przedwczesne, preeklampsję, cukrzycę oraz zgony wewnątrzmaciczne, co szczególnie dotyczy grupy kobiet otyłych [22].

Z cyklami bezowulacyjnymi związane są często zaburzenia miesiączkowania. Mogą one dotyczyć braku miesiączek, rzadkich i skąpych miesiączek, mogą też być przyczyną przedłużających się krwawień macicznych, doprowadzających do anemii. Jest to spowodowane nie zrównoważonym działaniem estrogenów na błonę śluzową jamy macicy. Odległym skutkiem długotrwałego niezrównoważonego stężenia estrogenów może być zwiększone ryzyko wystąpienia raka endometrium. Tym bardziej, że w zespole PCO często mamy do czynienia z czynnikami ryzyka tego raka, takimi jak otyłość, nadciśnienie, hiperandrogenizm czy hiperinsulinemia. Otyłość może obniżać stężenie białka wiążącego steroidy płciowe oraz podwyższać stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu-1. Inne odległe skutki wieloletniego narażenia na zaburzenia metaboliczne związane z PCOS charakteryzują się zaburzeniami sercowo-naczyniowymi. Mogą być one skutkiem insulinooporności i zespołu metabolicznego. Opisywane są przewlekłe zmiany zapalne w obrębie naczyń doprowadzające do zmian miażdżycowych. [22].

Wykazano, że u pacjentek z PCOS dochodzi do zaburzeń przekąźnictwa wewnątrzkomórkowego po połączeniu się insuliny z receptorem. Wtórny do insulinooporności kompensacyjny hiperinsulinizm wydaje się mieć istotne znaczenie w powstawaniu hiperandrogenizmu. Hiperinsulinemia zmniejsza stężenie białka nośnikowego dla IGF-1 (IGFBP-1, IGF binding protein), co powoduje wzrost stężenia dostępnego IGF-1, który wzmacnia stymulację jajnika przez LH do produkcji androgenów. Zwiększone stężenie insuliny wiąże się również ze zmniejszeniem stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, sex hormone binding globulin), co skutkuje nadmiarem czynnego testosteronu. Wykazano, że insulinooporność dotyczy nie tylko otyłych, ale i szczupłych kobiet z PCOS. U pacjentek z PCOS ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego i jego konsekwencji w postaci powikłań sercowo-naczyniowych oraz stanu przedcukrzycowego i cukrzycy typu 2 jest zwiększone. Wykazano, że zespół metaboliczny występuje 8-krotnie częściej w grupie chorych z PCOS w wieku 20–29 lat w porównaniu z populacją ogólną. Podobnie cukrzyca typu 2 współistnieje z PCOS 3–7-krotnie częściej. Wobec powyższego zarówno światowe, jak i krajowe towarzystwa endokrynologiczne i diabetologiczne zalecają regularne wykonywanie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy typu 2 w tej grupie chorych [10].

Dla wielu kobiet z zespołem PCOS, objawy hiperandrogenizmu pod postacią nadmiernego owłosienia, trądziku lub łysienia typu męskiego są dolegliwościami wiodącymi, wpływającymi niejednokrotnie na jakość życia, doprowadzając do zaburzeń natury psychologicznej. Hirsutyzm, dotyczy nawet 80% kobiet z PCOS. Zaburzenia akceptacji własnej osoby związane są również z otyłością. [22].

Metformina od lat ma swoje miejsce w leczeniu PCOS. Lek ten poprzez zmniejszenie insulinooporności u pacjentek z PCOS, wpływa korzystnie na płodność. Metformina reguluje cykle miesięczne, zmniejsza hirsutyzm, wpływa na redukcję masy ciała, poprawę parametrów gospodarki lipidowej oraz obniża stężenia CRP. Leczenie skojarzone cytrynianem klomifenu i metforminą poprawia częstość owulacji, a tym samym zwiększa liczbę ciąż. Lek ten jest stosowany zatem zarówno w leczeniu objawów PCOS, jak i w leczeniu bezpłodności. Stosowanie metforminy w połączeniu z modyfikacją stylu życia (właściwa dieta oraz aktywność fizyczna) jest podstawową metodą terapii kobiet z PCOS. Wykazano również, że u pacjentek z PCOS stosujących metforminę przed zajściem w ciążę oraz w trakcie ciąży doszło do zmniejszenia liczby samoistnych poronień, powikłań późniejszych oraz wad rozwojowych u płodu oraz ryzyka rozwoju cukrzycy ciążowej (jednakże należy podkreślić, że metformina nie jest obecnie zarejestrowana do stosowania u kobiet w ciąży) [16].

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego preparatu Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku opakowanie 30, 60, 90 tabl. w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Wprowadzenie rozważanej technologii nie będzie wymagało przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i nie wpłynie na związane z tym koszty. Jakość wyników uzyskiwanych przy zastosowaniu leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego preparatu Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku opakowanie 30, 60, 90 tabl. nie będzie zależeć od doświadczenia wykonawców oraz ośrodka go stosującego.

Ocenę aspektów społecznych, etycznych i prawnych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do produktu leczniczego preparatu Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku opakowanie 30, 60, 90 tabl. podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	brak wpływu
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane lub dyskryminowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	najprawdopodobniej nie
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	finansowanie zapewni równy dostęp do świadczeń
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób / korzyść mała, ale powszechna	korzyść mała, ale powszechna
Technologia jako odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia albo dostęp do leczenia jest ograniczony	nie dotyczy
Powodowanie problemów społecznych	nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	wprowadzenie refundacji metforminy we wskazaniu PCOS wpłynie pozytywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej
Groźba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	brak
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	nie powoduje ani nie zmienia stygmatyzacji
Wywoływanie ponadprzeciętnego lęku	nie wywołuje lęku

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Powodowanie dylematów moralnych	proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	refundacja nie stwarza potrzeby dokonania zmian w prawie/przepisach
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	refundacja nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka
Konieczność szczególnego informowania pacjenta/opiekuna	stosowanie technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta/opiekuna
Potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych	stosowanie technologii nie wiąże się z koniecznością zapewnienia pacjentowi poufności postępowania
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie	nie ma takiej potrzeby

1.11. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku w PCOS przeprowadzono w horyzoncie dwóch lat (lata 2018 – 2019), przyjmując za pierwszy rok horyzontu rok 2018, w którym prognozowane jest wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku we wskazaniu PCOS.

W ramach analizy porównano dwa scenariusze sytuacyjne: „scenariusz istniejący”, zakładający brak refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku w leczeniu pacjentek z zespołem policystycznych jajników oraz „scenariusz nowy”, w którym produkt Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku uzyskuje refundację we wskazaniu: leczenie pacjentek z zespołem policystycznych jajników (z odpłatnością świadczeniobiorcy 30%) w ramach grupy limitowej: 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości.

Podsumowanie wyników

Szacowane zmiany wydatków wynikających z refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli.

Tabela 24. Zmiany wydatków wynikające z refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku

Perspektywa	Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok refundacji (2018)	II rok refundacji (2019)
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	■	■
Perspektywa wspólna (płatnika publicznego i pacjentów)	■	■
Perspektywa świadczeniobiorcy	■	■

Wnioski końcowe

W zespole policystycznych jajników brak jest jednego, dominującego objawu. Wraz z różnicami w wieku pacjentek na pierwszy plan mogą wysuwać się inne objawy chorobowe. Zespół policystycznych jajników klinicznie charakteryzuje się zaburzeniami miesiączkowania, brakiem owulacji i w konsekwencji niepłodnością (PCOS jest najczęstszą przyczyną niepłodności związanej z brakiem owulacji). Zespół policystycznych jajników, poza najbardziej dotkliwymi dla pacjentek w wieku rozrodczym trudnościami z zajściem w ciążę, do niepłodności włącznie, niesie z sobą wiele poważnych konsekwencji wynikających z insulinooporności (insulinooporność dotyczy nie tylko otyłych, ale i szczupłych kobiet z PCOS). U pacjentek z PCOS ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego i jego konsekwencji w postaci powikłań sercowo-naczyniowych oraz stanu przedcukrzycowego i cukrzycy typu 2 jest zwiększone [10].

Zespół policystycznych jajników ma różnorodny obraz kliniczny i wymaga indywidualnego podejścia terapeutycznego. Skuteczne leczenie PCOS daje szanse urodzenia dziecka i zmniejsza ryzyko powikłań metabolicznych. Metformina od lat znajduje zastosowanie w leczeniu pacjentek z PCOS. Lek ten, poprzez zmniejszenie insulinooporności u pacjentek z PCOS, wpływa korzystnie na płodność. Metformina reguluje cykle miesiączkowe, zmniejsza hirsutyzm, wpływa na redukcję masy ciała, poprawę parametrów gospodarki lipidowej oraz obniża stężenia CRP. Stosowanie metforminy w połączeniu z modyfikacją stylu życia (właściwa dieta oraz aktywność fizyczna) jest podstawową metodą terapii kobiet z PCOS. Zastosowanie metforminy jako leku o udowodnionej skuteczności klinicznej [14] oraz relatywnie niskich kosztów leku przemawiają za finansowaniem tej technologii ze środków publicznych. [16].

1.12. Załączniki

1.12.1. Koszty produktów leczniczych z grupy limitowej 15.0

Tabela 25. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających metforminę

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detalicz na	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeń iobiorcy
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765423	5,50	5,78	8,05	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,74
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765430	11,23	11,79	15,65	15,03	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,82
Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765386	5,62	5,90	8,17	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,86
Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765379	2,86	3,00	4,18	3,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,62
Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765409	9,55	10,03	13,53	12,78	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,95
Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765393	4,47	4,69	6,69	6,39	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,50
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698172	8,42	8,84	12,00	11,27	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,93
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698141	5,62	5,90	8,17	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,86
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698257	7,99	8,39	11,89	11,89	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698271	11,99	12,59	17,10	17,10	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,08
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078974	5,67	5,95	8,22	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,91
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990078998	17,15	18,01	23,05	22,54	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,31
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078981	11,88	12,47	16,33	15,03	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,50

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detalicz na	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskaźników pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeń iobiorcy
Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078950	6,48	6,80	9,07	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,76
Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078943	3,24	3,40	4,58	3,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,02
Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990078967	8,58	9,01	12,16	11,27	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,09
Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990079025	9,50	9,98	13,48	12,78	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,90
Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990079001	4,75	4,99	6,99	6,39	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,80
Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990079032	14,58	15,31	19,82	19,16	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,74
Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	5909990789306	9,55	10,03	13,53	12,78	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,95
Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990717248	5,71	6,00	8,27	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,96
Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	5909990789276	3,99	4,19	5,37	3,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,81
Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	5909990789290	5,72	6,01	8,00	6,39	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,81
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	5909990864461	31,53	33,11	36,97	15,03	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	25,14
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990624751	7,87	8,26	9,44	3,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,88

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detalicz na	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskaźników pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeń iobiorczy
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990624768	15,75	16,55	18,82	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	14,51
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990213436	23,64	24,82	27,97	11,27	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	19,90
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990213429	11,77	12,36	14,13	5,64	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	11,69
Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990654598	5,40	5,67	7,94	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,63
Metfogamma 850, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991032313	4,00	4,20	6,20	6,20	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	5909991252069	22,14	23,25	29,29	29,29	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	5909990933198	16,96	17,81	22,85	22,54	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,11
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5909990053056	5,72	6,01	8,27	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,96
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	5909990933181	11,39	11,96	15,82	15,03	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,99
Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316	3,40	3,57	4,75	3,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,19

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detalicz na	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatno ści	Wysokość dopłaty świadczeń iobiorcy
Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316	3,40	3,57	4,75	3,76	Nieprawidłow a tolerancja glukozy (stan przedcukrzyco wy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi		30%	2,12
Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	5909990935253	5,71	6,00	8,27	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,96
Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	5909990935253	5,71	6,00	8,27	7,51	Nieprawidłow a tolerancja glukozy (stan przedcukrzyco wy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi		30%	3,01
Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718	5,29	5,55	7,55	6,39	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,36
Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	5909990935260	9,71	10,20	13,70	12,78	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,12

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detalicz na	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskaźników pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeń iobiorcy
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	5909990933174	23,38	24,55	27,70	11,27	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	19,63
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	5909990933167	15,61	16,39	18,66	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	14,35
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5909990652112	7,88	8,27	9,45	3,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,89
Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5909990705894	4,05	4,25	6,53	6,53	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	5909990705474	2,05	2,15	3,33	3,33	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	5909990705726	3,02	3,17	5,18	5,18	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist, po 10 szt.)	5909990462018	2,81	2,95	4,13	3,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,57
Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 szt. (2 blist, po 15 szt.)	5909990928019	4,75	4,99	6,99	6,39	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,80
Metifor, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist, po 10 szt.)	5909990495115	2,81	2,95	4,13	3,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,57
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist, po 15 szt.)	5909990220984	5,62	5,90	8,17	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,86
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt. (8 blist, po 15 szt.)	5909990221028	22,46	23,58	29,62	29,62	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detalicz na	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatno ści	Wysokość dopłaty świadczen iobiorcy
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	5909990221004	16,85	17,69	22,73	22,54	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,99
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990220991	11,23	11,79	15,65	15,03	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,82
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990457229	5,62	5,90	8,17	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,86
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	4013054024331	8,42	8,84	12,00	11,27	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,93
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 szt. (12 blist.po 10 szt.)	5909990457236	11,23	11,79	15,65	15,03	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,82
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990457212	3,24	3,40	4,58	3,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,02
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	4013054024348	14,32	15,04	19,55	19,16	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,47
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 tabl.	5909990457328	9,45	9,92	13,43	12,78	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,85
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	5909990457335	19,09	20,04	25,55	25,55	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,44
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990457311	4,77	5,01	7,01	6,39	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,82

1.1.1. Udziały na podstawie DGL

Tabela 26. Pozostałe produkty lecznicze zawierające metforminę, na podstawie danych z komunikatów DGL [11,12,15]

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Liczba DDD / opakowanie	Liczba sprzedanych opakowań ostatni rok (maj 2016 – kwiecień 2017)	Liczba sprzedanych DDD ostatni rok (maj 2016 – kwiecień 2017)	Udziały w sprzedaży całkowitej (bez analizowanej interwencji)	Udziały w sprzedaży całkowitej (łącznie z produktami leczniczymi Formetic® (tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg)
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990765423	20,00	94 759	1 421 385	0,40%	0,37%
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	5909990765430	40,00	88 072	2 642 160	0,75%	0,69%
Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	5909990765386	20,00	139 505	2 092 575	0,60%	0,55%
Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990765379	10,00	71 658	537 435	0,15%	0,14%
Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	5909990765409	34,00	145 665	3 714 458	1,06%	0,97%
Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990765393	17,00	64 482	822 146	0,23%	0,22%
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blist. po 10 szt.)	5909990698172	30,00	9 482	213 353	0,06%	0,06%
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	5909990698141	20,00	8 342	125 123	0,04%	0,03%
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	5909990698257	34,00	15 644	398 922	0,11%	0,10%
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist. po 10 szt.)	5909990698271	51,00	14 112	539 771	0,15%	0,14%
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990078974	20,00	65 523	982 845	0,00%	0,26%
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt. (9 blist. po 10 szt.)	5909990078998	60,00	253 540	11 409 280	0,00%	2,99%
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	5909990078981	40,00	223 736	6 712 085	0,00%	1,76%
Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	5909990078950	20,00	344 641	5 169 615	0,00%	1,35%
Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990078943	10,00	123 550	926 625	0,00%	0,24%
Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blist. po 10 szt.)	5909990078967	30,00	234 988	5 287 234	0,00%	1,39%
Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	5909990079025	34,00	322 154	8 214 931	2,34%	2,15%

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Liczba DDD / opakowanie	Liczba sprzedanych opakowań ostatni rok (maj 2016 – kwiecień 2017)	Liczba sprzedanych DDD ostatni rok (maj 2016 – kwiecień 2017)	Udziały w sprzedaży całkowitej (bez analizowanej interwencji)	Udziały w sprzedaży całkowitej (łącznie z produktami leczniczymi Formetic® (tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg)
Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blist.oo 10 szt.)	5909990079001	17,00	92 292	1 176 723	0,34%	0,31%
Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.oo 10 szt.)	5909990079032	51,00	260 659	9 970 212	2,84%	2,61%
Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	5909990789306	34,00	483 862	12 338 481	3,51%	3,23%
Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.oo 15 szt.)	5909990717248	20,00	904 812	13 572 179	3,86%	3,56%
Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	5909990789276	10,00	901 613	6 762 094	1,93%	1,77%
Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	5909990789290	17,00	250 166	3 189 617	0,91%	0,84%
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	5909990864461	40,00	701 961	21 058 825	6,00%	5,52%
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.oo 15 szt.)	5909990624751	10,00	359 063	2 692 969	0,77%	0,71%
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist.oo 15 szt.)	5909990624768	20,00	324 451	4 866 765	1,39%	1,28%
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt. (4 blist.oo 15 szt.)	5909990213436	30,00	559 977	12 599 483	3,59%	3,30%
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt. (2 blist.oo 15 szt.)	5909990213429	15,00	436 319	4 908 583	1,40%	1,29%
Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.oo 15 szt.)	5909990654598	20,00	16 186	242 790	0,07%	0,06%
Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blist.oo 10 szt.)	5909991032913	17,00	24 556	313 089	0,09%	0,08%
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	5909991252069	80,00	36 438	2 186 265	0,62%	0,57%
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	5909990933198	60,00	312 513	14 063 075	4,00%	3,68%
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5909990053056	20,00	182 335	2 735 025	0,78%	0,72%
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	5909990933181	40,00	378 415	11 352 445	3,23%	2,97%

Mazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Liczba DDD / opakowanie	Liczba sprzedanych opakowań ostatni rok (maj 2016 – kwiecień 2017)	Liczba sprzedanych DDD ostatni rok (maj 2016 – kwiecień 2017)	Udziały w sprzedaży całkowitej (bez analizowanej interwencji)	Udziały w sprzedaży całkowitej (łącznie z produktami leczniczymi Formetic® (tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg)
Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316	10,00	487 292	3654689,28	1,04%	0,96%
Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316	10,00	163 695	1227713,22	0,35%	0,32%
Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	5909990935253	20,00	1 110 860	16662903,39	4,74%	4,37%
Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	5909990935253	20,00	293 184	4397752,86	1,25%	1,15%
Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718	17,00	546 748	6971037,00	1,99%	1,83%
Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	5909990935260	34,00	1 400 792	35720187,50	10,17%	9,36%
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	5909990933174	30,00	112 271	2 526 098	0,72%	0,66%
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	5909990933167	20,00	305 841	4 587 614	1,31%	1,20%
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5909990652112	10,00	332 529	2 493 968	0,71%	0,65%
Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	5909990705894	20,00	5 614	84 210	0,02%	0,02%
Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	5909990705474	10,00	10 179	76 343	0,02%	0,02%
Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	5909990705726	17,00	5 588	71 247	0,02%	0,02%
Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990462018	10,00	17 629	132 218	0,04%	0,03%
Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990928019	17,00	3 893	49 636	0,01%	0,01%
Metifor, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990495115	10,00	28	210	0,00%	0,00%
Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990220984	20,00	175 378	2 630 670	0,75%	0,69%
Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	5909990221028	80,00	411 171	24 670 260	7,02%	6,46%
Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	5909990221004	60,00	422 855	19 028 453	5,42%	4,99%

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Liczba DDD / opakowanie	Liczba sprzedanych opakowań ostatni rok (maj 2016 – kwiecień 2017)	Liczba sprzedanych DDD ostatni rok (maj 2016 – kwiecień 2017)	Udziały w sprzedaży całkowitej (bez analizowanej interwencji)	Udziały w sprzedaży całkowitej (łącznie z produktami leczniczymi Formetic® (tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg)
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990220991	40,00	322 518	9 675 533	2,76%	2,54%
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990457229	20,00	415 980	6 239 693	1,78%	1,63%
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	4013054024331	30,00	260 907	5 870 403	1,67%	1,54%
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 szt. (12 blist.po 10 szt.)	5909990457236	40,00	272 914	8 187 415	2,33%	2,15%
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990457212	10,00	254 762	1 910 713	0,54%	0,50%
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	4013054024348	51,00	402 857	15 409 299	4,39%	4,04%
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 tabl.	5909990457328	34,00	451 722	11 518 917	3,28%	3,02%
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	5909990457335	68,00	374 449	19 096 884	5,44%	5,00%
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990457311	17,00	277 497	3 538 080	1,01%	0,93%

2. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); 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. Charakterystyka produktu leczniczego Formetic®. Materiały udostępnione przez Wnioskodawcę.
5. Interna Szczeklika 2015. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015
6. Główny Urząd Statystyczny, Prognoza ludności na lata 2014-2050. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza.aspx> (data dostępu 04.08.2017)
7. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, Fertil Steril. 2012 Jan;97(1):28-38.e25
8. International Diabetes Federation. 2015. IDF Diabetes Atlas, 7th edition. Brussels, Belgium <http://www.diabetesatlas.org/> (dostęp 04.08.2017)
9. Nowakowski A. *Epidemiologia cukrzycy*. Diabetologia praktyczna, 2002; 3 (4), pp: 181-185.
10. Strojek K., Wróbel M., et al., Metformina – nowe wskazania refundacyjne., Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, nr 4
11. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń-kwiecień 2017 r.
12. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń-grudzień 2016 r.
13. Konsultacje dotyczące stosowania leku Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru w leczeniu zespołu policystycznych jajników, Kraków 2017. Praca nieopublikowana.
14. ██████████ Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Formetic®(Metformini hydrochloridum) w leczeniu zespołu policystycznych jajników, Kraków 2017 , praca nieopublikowana
15. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
16. AOTMiT, Metforminum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/039/RPT/BOR_434_2_2017_METFORMINUM_ZI_PCOS_off-label_170310.pdf
17. Sobieraj P., Kowalczyk M., Dębce K., Stan przedcukrzycowy a możliwości farmakoterapii, Medycyna metaboliczna Vol. 10/Nr 3(37)/2016: 10-17
18. Shaw J., Gareeboo H., et al. Impaired Fasting Glucose or Impaired Glucose Tolerance, Diabetes Care, Volume 22, Number 3, March 1999
19. Strus A, Szepietowska B. Możliwości prewencji cukrzycy typu 2. Pol J Endocrinol 2008; 59 (1): 6–12.
20. 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.
21. Sirmans S.; Pate K. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol, 2014, 6: 1.
22. Jakiel G. Zespół policystycznych jajników. Przegląd Menopauzalny 2006; 4: 265–269.
23. Krasnodębska M. Zespół policystycznych jajników oraz jego leczenie. Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii AM w Warszawie. Terapia, 5, (76) 1999: 16-18.
24. Radwan J, Wolczyński S. Niepłodność i rozród wspomagany, Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2012.
25. Ding T, Baio G, Hardiman PJ, et al. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in the UK (2004–2014): a retrospective cohort study. BMJ Open 2016;6:e012461. doi:10.1136/bmjopen-2016-012461,
26. Azziz R., et al. Polycystic ovary syndrome, Nature Reviews Disease Primers 2, Volume 2, 2016
27. Cirik D., et al., What do we know about metabolic syndrome in adolescents with PCOS?, J Turk Ger Gynecol Assoc 2014; 15: 49-55
28. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10BA02 (dostęp 24.08.2017)

3. SPIS TABEL

Tabela 1. Zmiany wydatków wynikające z refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku we wskazaniu PCOS.	6
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Formetic®	7
Tabela 3. Oszacowanie populacji: pacjenci z cukrzycą typu 2 oraz stanem przedcukrzycowym	12
Tabela 4. Oszacowanie populacji pacjentów: cukrzyca typu 2 oraz stan przedcukrzycowy, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii.....	12
Tabela 5. Dane epidemiologiczne: częstość występowania PCOS – zestawienie	13
Tabela 6. Koszty refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną metforminum w latach 2014-2016 [16].	14
Tabela 7. Oszacowanie populacji docelowej.	14
Tabela 8. Dane na rok 2016	15
Tabela 9. Oszacowanie populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	15
Tabela 10. Zestawienie oszacowań liczebności populacji.....	15
Tabela 11. Udziały w rynku – „scenariusz „istniejący” (na podstawie danych z okresu maj 2016 – kwiecień 2017 r.)	16
Tabela 12. Udziały w rynku „scenariusz nowy”	17
Tabela 13. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowania produktu leczniczego Formetic® 1000 mg oraz 500 mg, opakowania po 30, 60 oraz 90 tabletek.	19
Tabela 14. Koszt dziennej dawki produktów Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku (opakowanie 30, 60, 90 tabl.) we wskazaniu leczenie zespołu policystycznych jajników z perspektywy NFZ, pacjenta oraz wspólnej.	20
Tabela 15. Średni koszt pozostałych leków zawierających metforminę	20
Tabela 16. Zużycie zasobów: liczba sprzedanych miligramów poszczególnych produktów leczniczych zawierających metforminę	21
Tabela 17. Wpływ refundacji preparatu Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku opakowanie 30, 60, 90 tabl. na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej.....	21
Tabela 18. Koszt refundacji preparatu Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku opakowanie 30, 60, 90 tabl. [PLN].....	22
Tabela 19. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości	22
Tabela 20. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa NFZ	23
Tabela 21. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa wspólna	24
Tabela 22. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa pacjenta.....	24
Tabela 23. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych	27
Tabela 24. Zmiany wydatków wynikające z refundacji produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku	28
Tabela 25. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających metforminę	30
Tabela 26. Pozostałe produkty lecznicze zawierające metforminę, na podstawie danych z komunikatów DGL [11,12,15]	36