

Produkt leczniczy Formetic®
tabletki powlekane
500 oraz 1000 mg
(Metformini hydrochloridum)
w leczeniu zespołu policystycznych
jajników
– analiza ekonomiczna

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	3
INDEKS SKRÓTÓW	4
STRESZCZENIE	5
1. ANALIZA EKONOMICZNA	6
1.1. METODYKA.....	6
1.1.1. Cel analizy	6
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	6
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	8
1.1.4. Perspektywa	8
1.1.5. Horyzont czasowy.....	8
1.1.6. Dyskontowanie	8
1.1.7. Technika analityczna.....	8
1.2. MODEL DECYZYJNY.....	9
1.2.1. Opis modelu	9
1.2.2. Główne założenia modelu	9
1.2.3. Walidacja modelu	10
1.3. PARAMETRY MODELU	10
1.3.1. Dawkowanie	10
1.3.2. Dane dotyczące kosztów	10
1.1.1. Koszt produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku.....	11
1.1.2. Koszty pozostałych produktów leczniczych zawierających metforminę.....	14
Zestawienie kosztów	14
1.3.3. Compliance.....	14
1.4. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU.....	14
1.5. WYNIKI ANALIZY MINIMALIZACJI KOSZTÓW	15
1.5.1. Analiza podstawowa - wyniki	15
1.5.2. Analiza wrażliwości	16
1.5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości	18
1.6. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	18
1.7. OGRANICZENIA I Dyskusja.....	18
1.7.1. Ograniczenia analizy	18
1.7.1. Dyskusja oraz podsumowanie	19
1.7.2. Wnioski.....	19
2. ZAŁĄCZNIKI	20
2.1. STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	20
2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych	21
1.1. ZAŁĄCZNIKI.....	21
1.1.1. Koszty produktów leczniczych z grupy limitowej 15.0.....	21
1.1.1. Udziały na podstawie DGL	28
3. PIŚMIENNICTWO	32
4. SPIS TABEL	33
5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW	34

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">• Analiza ekonomiczna
[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
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i>)
DD	Dzienna dawka (ang. <i>daily dose</i>)
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>)
mg	Miligram
mln	Milion
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>)
r.	Rok
tys.	Tysiąc
PCOS	Zespół policystycznych jajników (ang. <i>Polycystic ovary syndrome</i>)
DDD	Definiowana dobowo dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
PLN	Polski Nowy Złoty (jednostka monetarna)
tabl.	tabletki
MZ	Minister Zdrowia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru (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.

Metodyka i założenia

Populację docelową stanowią pacjentki z zespołem policystycznych jajników. Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg [4].

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono: analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*) dla porównania Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru refundowana vs pozostałe nier refundowane produkty lecznicze zawierające metforminę.

Jako wynik analizy minimalizacji kosztów przedstawiono koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych interwencji.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia - NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy pacjenta. Przyjęto jednostkową długość horyzontu czasowego równą 1 rok.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

Wyniki analizy

Wyniki analizy minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent		Perspektywa pacjenta	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■	■	■
Wydatki/oszczędności inkrementalne		■		■		■

Wnioski końcowe

Analiza minimalizacja kosztów wykazała, że wprowadzenie refundacji leku Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg wiąże się z oszczędnościami z perspektywy wspólnej oraz perspektywy pacjenta oraz niewielkimi wydatki z budżetu NFZ wynoszące ■■■■■/pacjentka na rok terapii.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu 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.

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku w leczeniu zespołu policystycznych jajników wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*) wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych interwencji.

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej [8]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjentki z zespołem policystycznych jajników (PCOS). Wybór takiej populacji jest zgodny ze wskazaniami rejestracyjnymi zamieszczonymi w charakterystyce produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku [4].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Formetic® (Metformini hydrochloridum) występujący w postaci tabletek powlekanych, stosowany doustnie.

Metformina jest doustnym lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidu, zmniejszającym stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie wywołuje hipoglikemii.

Metformina działa prawdopodobnie na drodze trzech mechanizmów:

- zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- w mięśniach poprzez zwiększenie wrażliwości komórek na insulinę, wzmacnia obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie;
- opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu w wyniku działania na syntezę glikogenu. Metformina zwiększa zdolność do transportu przez błonę wszystkich typów transporterów glukozy (GLUTs).

W badaniach klinicznych, stosowanie metforminy było związane z ustabilizowaniem masy ciała lub jej nieznaczną utratą.

U pacjentów niezależnie od działania przeciwcukrzycowego, metformina wywiera korzystne działanie na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio i długotrwałych badaniach klinicznych wykazano, że metformina zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL oraz trójglicerydów.

Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych potwierdzają skuteczność metforminy stosowanej u pacjentek z zespołem policystycznych jajników (PCOS) w celu:

- zmniejszenia nasilenia zmian skórnych (trądzik, hirsutyzm) w przebiegu PCOS;
- normalizacji występowania i regularności cykli miesięcznych;
- indukcji owulacji oraz zwiększenia częstości owulacji.

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [13].

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię [1].

Polimorfizm objawów PCOS oraz nadal nieznana przyczyna choroby powodują, że nie ma idealnej metody leczenia PCOS. Terapia PCOS jest długotrwała, wielokierunkowa i nie zawsze daje zadowalające efekty. Obejmuje leczenie niepłodności, hirsutyzmu, oporności na insulinę oraz otyłości [14].

Wg zaleceń zagranicznych towarzystw związanych z dziedziną endokrynologii, diabetologii i ginekologii, takich jak WHO, ISE [10] czy AACE/ACE [15,16] w leczeniu złożonego problemu metabolicznego jakim jest PCOS, należy kierować się dominującymi objawami fenotypowymi oraz priorytetami terapii, które są odmienne m.in. u kobiet planujących ciążę w bliższej przyszłości oraz u kobiet, które ciąży nie planują.

Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego, opinie ekspertów klinicznych właściwym komparatorem dla metforminy w populacji pacjentek z PCOS jest brak aktywnego leczenia/placebo.

Szczegółowy opis potencjalnych komparatorów przedstawiono szczegółowo w APD (analizie problemu decyzyjnego) [13].

Należy jednak zwrócić uwagę, na fakt, że mimo iż zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem MZ z dnia 28.08.2017 roku [15], nie istnieją żadne technologie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu: zespół policystycznych jajników (PCOS) to jedynym lekiem posiadającym zarejestrowane w Polsce wskazanie w leczeniu PCOS jest metformina pod postacią Produktu Leczniczego Formetic®. Należy ponadto podkreślić, że produkty lecznicze zawierające metforminę były objęte refundacją we wskazaniu pozarejestracyjnym PCOS nieprzerwalnie od maja 2013 roku do kwietnia 2017 roku (także produkty lecznicze Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodoru).

Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, specyfikę problemu zdrowotnego, polską praktykę kliniczną jak również historię refundacji leków zawierających metforminę ze środków publicznych w Polsce, ostatecznie w niniejszej analizie ekonomicznej dla ocenianej interwencji jako komparator wybrano metforminę wydawaną pacjentowi na receptę z odpłatnością pacjenta 100%. Analiza minimalizacji kosztów przedstawia porównanie dla tej samej substancji czynnej wykorzystywanej w terapii PCOS z odmiennym sposobem finansowania ze środków publicznych.

Efekty Zdrowotne (O)

W ramach przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów wynikiem jest wyłącznie różnica pomiędzy kosztami porównywanych technologii w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta (gdyż zakłada się brak różnic w skuteczności pomiędzy interwencją a komparatorem).

W niniejszej analizie oszacowano: koszty stosowania porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnych) u jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej;

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została opracowana *de novo* w oparciu o wcześniej wykonaną analizę efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [8].

1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przedstawiono również wyniki z perspektywy pacjenta. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 [3].

1.1.5. Horyzont czasowy

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto jednostkową długość horyzontu czasowego równą 1 rok. Powyższe założenie jest zgodne z wytycznymi HTA [1].

1.1.6. Dyskontowanie

Ze względu na strategię analityczną (analiza CMA, roczny horyzont czasowy) nie uwzględniono dyskontowania.

1.1.7. Technika analityczna

Według *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [3] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów, analizy efektywności kosztów (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

W analizie efektywności klinicznej [8] wykazano istotnie wyższą skuteczność metforminy w porównaniu z placebo w leczeniu PCOS. Jednak, ze względu na to, że obecną praktyką kliniczną w leczeniu pacjentów z PCOS nie jest

brak aktywnego leczenia, a stosowanie metforminy, która nie jest finansowana przez płatnika publicznego we wskazaniu PCOS, w analizie przyjęto, że odpowiednim komparatorem jest metformina dostępna na receptę.

Ponieważ obecną praktyką kliniczną w populacji pacjentów z PCOS jest stosowanie nierefundowanej metforminy, zdecydowano się przedstawić porównanie Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru vs pozostałe nierefundowane metforminy. Ze względu na to, że porównywana jest ta sama substancja (zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora), nie występują różnice w skuteczności terapii, dlatego uzasadnione jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wynikiem CMA jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach technologii medycznych o porównywalnej efektywności klinicznej, obliczony według wzoru:

$$\text{Koszt inkrementalny} = \text{Koszt}_{\text{interwencja}} - \text{Koszt}_{\text{komparator}}$$

W analizach CMA zaprezentowano również wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktów leczniczych Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru (opakowania 30, 60 oraz 90 tabletek) dla których koszt inkrementalny interwencja vs komparator jest równy 0,00 PLN.

Wpływ kluczowych „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w deterministycznej analizie wrażliwości.

Odniesienie do art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [2]

Zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [2], jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W analizie efektywności klinicznej [8] wykazano istotnie wyższą skuteczność metforminy w porównaniu z placebo w leczeniu PCOS. Jednak, ze względu na to, że obecną praktyką kliniczną w leczeniu pacjentów z PCOS nie jest brak aktywnego leczenia, a stosowanie metforminy, która nie jest finansowana przez płatnika publicznego we wskazaniu PCOS, w analizie przyjęto, że odpowiednim komparatorem jest metformina dostępna na receptę. W związku z tym, z powodu braku refundowanego komparatora, nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [2].

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

Na potrzeby analizy ekonomicznej stworzono prosty model (arkusz kalkulacyjny Microsoft® Office Excel®) pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (analiza minimalizacji kosztów, CMA) w modelu uwzględniono jedynie koszty różniące (koszty rozważanych technologii medycznych).

1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w **analizie minimalizacji kosztów**:

- W modelu uwzględniono populację pacjentek z zespołem policystycznych jajników (PCOS)

- W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy,
- Ze względu na to, że porównywana jest ta sama substancja: metformina (zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora), nie występują różnice w efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwie rozważanych opcji terapeutycznych
- W modelu uwzględniono wyłącznie koszty porównywanych interwencji (w tym koszty produktów leczniczych Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku, oraz koszt komparatora równy średniemu kosztowi pozostałych preparatów zawierających metforminę),
- Dzienną dawkę metforminy stosowaną we wskazaniu PCOS równą 1500 mg (zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [4]),
- W analizie przyjęto współczynnik compliance na poziomie 100% (rozumianym jako pełne przestrzeganie zalecanego dawkowania),
- W analizie przyjęto średni czas stosowania metforminy we wskazaniu PCOS zgodnie z opiniami eksperta klinicznego na poziomie [7].

1.2.3. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją [8].

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Dawkowanie

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [5] zalecaną dzienną dawką metforminy w leczeniu zespołu policystycznych jajników jest 1500 mg. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego [7] średnią dawką metforminy stosowaną w leczeniu PCOS jest [redacted] podzielonych dawkach. Definiowana dobowa dawka (DDD) metforminy zgodnie z WHO [12] wynosi 2000 mg dziennie. W analizie w wariancie podstawowym przyjęto średnie dawkowanie na podstawie ChPL. Pozostałe wartości testowano w ramach analizy wrażliwości.

1.3.2. Dane dotyczące kosztów

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ), perspektywę świadczeniobiorcy oraz perspektywę wspólną (NFZ i świadczeniobiorcy). W modelu uwzględniono wyłącznie koszty metforminy (w tym kosztu produktu leczniczego Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku).

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

1.1.1. 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.

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

Tabela 1. 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 perspektywy rozważanych w niniejszej analizie.

Tabela 2. 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.	■	■	■

W celu oszacowania średniego kosztu stosowania Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy wykorzystano udziały sprzedaży ww produktów leczniczych w sprzedaży ogólnej produktów zawierających metforminę. Udziały oszacowano przyjmując DDD=2000 mg zgodnie z WHO [12]. Szczegóły przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 3. Udziały rozważanej interwencji (Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg) w sprzedaży całkowitej produktów zawierających metforminę

Nazwa, postać i dawka leku	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
Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 30 tabl.	20,00	65 523	982 845	0,26%
Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 90 tabl.	60,00	253 540	11 409 280	2,99%
Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 60 tabl.	40,00	223 736	6 712 085	1,76%
Formetic, tabl. powl., 500 mg, 60 tabl.	20,00	344 641	5 169 615	1,35%
Formetic, tabl. powl., 500 mg, 30 tabl.	10,00	123 550	926 625	0,24%
Formetic, tabl. powl., 500 mg, 90 tabl.	30,00	234 988	5 287 234	1,39%
Łącznie (wszystkie produkty zawierające metforminę)	-	17 284 619	381 670 704	100%

Tabela 4. Średni koszt terapii rozważanej interwencji (Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg)

Nazwa, postać i dawka leku	Koszt pacjent/ DD [PLN]	Koszt NFZ/DD [PLN]	Koszt perspektywa wspólna /DD [PLN]	Udziały w sprzedaży całkowitej
Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 30 tabl.	■	■	■	0,26%
Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 90 tabl.	■	■	■	2,99%
Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 60 tabl.	■	■	■	1,76%
Formetic, tabl. powl., 500 mg, 60 tabl.	■	■	■	1,35%
Formetic, tabl. powl., 500 mg, 30 tabl.	■	■	■	0,24%
Formetic, tabl. powl., 500 mg, 90 tabl.	■	■	■	1,39%
Średnia cena produktu leczniczego Formetic® ważona udziałami w sprzedaży	■	■	■	-

1.1.2. Koszty pozostałych produktów leczniczych zawierających metforminę

W celu oszacowania średniego kosztu stosowania poszczególnych substancji wykorzystano dane z komunikatów DGL. Produkty lecznicze zawierające metforminę dostępne są na rynku wyłącznie na receptę, cena po jakiej są nabywane te leki przedstawiono w Tabeli 13 (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 średnia ważona sprzedażą danego produktu ustaloną na podstawie danych DGL (Tabela 14) - wynoszący 0,48 PLN. Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel* dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 5. 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

Zestawienie kosztów

W niniejszej analizie obliczenia przeprowadzono w oparciu o dobową dawkę metforminy. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów wszystkich leków analizowanych w ramach niniejszej analizy.

Tabela 6. Zestawienie kosztów

Nazwa produktu	Cena za DD [PLN]		
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa wspólna
Średnia cena produktu leczniczego Formetic® ważona udziałami w sprzedaży	■	■	■
Średnia cena metforminy ważona udziałami w sprzedaży	0,00	0,48	0,48

1.3.3. Compliance

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

1.4. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie)

Tabela 7. Zestawienie parametrów wejściowych - analiza użyteczności kosztów

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum	
<i>Parametry kosztowe</i>				

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum	
Cena za DD produktów leczniczych Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku: perspektywa NFZ	████████	Nie dotyczy		
Cena za DD produktów leczniczych Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku: perspektywa wspólna	████████	Nie dotyczy		Wnioskowana cena [dane Wnioskodawcy]
Cena za DD produktów leczniczych Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku: perspektywa pacjenta	████████	Nie dotyczy		
Średnia cena za DD nierefundowanej metforminy: perspektywa NFZ	0,00 PLN	-	-	
Średnia cena za DD nierefundowanej metforminy: perspektywa wspólna i perspektywa pacjenta	0,48 PLN	0,30 PLN	0,94 PLN	Jako wartości w analizie wrażliwości przyjęto minimalną oraz maksymalną cenę za DD spośród nierefundowanych produktów leczniczych zawierających metforminę
Pozostałe parametry				
Dzienna dobową dawkę metforminy	1500 mg	████████	████████	Wartość w analizie podstawowej zgodna z ChPL [5]. Wartości testowane na podstawie opinii eksperta (minimalna, maksymalna oraz średnia wartość z odpowiedzi udzielonych przez eksperta)
Średni czas terapii	████████	████████	████████	Dane uzyskane od eksperta klinicznego [7]

1.5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

1.5.1. Analiza podstawowa - wyniki

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy CMA w populacji pacjentek z PCOS z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), perspektywy pacjenta oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Zaprezentowano także wyniki analizy progowej (z perspektywy wspólnej oraz NFZ), wyznaczającej cenę zbytu produktów leczniczych Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg metforminy chlorowodorku opakowanie 30, 60, 90 tabl.netto produktu, dla których koszt inkrementalny interwencja vs komparator jest równy 0,00 PLN.

Tabela 8. Wyniki analizy podstawowej.

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]		Perspektywa pacjenta [PLN]	
	Metformina (Rx)	Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg	Metformina (Rx)	Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg	Metformina (Rx)	Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg
Całkowity koszt leczenia [PLN]	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Różnica kosztów [PLN]	████████		████████	████████	████████	████████
Progowa cena zbytu netto produktów Formetic® [PLN]	0,00		████████	████████		-

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]		Perspektywa pacjenta [PLN]	
	Metformina (Rx)	Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg	Metformina (Rx)	Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg	Metformina (Rx)	Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg

1.5.2. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących wzrost/spadek wyników analizy podstawowej.

Tabela 9. Założenia analizy wrażliwości

Numer	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
1.	Dzienna dawka metforminy zgodna z DDD według WHO (2000 mg)		2000 mg
2.	Dzienna dawka metforminy na podstawie opinii eksperta klinicznego [REDACTED]	1500 mg	[REDACTED]
3.	Dzienna dawka metforminy na podstawie opinii eksperta klinicznego [REDACTED]		[REDACTED]
4.	Dzienna dawka metforminy na podstawie opinii eksperta klinicznego [REDACTED]		[REDACTED]
5.	Maksymalny czas leczenia metforminą [REDACTED]		[REDACTED]
6.	Minimalny czas leczenia metforminą [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7.	Minimalna cena za DD nierefundowanej metforminy: perspektywa wspólna i perspektywa pacjenta	0,48 PLN	0,30 PLN
8.	Maksymalna cena za DD nierefundowanej metforminy: perspektywa wspólna i perspektywa pacjenta	0,48 PLN	0,94 PLN

Wpływ na wyniki analizy wrażliwości w populacji pacjentek z PCOS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości

Wariant	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa pacjenta [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Metformina (Rx)	Formetic® 500 oraz 1000 mg	Koszt inkrementalny	Metformina (Rx)	Formetic® 500 oraz 1000 mg	Koszt inkrementalny
Analiza podstawowa	0,00					
Dzienna dawka metforminy zgodna z DDD według WHO (2000 mg)	0,00					
Dzienna dawka metforminy na podstawie opinii eksperta klinicznego	0,00					
Dzienna dawka metforminy na podstawie opinii eksperta klinicznego	0,00					
Dzienna dawka metforminy na podstawie opinii eksperta klinicznego	0,00					
Maksymalny czas leczenia metforminą	0,00					
Minimalny czas leczenia metforminą	0,00					
Minimalna cena za DD nierefundowanej metforminy: perspektywa wspólna i perspektywa pacjenta	0,00					
Maksymalna cena za DD nierefundowanej metforminy: perspektywa wspólna i perspektywa pacjenta	0,00					

1.5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

Z uwagi na technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości. Wpływ zmiany parametrów na wyniki analizy testowano w ramach szeroko wykonanej prostej, deterministycznej analizy wrażliwości, która potwierdziła stabilność wyników.

1.6. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania metforminy w leczeniu pacjentek z PCOS.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową metforminy, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library.

Wyszukiwanie zakończono dnia 28.08.2017 r.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 2.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.1. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie udało się odnaleźć żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy.

1.7. Ograniczenia i dyskusja

1.7.1. Ograniczenia analizy

W analizie efektywności klinicznej [6] wykazano istotnie wyższą skuteczność metforminy w porównaniu z placebo w leczeniu PCOS. Jednak, ze względu na to, że obecną praktyką kliniczną w leczeniu pacjentów z PCOS nie jest

brak aktywnego leczenia, a stosowanie metforminy, która nie jest finansowana przez płatnika publicznego we wskazaniu PCOS, w analizie przyjęto, że odpowiednim komparatorem jest metformina dostępna na receptę. Jest to założenie konserwatywne ze względu na wykazania istotnie statystycznie skuteczności leczenia metforminą w porównaniu z placebo/brak aktywnego leczenia. Wybór techniki analitycznej można traktować jako ograniczenie niniejszej analizy.

1.7.1. Dyskusja oraz podsumowanie

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru (Metformini hydrochloridum) w leczeniu zespołu policystycznych jajników (PCOS, ang. Polycystic ovary syndrome).

Populację docelową stanowią pacjentki z zespołem policystycznych jajników. Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg [5].

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono: analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-Minimization Analysis) dla porównania Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru refundowana vs pozostałe nierefundowane produkty lecznicze zawierające metforminę.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia - NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy pacjenta. Przyjęto jednostkową długość horyzontu czasowego równą 1 rok.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że wprowadzenie refundacji leku Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg wiąże się z oszczędnościami z perspektywy wspólnej oraz perspektywy pacjenta oraz niewielkie wydatki z budżetu NFZ wynoszące █████/pacjentka na rok terapii.

Odniesienie do odnalezionych analiz ekonomicznych

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego produktu Formetic® w leczeniu pacjentek z PCOS nie odnaleziono żadnych analiz zgodnych z rozpatrywanym problemem decyzyjnym.

1.7.2. Wnioski

Analiza minimalizacja kosztów wykazała, że wprowadzenie refundacji leku Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg wiąże się z oszczędnościami z perspektywy wspólnej oraz perspektywy pacjenta oraz niewielkie wydatki z budżetu NFZ wynoszące █████/pacjentka na rok terapii.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania metforminy u pacjentek z PCOS.

Tabela 11. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 28.08.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Metformin" or "Dimethylbiguanidine" or "Dimethylguanylguanidine" or "Glucophage" or "Metformin Hydrochloride" or "Hydrochloride, Metformin" or "Metformin HCl" or "HCl, Metformin"	16 271
2.	"Ovary Syndrome, Polycystic" or "Syndrome, Polycystic Ovary" or "Stein-Leventhal Syndrome" or "Stein Leventhal Syndrome" or "Syndrome, Stein-Leventhal" or "Sclerocystic Ovarian Degeneration" or "Ovarian Degeneration, Sclerocystic" or "Sclerocystic Ovary Syndrome" or "Polycystic Ovarian Syndrome" or "Ovarian Syndrome, Polycystic" or "Polycystic Ovary Syndrome 1" or "Sclerocystic Ovaries" or "Ovary, Sclerocystic" or "Sclerocystic Ovary"	15 407
3.	#1 AND #2	1 407
4.	economic OR economics OR economic OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "decision tree" OR "Markov model" OR microsimulation OR "Monte Carlo simulation" OR "discrete event simulation"	846 034
5.	#3 AND #4	12

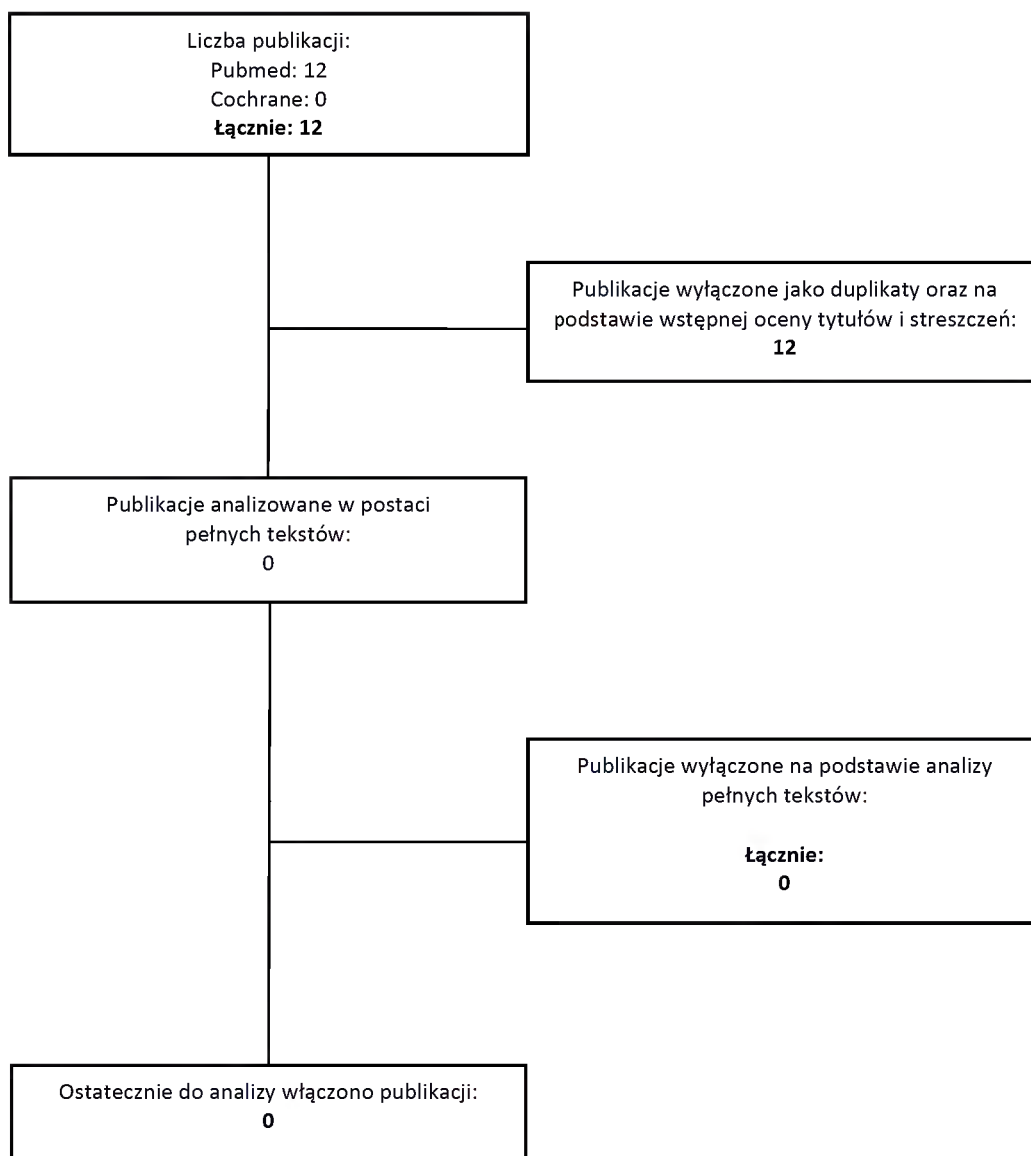
Tabela 12. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 28.08.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	2 142
2.	"Metformin" or "Dimethylbiguanidine" or "Dimethylguanylguanidine" or "Glucophage" or "Metformin Hydrochloride" or "Hydrochloride, Metformin" or "Metformin HCl" or "HCl, Metformin"	5 581
3.	#1 or #2	5 581
4.	"Ovary Syndrome, Polycystic" or "Syndrome, Polycystic Ovary" or "Stein-Leventhal Syndrome" or "Stein Leventhal Syndrome" or "Syndrome, Stein-Leventhal" or "Sclerocystic Ovarian Degeneration" or "Ovarian Degeneration, Sclerocystic" or "Sclerocystic Ovary Syndrome" or "Polycystic Ovarian Syndrome" or "Ovarian Syndrome, Polycystic" or "Polycystic Ovary Syndrome 1" or "Sclerocystic Ovaries" or "Ovary, Sclerocystic" or "Sclerocystic Ovary"	447
5.	#3 and #4	143
6.	economic or economics or economic or pharmacoeconomic or "cost effectiveness" or "cost utility" or "cost minimization" or "cost consequences" or "cost benefit" or "cost analysis" or "costs analysis" or "decision tree" or "Markov model" or microsimulation or "Monte Carlo simulation" or "discrete event simulation"	50 667
7.	#5 and #6	21
8.	#7 in Economic Evaluations and Technology Assessments	0

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



1.1. Załączniki

1.1.1. Koszty produktów leczniczych z grupy limitowej 15.0

Tabela 13. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających metforminę [9].

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 wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatno ści	Wysokość dopłaty świadczen iobiorcy
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 14. Pozostałe produkty lecznicze zawierające metforminę, na podstawie danych z komunikatów DGL [5,6].

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. powl., 1000 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765423	20,00	94 759	1 421 385	0,40%	0,37%
Avamina, tabl. powl., 1000 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765430	40,00	88 072	2 642 160	0,75%	0,69%
Avamina, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765386	20,00	139 505	2 092 575	0,60%	0,55%
Avamina, tabl. powl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765379	10,00	71 658	537 435	0,15%	0,14%
Avamina, tabl. powl., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765409	34,00	145 665	3 714 458	1,06%	0,97%
Avamina, tabl. powl., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765393	17,00	64 482	822 146	0,23%	0,22%
Etform 500, tabl. powl., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698172	30,00	9 482	213 353	0,06%	0,06%
Etform 500, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698141	20,00	8 342	125 123	0,04%	0,03%
Etform 850, tabl. powl., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698257	34,00	15 644	398 922	0,11%	0,10%
Etform 850, tabl. powl., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698271	51,00	14 112	539 771	0,15%	0,14%
Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078974	20,00	65 523	982 845	0,00%	0,26%
Formetic, tabl. powl., 1000 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990078998	60,00	253 540	11 409 280	0,00%	2,99%
Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078981	40,00	223 736	6 712 085	0,00%	1,76%
Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078950	20,00	344 641	5 169 615	0,00%	1,35%
Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078943	10,00	123 550	926 625	0,00%	0,24%

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 (łącznie z produktami leczniczymi Formetic® (tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg)	Udziały w sprzedaży całkowitej (bez analizowanej interwencji)
Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990078967	30,00	234 988	5 287 234	1,39%	0,00%
Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990079025	34,00	322 154	8 214 931	2,15%	2,34%
Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990079001	17,00	92 292	1 176 723	0,31%	0,34%
Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990079032	51,00	260 659	9 970 212	2,61%	2,84%
Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	5909990789306	34,00	483 862	12 338 481	3,23%	3,51%
Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990717248	20,00	904 812	13 572 179	3,56%	3,86%
Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	5909990789276	10,00	901 613	6 762 094	1,77%	1,93%
Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	5909990789290	17,00	250 166	3 189 617	0,84%	0,91%
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	5909990864461	40,00	701 961	21 058 825	5,52%	6,00%
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990624751	10,00	359 063	2 692 969	0,71%	0,77%
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990624768	20,00	324 451	4 866 765	1,28%	1,39%
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990213436	30,00	559 977	12 599 483	3,30%	3,59%
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990213429	15,00	436 319	4 908 583	1,29%	1,40%
Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990654598	20,00	16 186	242 790	0,06%	0,07%
Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991032913	17,00	24 556	313 089	0,08%	0,09%

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 (łącznie z produktami leczniczymi Formetic® (tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg)
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	5909991252069	80,00	36 438	2 186 265	0,57%
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	5909990933198	60,00	312 513	14 063 075	3,68%
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5909990053056	20,00	182 335	2 735 025	0,72%
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	5909990933181	40,00	378 415	11 352 445	2,97%
Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316	10,00	487 292	3654689,28	0,96%
Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316	10,00	163 695	1227713,22	0,32%
Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	5909990935253	20,00	1 110 860	16662903,39	4,37%
Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	5909990935253	20,00	293 184	4397752,86	1,15%
Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718	17,00	546 748	6971037,00	1,83%
Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	5909990935260	34,00	1 400 792	35720187,50	9,36%
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	5909990933174	30,00	112 271	2 526 098	0,66%
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	5909990933167	20,00	305 841	4 587 614	1,20%
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5909990652112	10,00	332 529	2 493 968	0,65%
Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5909990705894	20,00	5 614	84 210	0,02%
Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	5909990705474	10,00	10 179	76 343	0,02%
Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	5909990705726	17,00	5 588	71 247	0,02%

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 (łącznie z produktami leczniczymi Formetic® (tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg)	Udziały w sprzedaży całkowitej (bez analizowanej interwencji)
Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990462018	10,00	17 629	132 218	0,03%	0,04%
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	0,69%	0,75%
Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	5909990221028	80,00	411 171	24 670 260	6,46%	7,02%
Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	5909990221004	60,00	422 855	19 028 453	4,99%	5,42%
Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990220991	40,00	322 518	9 675 533	2,54%	2,76%
Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990457229	20,00	415 980	6 239 693	1,63%	1,78%
Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	90 tabl.	4013054024331	30,00	260 907	5 870 403	1,54%	1,67%
Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	120 szt. (12 blist.po 10 szt.)	5909990457236	40,00	272 914	8 187 415	2,15%	2,33%
Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990457212	10,00	254 762	1 910 713	0,50%	0,54%
Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	90 szt.	4013054024348	51,00	402 857	15 409 299	4,04%	4,39%
Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	60 tabl.	5909990457328	34,00	451 722	11 518 917	3,02%	3,28%
Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	5909990457335	68,00	374 449	19 096 884	5,00%	5,44%
Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990457311	17,00	277 497	3 538 080	0,93%	1,01%

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytoczne 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. 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.
6. 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.
7. Konsultacje dotyczące stosowania leku Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru w leczeniu zespołu policystycznych jajników, Kraków 2017. Praca nieopublikowana.
8. ██████████, Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Formetic® (Metformini hydrochloridum) w leczeniu zespołu policystycznych jajników, Kraków 2017, praca nieopublikowana
9. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
10. 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
11. ██████████ Produkt leczniczy Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg (Metformini hydrochloridum) w leczeniu zespołu policystycznych jajników.
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10BA02] (dostęp 24.08.2017)
13. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Formetic® (Metformini hydrochloridum) w leczeniu zespołu policystycznych jajników, Kraków 2017, praca nieopublikowana
14. Krasnodębska M. Zespół policystycznych jajników oraz jego leczenie. Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii AM w Warszawie.
15. Goodman N, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Androgen Excess And Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide To The Best Practices In The Evaluation And Treatment Of Polycystic Ovary Syndrome--Part 1. Endocr Pract. 2015; 21(11):1291-1300
16. Goodman N, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Androgen Excess And Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide To The Best Practices In The Evaluation And Treatment Of Polycystic Ovary Syndrome - Part 2. Endocr Pract. 2015; 21(12):1415-1426.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowania produktu leczniczego Formetic® 1000 mg oraz 500 mg, opakowania po 30, 60 oraz 90 tabletek.	12
Tabela 2. 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.	13
Tabela 3. Udziały rozważanej interwencji (Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg) w sprzedaży całkowitej produktów zawierających metforminę	13
Tabela 4. Średni koszt terapii rozważanej interwencji (Formetic® tabletki powlekane 500 oraz 1 000 mg)	13
Tabela 5. Średni koszt pozostałych leków zawierających metforminę	14
Tabela 6. Zestawienie kosztów	14
Tabela 7. Zestawienie parametrów wejściowych - analiza użyteczności kosztów	14
Tabela 8. Wyniki analizy podstawowej	15
Tabela 9. Założenia analizy wrażliwości	16
Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości	17
Tabela 11. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 28.08.2017 r.)	20
Tabela 12. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 28.08.2017 r.)	20
Tabela 13. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających metforminę [9].	22
Tabela 14. Pozostałe produkty lecznicze zawierające metforminę, na podstawie danych z komunikatów DGL [5,6].	28

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	21
--	----