



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Formetic (metformina)
we wskazaniu:
zespół policystycznych jajników
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4330.3.2017

Data ukończenia: 28 grudnia 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Zakładów Farmaceutycznych POLPHARMA SA. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016, poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACCEPT	Australasian CREI (Certificate of Reproductive Endocrinology and Infertility) Consensus Expert Panel on Trial evidence group
ACE	American College Of Endocrinology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	Analiza ekonomiczna
AEPOSS	Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society
AKL	Analiza kliniczna
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
BMI	Współczynnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
BOR	Biuro Obsługi Rady AOTMiT
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów
CRP	Białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. Cost-Utility Analysis)
CZN	Cena zbytu netto
DD	Dzienna dawka
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. Defined Daily Dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DHEA-S	Siarczan dehydroepiandrosteronu
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
eGFR	Współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ES	Endocrine Society
ESHRE/ASRM	European Society for Human Reproduction and the American Society of Reproductive Medicine
FAI	Współczynnik wolnych androgenów (ang. free androgen index)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FSH	Hormon folikulotropowy
GnRH	Gonadoliberyna (ang. Gonadotropin-releasing hormone)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HbA1C	frakcja hemoglobiny glikowanej
HDL	Lipoproteina wysokiej gęstości (ang. high-density lipoprotein)
HOMA	Homeostatyczny model oceny (ang. homeostatic model assessment)
HOMA-IR	Homeostatyczny model oceny insulinooporności (ang. Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance)

HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICSI	Docytoplazmatyczne wstrzykiwanie plemn ków (ang. intracytoplasmic sperm injection)
IFG	Nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. impaired fasting glucose)
IGF	Insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. insulin-like growth factor)
IGR	Wskaźnik insulino-glukozowy (ang. Insulin-Glucose Ratio)
IS	Istotność statystyczna
ISE	Włoskie Towarzystwo Endokrynologiczne (ang. Italian Society of Endocrinology)
IVF	Zapłodnienie pozaustrojowe (ang. in vitro fertilisation)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL	Lipoproteina niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LH	Luteina
MD	Różnica średnich
MET	Metformina
mITT	Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem i innymi kryteriami ograniczającymi liczebność (ang. modified intention-to-treat)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat)
OHSS	Zespół hiperstymulacji jajników (ang. ovarian hyperstimulation syndrome)
OGIT	Test doustnego obciążenia glukozą (ang. oral glucose tolerance test)
PCOS	Zespół policystycznych jajników
PKB	Produkt krajowy brutto
PLA	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PPAR	Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (ang. Peroxisome proliferator-activated receptors)
PTBO	Polskie Towarzystwo Badań nad Otyłością
PTE	Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTGiP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu
QUICKI	Ilościowy wskaźnik kontroli wrażliwości na insulinę (ang. quantitative insulin-sensitivity check index)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)

RSS	Instrument dzielenia ryzyka
SHGB	Globulina wiążąca hormony płciowe (ang. sex hormone binding globulin)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UMC	Uppsala Monitoring Centre
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Międzynarodowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WHR	Wskaźnik stosunku talii do bioder (ang. waist-hip ratio)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42

4.3.	Komentarz Agencji	44
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	46
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	46
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej.....	47
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	48
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	48
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.....	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	50
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji.....	50
5.4.	Komentarz Agencji.....	50
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	52
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy.....	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy.....	56
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	56
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji.....	57
6.3.	Komentarz Agencji.....	58
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	59
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	61
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	62
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	63
11.	Kluczowe informacje i wnioski	65
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	68
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	71
Źródła		73
14.	Załączniki.....	74

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopię wniosków wraz z analizami	16.10.2017 r. PLR.4600.1034.2017.2.MC PLR.4600.1035.2017.2.MC PLR.4600.1036.2017.2.MC PLR.4600.1037.2017.2.MC PLR.4600.1038.2017.3.MC PLR.4600.1039.2017.6.MC
--	---

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 1000 mg, 30 tabletek, EAN: 5909990078974;
 - Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 1000 mg, 60 tabletek, EAN: 5909990078981;
 - Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 1000 mg, 90 tabletek, EAN: 5909990078998;
 - Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 500 mg, 30 tabletek, EAN: 5909990078943;
 - Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 500 mg, 60 tabletek, EAN: 5909990078950;
 - Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 500 mg, 90 tabletek, EAN: 5909990078967.
 - Wnioskowane wskazanie:
Zespół policystycznych jajników.
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
-

Proponowana cena zbytu netto:

- ██████████ (Formetic 1000 mg, 30 tabl.);
 - ██████████ (Formetic 1000 mg, 60 tabl.);
 - ██████████ (Formetic 1000 mg, 90 tabl.);
 - ██████████ (Formetic 500 mg, 30 tabl.);
 - ██████████ (Formetic 500 mg, 60 tabl.);
 - ██████████ (Formetic 500 mg, 90 tabl.).
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny:

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19

83-200 Starogard Gdański

Polska

Wnioskodawca:

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19

83-200 Starogard Gdański

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 16 października 2017 r., znak PLR.4600.1034.2017.2.MC, PLR.4600.1035.2017.2.MC, PLR.4600.1036.2017.2.MC, PLR.4600.1037.2017.2.MC, PLR.4600.1038.2017.3.MC, PLR.4600.1039.2017.6.MC (data wpływu do AOTMiT 24 października 2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 1000 mg, 30 tabletek, EAN: 5909990078974;
- Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 1000 mg, 60 tabletek, EAN: 5909990078981;
- Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 1000 mg, 90 tabletek, EAN: 5909990078998;
- Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 500 mg, 30 tabletek, EAN: 5909990078943;
- Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 500 mg, 60 tabletek, EAN: 5909990078950;
- Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 500 mg, 90 tabletek, EAN: 5909990078967.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20 listopada 2017 r., znak OT.4330.3.2017.AKJ.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 8 grudnia 2017 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Formetic (Metformini hydrochloridum) w leczeniu zespołu policystycznych jajników. [REDACTED], Instytut Arcana, Kraków, sierpień 2017
- Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Formetic (Metformini hydrochloridum) w leczeniu zespołu policystycznych jajników. [REDACTED], Instytut Arcana, Kraków, sierpień 2017
- Produkt leczniczy Formetic tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg (Metformini hydrochloridum) w leczeniu zespołu policystycznych jajników – analiza ekonomiczna. [REDACTED], Instytut Arcana, Kraków, sierpień 2017
- Produkt leczniczy Formetic tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg (Metformini hydrochloridum) w leczeniu zespołu policystycznych jajników – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDACTED], Instytut Arcana, Kraków, 2017
- Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Formetic tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg (Metformini hydrochloridum) w leczeniu zespołu policystycznych jajników. [REDACTED], Instytut Arcana, Kraków, 2017
- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do minimalnych wymagań raportu HTA dla produktu leczniczego Formetic w odpowiedzi na pismo znak OT.4330.3.2017.AKJ.3 z dnia 20.11.2017 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 1000 mg, 30 tabletek, EAN: 5909990078974; Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 1000 mg, 60 tabletek, EAN: 5909990078981; Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 1000 mg, 90 tabletek, EAN: 5909990078998; Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 500 mg, 30 tabletek, EAN: 5909990078943; Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 500 mg, 60 tabletek, EAN: 5909990078950; Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 500 mg, 90 tabletek, EAN: 5909990078967
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	A10BA02 Doustne leki przeciwcukrzycowe, pochodne biguanidu
Substancja czynna	chlorowodorek metforminy
Wnioskowane wskazanie	Zespół policystycznych jajników
Dawkowanie	<u>Zespół policystycznych jajników</u> Zwykle dawka wynosi 500 mg (1 tabletkę powlekaną leku Formetic 500 mg lub ½ tabletkę powlekaną leku Formetic 1000 mg) trzy razy na dobę.*
Droga podania	Lek Formetic podawany jest doustnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Metformina działa prawdopodobnie na drodze trzech mechanizmów: (1) zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy; (2) w mięśniach poprzez zwiększenie wrażliwości komórek na insulinę, wzmacnia obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie; (3) opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach.

Źródło: ChPL Formetic

*brak ustalonego dawkowania u młodzieży z PCOS; zgodnie z ChPL „przed rozpoczęciem stosowania metforminy u dzieci i młodzieży należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2”

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	05.11.2007 r. – data wydania pierwszego pozwolenia, 04.10.2012 r. – data ostatniego przedłużenia pozwolenia; procedura MPR (Procedura Wzajemnego Uznanie)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii. <ul style="list-style-type: none"> ○ U dorosłych chlorowodorek metforminy może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną. ○ U dzieci w wieku powyżej 10 lat i młodzieży chlorowodorek metforminy może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną. • Stan przedcukrzycowy: nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) i (lub) nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii. • Zespół policystycznych jajników (PCOS).
Status leku sierocego	Nie dotyczy

Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak
---------------------------------------	------

Źródło: ChPL Formetic

IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. *Impaired Fasting Glycaemia*); IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. *Impaired Glucose Tolerance*); PCOS – zespół policystycznych jajników (ang. *Polycystic Ovary Syndrome*)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Formetic nie podlegał dotychczas bezpośredniej ocenie Agencji. Jednakże Agencja dwukrotnie oceniała zasadność rozszerzenia refundacji produktów leczniczych zawierających metforminę (w tym leku Formetic) o wskazania pozarejestacyjne, w tym m.in. zespół policystycznych jajników. Zarówno w 2013, jak i 2015 roku Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowała objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających metforminę w analizowanym wskazaniu. Treści wcześniejszych opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Należy zaznaczyć, że produkty lecznicze zawierające metforminę do kwietnia 2017 roku włącznie były refundowane we wskazaniu pozarejestacyjnym: zespół policystycznych jajników. Od maja 2017 roku leki przestały być refundowane w PCOS ze względu na otrzymanie przez lek Formetic rejestracji w tym wskazaniu.







Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące omawianego zagadnienia

Nr i data wydania	Opinia/Stnowiska RP
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 52/2015 z dnia 12 marca 2015 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną metforminum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL</p>	<p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków (...) zawierających substancję czynną metforminum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, tj. zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy, zespół policystycznych jajników.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada Przejrzystości uznała, że praktyka kliniczna oraz dowody naukowe uzasadniają stosowanie metforminum w zespole policystycznych jajników (PCOS). Odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne uwzględniające zastosowanie metforminy w leczeniu zespołu policystycznych jajników. Metformina zalecana jest u pacjentek z zespołem policystycznych jajników jako leczenie wspomagające płodność (wywołanie owulacji) w połączeniu z cytrynianem klomifenu. Ponadto rekomenduje się stosowanie metforminy u pacjentek z PCOS w pierwszej linii leczenia zmian skórnych, powikłań ciąży oraz otyłości. Odnaleziono jedną niskiej jakości rekomendację zastosowania metforminy dotyczącą redukcji insulinooporności z użyciem metforminy u chorych bez zdiagnozowanej cukrzycy.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków wymienionych w załączniku do pisma w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL</p>	<p>Rada Przejrzystości wyraziła pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne: metformina we wskazaniach pozarejestacyjnych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); 2. zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; 3. zespół policystycznych jajników. <p><u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność metforminy (...) w zespole policystycznych jajników (metformina) została potwierdzona w badaniach naukowych.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	500 mg x 30 tabl. –  PLN 500 mg x 60 tabl. –  PLN 500 mg x 90 tabl. –  PLN 1000 mg x 30 tabl. –  PLN 1000 mg x 60 tabl. –  PLN 1000 mg x 90 tabl. –  PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%

Grupa limitowa	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie przedstawiono

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zespół policystycznych jajników
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z jednym ze wskazań rejestracyjnych leku.

Warto zauważyć, iż we wniosku nie wskazano wieku kobiet, dla których lek mógłby być refundowany. W wyjaśnieniu przekazanym przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, iż w raporcie oceniano populację, *której wiek określono jako wiek rozrodczy, który istotnie nie musi oznaczać osiągnięcia pełnoletności. Jest to wiek, w którym kobieta jest biologicznie zdolna do urodzenia dziecka. W umiarkowanej strefie klimatycznej, wiek ten określa się w zakresie od 15 do 49 lat.* Tym samym wnioskowane wskazanie obejmuje zarówno kobiety dorosłe, jak i nastolatki z PCOS. Również eksperci kliniczni Agencji wskazali na możliwość stosowania metforminy u osób poniżej 18 r.ż. z PCOS. W ChPL widnieje jednak stwierdzenie, iż w przypadku dzieci i młodzieży „przed rozpoczęciem stosowania metforminy należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2”. W związku z powyższym nie jest jasne czy refundacja leku Formetic u nastolatków z PCOS będzie zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym leku.

Wnioskodawca deklaruje w APD, że produkt leczniczy Formetic jest jedynym lekiem zarejestrowanym w Polsce w leczeniu PCOS, co nie jest zgodne z prawdą, gdyż takie samo wskazanie rejestracyjne posiada lek Metformax, również zawierający metforminę. Informację taką zawiera ChPL Metformax zatwierdzony 22 czerwca 2017 r., czyli przed datą złożenia wniosku o refundację dla preparatów Formetic (11 września 2017 r.).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Analizowane prezentacje leku Formetic są obecnie refundowane we wskazaniu cukrzyca oraz we wskazaniu pozarejestracyjnym zespołu insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy. Lek wydawany jest w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową. W przypadku wydania pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Formetic we wskazaniu zespół policystycznych jajników, będzie on dostępny w aptece na receptę za odpłatnością 30%. Zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, lek stosowany powyżej 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej. Szacując koszt stosowania leku Formetic we wskazaniu zespół policystycznych jajników przez okres 30 dni, koszt terapii zgodnie z DDD nie przekracza wartość 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, co kwalifikuje lek do odpłatności 30%. Tym samym poziom odpłatności wyznaczony przez wnioskodawcę jest prawidłowy.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje włączenie analizowanych prezentacji leku Formetic we wskazaniu leczenie zespołu policystycznych jajników do istniejącej grupy limitowej 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina. W ramach grupy limitowej 15.0 są obecnie refundowane analizowane prezentacje leku Formetic we wskazaniu cukrzyca oraz we wskazaniu pozarejestracyjnym zespołu insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, kryterium kwalifikacji leków do wspólnej grupy limitowej jest m.in. obecność tych samych wskazań lub przeznaczeń. Biorąc pod uwagę opinię ekspertów klinicznych, w których wskazują oni, iż lek metformina może być stosowany u pacjentek z PCOS, u których występuje insulinooporność, zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej jest zasadne (należy zauważyć, iż leki

zawierające metforminę we wskazaniu insulinooporność są już refundowane). Biorąc jednak pod uwagę zapisy ChPL, w której wskazuje się, iż 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, włączenie leku do istniejącej grupy limitowej może nie być w pełni uzasadnione.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Proponowana cena zbytu netto dla poszczególnych prezentacji leku Formetic wynosi w zależności od dawki oraz liczby tabletek w opakowaniu: 500 mg x 30 tabl. – █████ PLN, 500 mg x 60 tabl. – █████ PLN, 500 mg x 90 tabl. – █████ PLN, 1000 mg x 30 tabl. – █████ PLN, 1000 mg x 60 tabl. – █████ PLN i 1000 mg x 90 tabl. – █████ PLN.

████████████████████ – Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105). Należy wskazać, że zgodnie z powyższym Obwieszczeniem, ceny zbytu netto analogicznych produktów leczniczych Metformax (lek zarejestrowany we wskazaniu zespół policystycznych jajników) wynoszą: 500 mg x 30 tabl. – 3,15 PLN, 500 mg x 60 tabl. – 5,29 PLN, 1000 mg x 30 tabl. – 5,30 PLN, 1000 mg x 60 tabl. – 10,55 PLN, 1000 mg x 90 tabl. – 15,70 PLN.

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Kod ICD-10

E28.2 zespół policystycznych jajników

E28.21 zespół sklerotycznych jajników

E28.22 zespół Stein-Leventhala

Definicja

Zespół policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome* – PCOS) to częste zaburzenie, stanowiące najczęstszą przyczynę niepłodności z powodu braku jajczkowania w krajach rozwiniętych. PCOS rozpoznaje się klinicznie, jeśli są spełnione przynajmniej 2 z następujących kryteriów (tzw. kryteria rotterdamskie): utrzymujące się rzadkie jajczkowanie lub jego brak; kliniczne lub biochemiczne cechy hiperandrogenizmu; wielotorbielowatość jajników w badaniu ultrasonograficznym. Rozpoznanie PCOS jest możliwe dopiero po wykluczeniu hiperprolaktynemii, zaburzeń czynności tarczycy oraz przerostu nadnerczy.

Źródło: BOR.434.2.2017

Epidemiologia

PCOS występuje u 5 – 10% kobiet w wieku prokreacyjnym. Szczegółowe dane epidemiologiczne są zależne m.in. od przyjętych kryteriów diagnostycznych. W ramach przeglądu systematycznego badań raportujących rozpowszechnienie PCOS Bozdag 2016 uzyskano następujące wyniki: 6% wg kryteriów NIH (ang. *National Institutes of Health*), 10% wg kryteriów rotterdamskich oraz 10% wg kryteriów AE-PCOS (ang. *Androgen Excess and PCOS Society*). Niepłodność dotyczy 73% kobiet z PCOS.

Źródło: BOR.434.2.2017, Bozdag 2016, Szczekliak 2017

Etiologia i obraz kliniczny

Dokładny mechanizm patogenezy PCOS nie został dotychczas do końca wyjaśniony. Objawy kliniczne zależą nie tylko od profilu hormonalnego, ale także od wrażliwości tkanek docelowych na hormony steroidowe oraz od współistnienia otyłości, co tłumaczy występowanie różnych fenotypów tej jednostki chorobowej. U kobiet z PCOS dochodzi do defektu postreceptorowego polegającego na zaburzeniach fosforylacji kinazy tyrozynowej. W etiopatogenezie PCOS wydaje się mieć istotne znaczenie zwiększona aktywność cytochromu P450c17 (gen CYP 17), niezbędnego katalizatora syntezy androgenów, który wykazuje działanie 17-hydroksylazy i 17,20-liazy; 17-hydroksylaza w komórkach tekalnych jajnika powoduje konwersję progesteronu do 17-hydroksyprogesteronu, który z kolei pod wpływem 17,20-liazy jest przekształcany do androstendionu.

Zmieniona aktywność enzymatyczna może prowadzić do nadmiernej produkcji androgenów zarówno pochodzenia jajnikowego, jak i nadnerczowego. Poza tym insulina może wpływać na zwiększoną produkcję

androstendionu oraz może zmniejszać aktywność aromatazy przekształcającej testosteron w estradiol. W tkance tłuszczowej u kobiet z PCOS i z towarzyszącą insulinoopornością opisano defekty, które odpowiadają za obniżoną wrażliwość na insulinę. Poza tym, podobnie jak w insulinooporności występującej w populacji ogólnej, w komórkach mięśni szkieletowych kobiet z PCOS obserwuje się zablokowanie dróg przewodzenia sygnałów regulujących procesy metaboliczne, ale nie mitogenne. Nie bez znaczenia pozostaje także lipotoksyczność, która również prowadzi do rozwoju insulinooporności. U kobiet z PCOS stwierdzono zwiększoną lipolizę z towarzyszącym wzrostem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych oraz lipotoksyczność, która zależy od zmian lipolitycznych i antylipolitycznych odpowiednich receptorów w trzewnej tkance tłuszczowej. Zaobserwowano, bowiem, że tkanka podskórna kobiet z PCOS jest oporna na lipolityczne działanie katecholamin, co może tłumaczyć wzrost masy ciała u kobiet z PCOS

U kobiet z PCOS i prawidłową masą ciała zaobserwowano zaburzoną postreceptorową wrażliwość na katecholaminy, co prowadzi w konsekwencji do wzrostu lipolizy i podwyższenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych. Stwierdzono, że u otyłych kobiet czynniki, takie jak: wzrost stężeń leptyny (jak również osoczowych stężeń receptora – sOB-R), insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-I i IGF-II, *insulin-like growth factor*) oraz białek wiążących IGF (przede wszystkim IGFBP-I, ang. *insulin-like growth factor binding protein I*) wywołują razem z insuliną synergistyczny efekt na jajnikową steroidogenezę. Podwyższone stężenie insuliny w surowicy, często stwierdzane u kobiet z PCOS, powoduje obniżoną produkcję białek insulinozależnych przez hepatocyty, a w szczególności globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*), czego konsekwencją jest podwyższone stężenie frakcji wolnych hormonów o działaniu androgennym. Należy podkreślić, że insulina stymuluje steroidogenezę nie tylko poprzez interakcję z receptorem insulinowym i receptorem dla IGF-I – zlokalizowanymi w obrębie komórek ziarnistych, tekalnych i podścieliska jajnika, ale także poprzez równoczesne pobudzanie jajnika przez LH. Nieprawidłowy przebieg aktywacji receptora dla insuliny jest przyczyną zaburzenia przekazywania sygnału wewnątrz komórki i w konsekwencji rozwoju insulinooporności. Podwyższone wydzielanie LH przez komórki przysadki stwierdza się u około 40% kobiet z PCOS. LH stymuluje steroidogenezę w komórkach tekalnych jajnika, co z kolei ma wpływ na podwyższone stężenie androgenów. Hiperinsulinemia powoduje zwiększenie wrażliwości komórek ziarnistych jajnika na lutropinę, a może temu sprzyjać zwiększenie amplitudy pulsów LH z przedniego płata przysadki.

Podwyższone stężenie LH może prowadzić do przedwczesnego dojrzewania komórek ziarnistych, co z kolei uniemożliwia osiągnięcie stadium pęcherzyka dominującego i w konsekwencji powoduje zaburzenia miesiączkowania o charakterze rzadkich miesiączek, pierwotnego lub wtórnego braku miesiączki. Jednocześnie insulina poprzez synergistyczne działanie z LH stymuluje komórki tekalne do zwiększonej syntezy androgenów. Według niektórych badaczy definicja PCOS pozostaje niekompletna, gdyż nie obejmuje wielu istotnych współistniejących zaburzeń metabolicznych. Udowodniono, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej u kobiet z PCOS występują częściej niż wśród populacji zdrowych kobiet. Szacuje się, że upośledzona tolerancja glukozy występuje u około 10% kobiet z PCOS i prawidłową masą ciała, a ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 u kobiet z PCOS jest 3–7 razy wyższe niż w odpowiednio dobranej pod względem wieku i masy ciała grupie zdrowych kobiet.

W grupie kobiet z PCOS występowanie insulinooporności waha się w granicach 62–80% chorych kobiet ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) powyżej 30 kg/m² i 11–50% kobiet z BMI poniżej 25 kg/m². Szacuje się, że około 40–60% kobiet z PCOS ma nadwagę lub otyłość. Jak już wcześniej wspomniano, wobec zróżnicowania etnicznego PCOS, otyłość u Hiszpanek, Chinek, Włosek i Amerykanek występuje odpowiednio w 20%, 43%, 38% i 69%. Zespół metaboliczny lub indywidualne czynniki ryzyka są rozpoznawane u około 43% w badaniach populacji amerykańskiej kobiet z PCOS, co stanowi niespełna 2-krotnie wyższy odsetek niż w ogólnej populacji kobiet i jest niezależny od masy ciała. Soares i wsp., badając populację kobiet w Brazylii, wykazali, że kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego są spełnione u około 28% pacjentek z PCOS.

Natomiast wyniki badań prowadzonych przez włoskich badaczy dowodzą występowania zespołu metabolicznego u około 8% kobiet z PCOS oraz u niespełna 2,5% w grupie kontrolnej. W populacji włoskiej kobiety z PCOS mają mniejszy BMI oraz mniejsze stężenie trójglicerydów w porównaniu z Amerykankami, ale nadal ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego jest 4-krotnie wyższe w porównaniu z kobietami w całej populacji w podobnym przedziale wiekowym.

Źródło: BOR.434.2.2017

Leczenie

Leczenie ma charakter objawowy i obejmuje w zasadzie cały okres rozrodczy, a dobór terapii zależy od aktualnego celu, który koreluje z wiekiem pacjentki. Zaburzenia miesiączkowania i skórne objawy hiperandrogenizacji stanowią cel leczenia nastolatek i młodych kobiet, niepłodność – kobiet w wieku 25 – 40 lat,

natomiast nadmiernie obfite miesiączki i krwotoki z macicy związane z rozrostem endometrium to problem występujący po 40 r.ż. Wynik leczenia zależy jednak od normalizacji wydzielania androgenów.

Wśród możliwych opcji terapeutycznych można wskazać:

- leki zmniejszające wytwarzanie lub hamujące działanie androgenów: octan cyproteronu, spironolakton, drospirenon, flutamid;
- dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne, które łagodzą objawy hiperandrogenizmu poprzez hamowanie wydzielania LH (luteina);
- leki pobudzające jajeczkowanie: cytrynian klomifenu, inhibitory aromatazy. W przypadku oporności na takie leczenie stosuje się gonadotropinę FSH, leczenie chirurgiczne (kauteryzacja jajników), w dalszym zaś etapie techniki rozrodu wspomaganego;
- metforminę – zwłaszcza u chorych z nadwagą i otyłością, zmniejsza insulinooporność oraz stężenie wolnego testosteronu i androstendionu we krwi;
- leczenie składowych zespołu metabolicznego, m.in. otyłości, zaburzeń lipidowych, insulinooporności.

Ponadto jako postępowanie nefarmakologiczne wskazuje się zmianę stylu życia, obejmującą stosowanie zbilansowanej diety, regularną aktywność fizyczną oraz utrzymanie prawidłowej masy ciała.

Źródło: Szczeklik 2017, BOR.434.2.2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Uzyskane dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych w zakresie danych epidemiologicznych dot. pacjentek z zespołem policystycznych jajników

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
Prof. dr hab. Lechosław Putowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości woj. lubelskie	<i>Uważa się, że zespół policystycznych jajników dotyka 5-10% kobiet w wieku rozrodczym. Podanie dokładnej liczby chorych nie jest możliwe ze względu na różne kryteria stosowane w definiowaniu zespołu. Według niektórych odsetek ten może sięgać nawet 15%.</i>	<i>Ocena liczby pacjentek cierpiących z powodu PCOS w Polsce wymaga przeprowadzenia badań, a w chwili obecnej możliwa jest ocena na podstawie danych z literatury przedmiotu.</i>	<i>W grupie pacjentek z PCOS 20% wykazuje zaburzenia w metabolizmie glukozy.</i>	<i>Nisha Nathan i Shannon D. Sullivan, Current Pharmaceutical Biotechnology, 2014, 15, 70-83</i>
Prof. dr hab. Romuald Dębski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości woj. mazowieckie	<i>PCOS jest najczęstszą endokrynopatią wśród kobiet w okresie prokreacyjnym. Szacuje się, że problem ten dotyczy 7-10% kobiet. Wg danych GUS za 2014 r. w Polsce żyło ok. 7 800 000 kobiet w przedziale wiekowym 18-44 lat. Tak więc problem PCOS dotyka 540 000 -780 000 Polek. Nie są to dane pełne albowiem zespół policystycznych jajników dotyczy coraz częściej młodocianych i spotykany jest już u dziewczynek w 13 roku życia.</i>	Brak informacji	Brak informacji	Brak informacji

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
Dr hab. Stanisław Horák Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości woj. śląskie	4 – 12% kobiet w wieku rozrodczym	7 700- 23 200	20 – 40%	<i>Piotr Skalba, Endokrynologia Ginekologiczna; Dane GUS za 2016 r.</i>

PCOS – zespół policystycznych jajników

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie danych NFZ dotyczących refundacji leków zawierających substancję czynną metforminum we wskazaniu: zespół policystycznych jajników otrzymanych w ramach pracy nad raportem BOR.434.2.2017.

Należy zauważyć, iż w ramach ww. raportu wskazano również liczebność pacjentów z rozpoznaniem wg kodu ICD-10: E16.1 (Inne hipoglikemie), E88.8 (Inne określone zaburzenia metaboliczne) oraz E88.9 (Zaburzenia metaboliczne, nieokreślone), w ramach których również mogą być refundowane produkty lecznicze zawierające metforminum dla pacjentek z insulinoopornością i PCOS. Nie ma jednak możliwości oszacowania, jaki odsetek pacjentów z zespołami insulinooporności może stanowić populacja pacjentek z PCOS.

Tabela 7. Liczba pacjentów stosujących substancję czynną metforminum w latach 2014–2016 w podziale na rozpoznania na podstawie danych NFZ, pismo znak: DGL.036.13.2017 (2017.9568.MB) z 7.02.2017 r.

Rozpoznanie (kod ICD-10)	Rok		
	2014	2015	2016
Zespół policystycznych jajników (ICD-10 E28.2)	5 455	4 084	3 105
Zespoły insulinooporności (ICD-10 E16.1, E88.8, E88.9)	7 312	7 833	8 132
Łącznie	12 767	11 917	11 237

Komentarz analityków Agencji:

Na podstawie danych przedstawionych przez ekspertów klinicznych analitycy Agencji przeprowadzili uproszczone oszacowania własne liczebności populacji pacjentek z PCOS.

Oszacowań liczby pacjentek, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją dokonano przy przyjęciu:

- liczebności populacji kobiet w wieku rozrodczym 15-49 lat w 2016 r. na podstawie Rocznika demograficznego 2017 <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2017,3,11.html> – 9 128 622 osób;
- obecnej liczby kobiet z PCOS w Polsce – jako średnia z odsetków wskazywanych przez ekspertów klinicznych – 8%;
- odsetka pacjentek, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją na podstawie opinii ekspertów – od 20 do 40%.

Oszacowana w ten sposób liczba pacjentek wynosi od 146 058 do 292 116 osób. Wartości te są znacznie wyższe niż liczba pacjentek leczona w poprzednich latach metforminą w ramach refundacji aptecznej. Należy także zauważyć, że wartość wskazana przez eksperta, którego opinią posłużył się wnioskodawca w ramach prac nad analizami – [redacted] pacjentek z PCOS i insulinoopornością, również odbiega od ostatecznie przyjętej w analizie wpływu na budżet liczebności i jest bliższa oszacowaniom analityków Agencji.

Zastanawiający pozostaje fakt, iż populacja pacjentek z PCOS przyjmujących metforminę w ramach refundacji aptecznej w latach 2014-2016 uległa zmniejszeniu. Z drugiej jednak strony populacja pacjentów przyjmujących metforminę ze względu na rozpoznanie: zespoły insulinooporności (ICD-10 E16.1, E88.8, E88.9) uległa niewielkiemu wzrostowi. Należy również zauważyć, iż zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105) dla pacjentek

z nieprawidłową tolerancją glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi, dostępne są również dwie prezentacje leku Metformax 500. Stąd trudno jest wnioskować czy w rzeczywistości populacja pacjentek z PCOS coraz rzadziej stosuje metforminę, czy też stosuje ją ze względu na inne rozpoznanie.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 21 listopada 2017 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (<http://www.health.govt.nz/>);
- Tripdatabase (<https://www.tripdatabase.com/>).

Ponadto przeszukano strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie, w tym: Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego: www.ptendo.org.pl, Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników: www.ptgin.pl, Endocrine Society: www.endocrine.org, American Association of Clinical Endocrinologists: www.aace.com, Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society: www.ae-society.org.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji postępowania klinicznego. Ograniczono się do przedstawienia zaleceń z wytycznych klinicznych opublikowanych po 2011 roku, ze względu na duże ryzyko braku aktualności zaleceń w starszych publikacjach.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej pierwszą linią leczenia kobiet z PCOS, u których stwierdzono nadwagę lub otyłość jest zmiana stylu życia obejmująca ćwiczenia fizyczne oraz zmniejszenie spożycie kalorii. U kobiet planujących zajście w ciążę wytyczne WHO z 2016 r. rekomendują, aby zmiana stylu życia trwała ok. 3-6 miesięcy, co pozwoli na redukcję 5-7% masy ciała. Powyższy czas ma pozwolić na ocenę wpływu powyższych zmian na wystąpienie owulacji.

Odnalezione wytyczne w leczeniu niepłodności spowodowanej brakiem owulacji rekomendują jako terapię I linii:

- cytrynian klomifenu lub letrozol (*wysoka jakość dowodów*) lub ewentualnie metforminę w przypadku, jeżeli nie są dostępne urządzenia do monitorowania terapii klomifenem lub letrozolem, które są lekami skuteczniejszymi niż metformina (*wysoka jakość dowodów*) – WHO 2016,
- cytrynian klomifenu (metformina nie jest rekomendowana jako terapia I linii) – ISE 2015,
- cytrynian klomifenu, metformina lub połączenie obu leków – NICE 2013,
- cytrynian klomifenu (lub porównywalne modulatory estrogeny takie jak letrozol) – ES 2013.

W przypadku oporności na terapię cytrynianem klomifenu, rekomendowaną terapią II linii są:

- gonadotropiny lub cytrynian klomifenu w skojarzeniu z metforminą lub laparoskopowa diatermia jajników (*niska jakość dowodów*) – WHO 2016,
- cytrynian klomifenu w skojarzeniu z metforminą – ISE 2015,
- laparoskopowa diatermia jajników, cytrynian klomifenu w skojarzeniu z metforminą, jeśli nie były zaoferowane w ramach terapii I linii, gonadotropiny – NICE 2013.

Kolejną linią leczenia niepłodności spowodowanej brakiem owulacji jest przeprowadzenia zapłodnienia in vitro (IVF) (WHO 2016, ISE 2015). W przypadku zastosowania IVF z protokołem uwzględniającym agonistę GnRH rekomendowane jest dodanie metforminy w celu zmniejszenia ryzyka zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS)

(WHO 2015, ACCEPT 2015, ES 2013). Wytyczne ISE z 2015 r. zalecają również podanie metforminy u kobiet poddawanych stymulacji gonadotropinami w celu zapobiegania wystąpieniu OHSS.

Ponadto wytyczne u młodzieży oraz kobiet z PCOS nieplanujących zajścia w ciążę rekomendują zastosowanie:

- metforminy w monoterapii lub skojarzeniu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i lekami antyandrogenicznymi – AACE/ACE 2015,
- doustnych środków antykoncepcyjnych, metforminy lub obu metod jednocześnie – ISE 2015,
- hormonalnych środków antykoncepcyjnych (nie zaleca się metforminy jako terapii pierwszej linii w leczeniu zmian skórnych, zapobieganiu komplikacjom ciążyowym oraz leczeniu otyłości u kobiet z PCOS; metformina jest zalecana w celu leczenia nieprawidłowej tolerancji glukozy lub zespołu metabolicznego) – ES 2013.

Ponadto odnalezione wytyczne wskazują, iż metformina w monoterapii jest zalecana kobietom z PCOS:

- nieplanującym ciąży, które oczekują długotrwałego wznowienia owulacji, szczególnie tych z zaburzeniami metabolicznymi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na zmianę stylu życia (ISE 2015),
- w przypadku występowania u nich cukrzycy typu 2 lub zaburzeń tolerancji glukozy, jeśli zmiana stylu życia nie przyniosła rezultatów (ES 2013),
- u których występują nieregularne cykle menstruacyjne i u których nie jest możliwe stosowanie farmakologicznej antykoncepcji (ES 2013).

Polskie wytyczne przygotowane przez PTG/PTMR w 2012 roku wskazują, iż u pacjentek z PCOS do stymulacji owulacji podaje się cytrynian klomifenu, gonadotropiny rekombinowane oraz wysokooczyszczzone moczopochodne preparaty gonadotropin menopauzalnych. Dodatkowo u pacjentek ze współistniejącymi zaburzeniami tolerancji glukozy, przy braku odpowiedniej odpowiedzi na stymulację cytrynianem klomifenu, może być wskazane podanie metforminy. Natomiast wytyczne PTBO z 2011 roku rekomendują rozważenie u pacjentek z PCOS z nieprawidłową glikemią na czczo i upośledzoną tolerancją glukozy zastosowanie metforminy jako uzupełnienia strategii modyfikacji stylu życia.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTG/PTMR 2012 (Polska) Konflikt interesów: nie przedstawiono inf.	U pacjentek z PCOS do stymulacji owulacji podaje się cytrynian klomifenu, gonadotropiny rekombinowane oraz wysokooczyszczzone moczopochodne preparaty gonadotropin menopauzalnych. Dodatkowo u pacjentek ze współistniejącymi zaburzeniami tolerancji glukozy, przy braku odpowiedniej odpowiedzi na stymulację cytrynianem klomifenu, może być wskazane podanie metforminy . Laparoskopowe leczenie PCOS elektrokauterizacją, laserowy drilling lub częściowa klinowa resekcja jajników) powinno być stosowane wyłącznie u kobiet, które nie odpowiadają na stymulację jajczkowania. <i>Brak informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>
PTBO 2011 (Polska) Konflikt interesów: nie przedstawiono inf.	Stosowanie metforminy w dawce początkowej 500 mg 2 razy dziennie, a następnie 850 mg 2 razy dziennie, jako uzupełnienie strategii modyfikacji stylu życia, powinno się rozważyć u osób poniżej 60. roku życia z nieprawidłową glikemią na czczo i upośledzoną tolerancją glukozy, u których występuje m.in. zespół policystycznych jajników (PCOS). Potencjalna korzyść wynikająca ze stosowania metforminy w stanach przedcukrzycowych u kobiet z PCOS polega na: zmniejszeniu stężenia androgenów, zwiększeniu częstości cykli owulacyjnych i poprawie płodności. <i>Brak informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>
Wytyczne zagraniczne	
WHO 2016 (Świat) Konflikt interesów: brak konfliktów interesów	Terapią pierwszej linii u kobiet z PCOS, ukierunkowaną na utratę masy ciała przez kobiety otyłe i zapobieganie wzrostowi masy ciała kobiet szczupłych, powinny być ćwiczenia fizyczne oraz zmniejszenie spożycia energii (<i>umiarkowana jakość dowodów</i>). U kobiet z nadwagą i otyłością z PCOS zmiana stylu życia (bez połączenia z terapią farmakologiczną) powinna być terapią pierwszej linii przez 3-6 miesięcy w celu redukcji 5-7% masy ciała, aby stwierdzić czy

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wywoła to owulację (<i>niska jakość dowodów</i>).</p> <p><u>Metody stymulacji owulacji w przypadku niepłodności spowodowanej brakiem owulacji u kobiet z PCOS (zalecenia dla kobiet z satysfakcjonującym BMI) (silna rekomendacja):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pierwsza linia: cytrynian klomifenu lub letrozol (<i>wysoka jakość dowodów</i>), - druga linia: gonadotropiny lub cytrynian klomifenu w skojarzeniu z metforminą lub laparoskopowa diatermia jajników (<i>niska jakość dowodów</i>), - trzecia linia: IVF i protokół z antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) (<i>dobra jakość dowodów</i>), <p><u>Rekomendacje dla metforminy (słaba rekomendacja):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metformina może być stosowana w monoterapii w celu poprawy wskaźników owulacji i wskaźnika ciąży u kobiet z PCOS, u których nie występuje owulacja i u których wykluczono bezpłodność z innych przyczyn, jeżeli nie są dostępne urządzenia do monitorowania terapii klomifenem lub letrozolem, które są lekami skuteczniejszymi niż metformina (<i>wysoka jakość dowodów</i>), - metformina w skojarzeniu z cytrynianem klomifenu w celu poprawy wyników dotyczących płodności jest bardziej wskazana niż pozostanie przy monoterapii cytrynianem klomifenu u kobiet z PCOS, które są odporne na cytrynian klomifenu (<i>wysoka jakość dowodów</i>), - nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić stosowanie innych substancji uwrażliwiających na działanie insuliny, takich jak tiazolidynodiony, D-chiro-inozytol i mio-inozytol w leczeniu bezowulacyjnych pacjentek z PCOS (<i>dowody niepodlegające ocenie jakości</i>). <p>W wytycznych wskazano również, że w przypadku stosowania IVF z protokołem uwzględniającym agonistę GnRH dodanie metforminy zmniejsza ryzyko występowania zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) (<i>wysoka jakość dowodów</i>).</p> <p>Źródło finansowania: WHO</p>
<p>AACE/ACE 2015 (Stany Zjednoczone) Konflikt interesów: nie przedstawiono inf.</p>	<p>Metformina jest powszechnie stosowana u młodych dziewcząt i nastolatek z PCOS jako lek pierwszego rzutu w monoterapii lub w skojarzeniu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i lekami antyandrogenicznymi. U szczupłych nastolatek, niska dawka, tj. 850 mg na dobę, może być skuteczna w zmniejszaniu objawów PCOS; u nastolatek z nadwagą i otyłością może być konieczne zwiększanie dawki do 1,5 do 2,5 g na dobę.</p> <p>Brak informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>
<p>ISE 2015 (Włochy) Konflikt interesów: brak konfliktu interesów</p>	<p>Zmiana stylu życia jest rekomendowana jako terapia I linii u kobiet z PCOS otyłych lub z nadwagą. W celu wywołania owulacji u kobiet z PCOS rekomendowaną farmakologiczną terapią I linii jest cytrynian klomifenu.</p> <p>Metformina nie jest rekomendowana jako lek podstawowy w leczeniu niepłodności u kobiet z PCOS. Jednak rekomendowane jest leczenie skojarzone metforminą i cytrynianem klomifenu jako leczenie drugiego rzutu u kobiet opornych na cytrynian klomifenu.</p> <p>Gonadotropiny rekomendowane są jako terapia III rzutu w leczeniu niepłodności u kobiet z PCOS. Metforminę można stosować jako adiuwant w celu zapobiegania wystąpienia OHSS u kobiet poddawanych stymulacji gonadotropinami.</p> <p>U niepłodnych kobiet z PCOS, które nie odpowiedziały na inne terapie, jako terapię IV linii rekomenduje się IVF.</p> <p>Doustne środki antykoncepcyjne, metformina lub stosowanie obu metod jednocześnie jest rekomendowane w leczeniu dysfunkcji reprodukcyjnych u kobiet z PCOS, które nie planują zajścia w ciążę. Wybór powinien być spersonalizowany, po dokonaniu oceny cech i potrzeb każdej pacjentki.</p> <p>Metformina jest zalecana pacjentkom z PCOS nieplanującym ciąży, które oczekują długotrwałego wznowienia owulacji, szczególnie tych z zaburzeniami metabolicznymi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na zmianę stylu życia.</p> <p>Zastosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych i metforminy może być rozważone u niektórych kobiet z PCOS, w celu złagodzenia negatywnych skutków metabolicznych doustnej antykoncepcji i poprawy składu tkankowego ciała.</p> <p>Brak informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</p> <p>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>
<p>ACCEPT 2015 (Australia i Azja) Konflikt interesów: nie przedstawiono inf.</p>	<p>Jednoczesne stosowanie metforminy u kobiet z PCOS, które będą poddane cykлом IVF lub ICSI zmniejsza częstość występowania OHSS (poziom dowodów: 1a; stopień konsensusu: α).</p> <p>Poziom dowodów: 1a – przeglądy systematyczne lub meta-analizy RCT; Stopień konsensusu: α – jednomyślny</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>
<p>NICE 2013* (Wielka Brytania)</p>	<p>U pacjentek z zaburzeniami owulacji związanymi z dysfunkcją podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikową (głównie zespół policystycznych jajników) – grupa II wg WHO – w przypadku bezpłodności związanej z</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono szczegółowo informacje o konflikcie interesów</p>	<p>brakiem jajczkowania rekomendowane jest w ramach terapii I linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • utrata masy ciała w przypadku kobiet z BMI ≥ 30, • cytrynian klomifenu, metformina lub połączenie obu leków. <p>W przypadku oporności na cytrynian klomifenu należy rozważyć zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • laparoskopowej diatermii jajników, • leczenia skojarzonego cytrynianem klomifenu i metforminą, jeśli nie było zaoferowane w ramach terapii I linii, • gonadotropin. <p>Kobietom z PCOS leczonym gonadotropinami nie powinno się oferować dodatkowego leczenia agonistami GnRH, ponieważ powyższe nie wpływa na zwiększenie odsetka ciąż, a jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia OHSS.</p> <p>Zastosowanie wspomagającej terapii hormonem wzrostu z użyciem agonisty GnRH i/lub ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej podczas indukcji owulacji u kobiet z PCOS, które nie odpowiedziały na leczenie cytrynianem klomifenem nie jest rekomendowane, ponieważ nie poprawia odsetka ciąż.</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>ES 2013 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono szczegółowo informacje o konflikcie interesów</p>	<p>Hormonalne środki antykoncepcyjne stanowią pierwszą linię leczenia zaburzeń miesiączkowania oraz hirsutyzmu/trądziku u kobiet z PCOS (1, ++OO).</p> <p>U kobiet z PCOS, u których występuje otyłość lub nadwaga zaleca się ćwiczenia fizyczne (2, ++OO). Ponadto u nastolatek oraz otyłych kobiet z PCOS zaleca się utratę masy ciała oraz dietę ograniczającą spożycie kalorii (2, ++OO).</p> <p>Nie zaleca się metforminy jako terapii pierwszej linii w leczeniu zmian skórnych, zapobieganiu komplikacjom ciążyowym oraz leczeniu otyłości u kobiet z PCOS (2, ++OO).</p> <p>Metformina jest rekomendowana u kobiet z PCOS w przypadku występowaniu u nich cukrzycy typu 2 lub zaburzeń tolerancji glukozy, jeśli zmiana stylu życia nie przyniosła rezultatów (1, +++O).</p> <p>W przypadku kobiet z PCOS, u których występują nieregularne cykle menstruacyjne i u których nie jest możliwe stosowanie farmakologicznej antykoncepcji rekomenduje się podawanie metforminy jako terapii II linii (2, +++O).</p> <p>W przypadku bezpłodności spowodowanej brakiem owulacji rekomendowany jest cytrynian klomifenu (lub porównywalne modulatory estrogeny takie jak letrozol) jako terapia pierwszej linii u kobiet z PCOS (1, +++O).</p> <p>Zalecane jest stosowanie metforminy jako terapii wspomagającej w terapii niepłodności w celu zapobiegania wystąpienia OHSS u kobiet z PCOS poddanych IVF (2, ++OO).</p> <p>Nie jest rekomendowane stosowanie uwalniającego insuliny, takich jak inozytole (z powodu braku skuteczności) lub tiazolidynodiony (ze względu na niepewność dotyczącą bezpieczeństwa) w leczeniu PCOS (1, +++O).</p> <p>Nie zaleca się stosowania statyn w leczeniu hiperandrogenizmu i braku jajczkowania u kobiet z PCOS, dopóki dodatkowe badania nie wykażą korzystnego współczynnika korzyści do ryzyka (2, ++OO). Jednakże, zalecane jest stosowanie statyn u kobiet z PCOS, które spełniają aktualne wskazania do terapii statynami (2, ++OO).</p> <p><u>Leczenie nastolatek</u></p> <p>Hormonalne środki antykoncepcyjne stanowią pierwszą linię leczenia młodzieży z podejrzeniem PCOS (jeśli celem terapii jest leczenie trądziku, hirsutyzmu lub objawów braku owulacji oraz zapobieganie ciąży) (2, ++OO). Modyfikacja stylu życia (ćwiczenia i dieta) w celu redukcji masy ciała powinna być terapią pierwszej linii w przypadku nadwagi/otyłości (2, ++OO). Zalecane jest stosowanie metforminy jako możliwej opcji leczenia jeśli celem jest terapia nieprawidłowej tolerancji glukozy lub zespołu metabolicznego (2, ++OO).</p> <p><i>Sila rekomendacji: 1 - rekomendacja, 2 – sugestia</i></p> <p><i>Jakość dowodów: +OOO – bardzo niska jakość dowodów, ++OO – niska jakość dowodów, +++O – umiarkowana jakość dowodów, ++++ – wysoka jakość dowodów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Endocrine Society</i></p>

ACCEPT – Australasian CREI (Certificate of Reproductive Endocrinology and Infertility) Consensus Expert Panel on Trial evidence group, PCOS – zespół policystycznych jajników (ang. polycystic ovary syndrome), IVF – zapłodnienie in vitro (ang. in vitro fertilization), ICSI - docytoplazmatyczne wstrzykiwanie plemników (ang. intracytoplasmic sperm injection), OHSS – zespół hiperstimulacji jajników (ang. ovarian hyperstimulation syndrome), GnRH - hormon uwalniającego gonadotropiny (ang. gonadotropin-releasing hormone), NICE - National Institute for Health and Care Excellence, PTBO – Polskie Towarzystwo Badań nad Otyłością, PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, PTMR – Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization), ISE – Włoskie Towarzystwo Endokrynologiczne (ang. Italian Society of Endocrinology)

*aktualizacja w 2017 r.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja otrzymała opinie od 3 ekspertów klinicznych na temat stosowania produktu leczniczego Formetic (metformina) w ocenianym wskazaniu. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Rodzaj technologii	Prof. dr hab. Lechosław Putowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości woj. lubelskie	Prof. dr hab. Romuald Dębski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości woj. Mazowieckie	Dr hab. Stanisław Horák* Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości woj. Śląskie
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek obecnie stosujących pacjentów)	Cytrynian klomifenu (80-90%)	W chwili obecnej nie ma alternatywnego leczenia farmakologicznego dla PCOS w zakresie insulinooporności.	Cytrynian klomifenu (około 90%)
	Zabiegowa fenestracja jajników (5 - 7%)		Metformina (około 20%)
	Pioglitazon, rosiglitazon, thiazolidinedion (1%)	Zmiana stylu życia i przestrzeganie diety to jedyne alternatywne postępowanie w stosunku do metforminy.	Gonadotropiny (około 10%)
	Analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (brak informacji)		
Technologia najtańsza	Cytrynian klomifenu	Brak odpowiedzi	Cytrynian klomifenu
Technologia najskuteczniejsza	Cytrynian klomifenu	Brak odpowiedzi	Gonadotropiny

*Prof. Horák zaznaczył, iż dane przez niego przekazane dotyczą jedynie pacjentek starających się o zajście w ciążę. Pominął on również technologie rzadziej stosowane.

Jako aktualnie najczęściej stosowaną i najtańszą technologię medyczną podawaną pacjentkom z PCOS dwóch ekspertów wskazało cytrynian klomifenu. Uzasadnienie prof. Putowskiego jest zgodne w tym zakresie z wytycznymi klinicznymi, gdyż wskazał on, iż cytrynian klomifenu uważany jest za lek pierwszego rzutu w przypadku braku owulacji. Profesor Dębski wskazał natomiast, iż metformina może stanowić alternatywę jedynie dla zmiany stylu życia. W wytycznych zagranicznych zmiana stylu życia stanowi pierwszą linię leczenia w PCOS. Jedynie polskie wytyczne Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością wskazują, iż metformina może stanowić uzupełnienie dla zmiany stylu życia.

Opinie dotyczące technologii alternatywnych stosowanych w PCOS są różne. Eksperci wskazali m.in. gonadotropiny, antagonisty receptorów PPAR, analogi glukagonopodobnego peptydu-1, a także zabiegową fenestrację jajników. W przypadku wykonania zabiegu, prof. Putowski, zaznaczył, iż jego wykonanie wiąże się z koniecznością zaangażowania sali operacyjnej i prowadzi do zmniejszenia rezerwy jajnikowej, natomiast pioglitazon, rosiglitazon i thiazolidinedion mogą mieć działanie teratogenne.

Jako problemy związane ze stosowaniem dostępnych opcji leczenia eksperci wskazywali: brak pełnej skuteczności, brak jasnych kryteriów kwalifikujących do zastosowania terapii o najwyższej skuteczności oraz wysoką cenę gonadotropin.

Prof. Putowski jako sposób na poprawę obecnej sytuacji pacjentek z PCOS wskazał wprowadzenie nowych terapii oraz doskonalenie już stosowanych, natomiast prof. Horak zaproponował refundację leków tj. klomifen, gonadotropiny i metformina. Prof. Dębski zwrócił uwagę na konieczność prowadzenia opieki medycznej dla dziewcząt z PCOS w szkołach, ukierunkowaną na poprawę świadomości w zakresie zdrowego stylu życia.

Jako problemy i nadużycia związane z refundacją ocenianej technologii prof. Dębski wskazał, iż terapia powinna być zalecana pacjentkom po wykonaniu badań diagnostycznych w celu uniknięcia stosowania leku w przypadku braku insulinooporności. Również prof. Horak zwrócił uwagę na ryzyko zastosowania *metforminy jako środka odchudzającego przy otyłości na innym tle niż insulinooporność*. Prof. Putowski zagrożenia widział przede wszystkim w ryzyku związanym ze stosowaniem zbyt wysokich dawek leku oraz zwrócił uwagę na przeciwwskazania do jego stosowania: upośledzona czynność nerek, zastoinowa niewydolność serca.

Dwóch ekspertów w swoich opiniach zaznaczyło, iż korzyści ze stosowania terapii odniosą pacjentki ze zdiagnozowaną insulinoopornością. Prof. Horak wskazał dodatkowo, iż u pacjentek bez insulinooporności monoterapia metforminą nie da efektów.

Jako oczekiwane efekty kliniczne stosowania metforminy w grupie pacjentek z insulinoopornością i PCOS wymieniano: zwiększenie odsetka ciąż i żywych urodzeń, poprawę tolerancji glukozy, obniżenie stężenia glukozy, zmniejszenie masy ciała, w przypadku obecności nadwagi, ustąpienie objawów androgenizacji (hirsutyzm).

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.105), obecnie w leczeniu zespołu policystycznych jajników nie jest refundowany żaden produkt leczniczy.

Pacjentki z PCOS, któremu towarzyszy insulinooporność mogą stosować leki zawierające metforminę dostępne w refundacji w ramach grupy limitowej 15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina w zakresie wskazań pozarejestacyjnych: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy oraz we wskazaniu refundacyjnym (dwie prezentacje leku Metformax 500): nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

Szczegółowe dane dotyczące leków stosowanych w insulinooporności i stanie przedcukrzycowym przedstawia Tabela 10. Doustne leki przeciwcukrzycowe – biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina

Tabela 10. Doustne leki przeciwcukrzycowe – biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina

Substancja	Dawkowanie zgodne z ChPL Formetic	UCZ [zł] (zakres dla dawki z ChPL)	CHB [zł] (zakres dla dawki z ChPL)	WLF [zł] (zakres dla dawki z ChPL)	PO	WDŚ [zł] (zakres dla dawki z ChPL)
Wskazanie pozarejestacyjne: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy						
Metforminum	1500	0,18 - 0,40	0,19 - 0,42	0,30 - 0,38	ryczałt	0,08 - 0,48
Metforminum (o przedłużonym uwalnianiu)		0,78 – 0,79	0,82 – 0,83	0,38		0,63 – 0,89
Wskazanie rejestracyjne: Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi						
Metforminum	1500	0,29 - 0,34	0,30 - 0,36	3,76 - 7,51	30%	0,15 - 0,21

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy;

Źródło: Obwieszczenie MZ z 25 października 2017 r.

W grupie pacjentek z PCOS w zależności od rodzaju leczonego objawu mogą być stosowane różne leki hormonalne. Spośród nich w ramach refundacji aptecznej dostępne są:

- progesteronum – we wskazaniu stany niedoboru endogennego progesteronu pod postacią zaburzeń cyklu miesięczkowego, cykle bezowulacyjne;
- follitropinum alfa – kontrolowana hiperstymulacja jajników u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania, u których nie stwierdza się wcześniejszych, niedostatecznych odpowiedzi na stymulację owulacji oraz bez nawracających poronień z tym samym partnerem - refundacja do 3 cykli; Brak owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, rokujących uzyskanie prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania – refundacja do 3 cykli; Stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia ze znacznym niedoborem LH, FSH w skojarzeniu z hormonem luteinizującym LH – refundacja do 3 cykli;
- cyproteronum – ciężkie objawy androgenizacji, takie jak wysokiego stopnia nietypowe owłosienie (hirsutyzm), ciężka androgenozależna utrata owłosienia głowy prowadząca ostatecznie do łysiny (wyłysienie androgenowe), często związane z ciężkimi postaciami trądziku i (lub) łojotoku;
- cyproteronum + ethinylestradiolum – leczenie umiarkowanego do ciężkiego trądziku i/lub hirsutyzmu u kobiet w wieku rozrodczym;
- medroxyprogesteronum – wtórny brak miesiączki.

Szczegółowe dane dotyczące refundacji leków zawierających ww. substancje przedstawia Tabela 11.

Tabela 11. Leki hormonalne refundowane w objawach PCOS

Substancja	Dawkowanie wg DDD	UCZ [zł] (zakres dla DDD)	CHB [zł] (zakres dla DDD)	WLF [zł] (zakres dla DDD)	PO	WDS [zł] (zakres dla DDD)
65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo						
Progesteronum (dopochwowo)	90 mg	1,30	1,36	1,56 – 1,71	ryczałt	0,11 – 0,35
Progesteronum (podjęzykowo)	300 mg	2,32	2,43	1,56		2,02
69.1, Hormony płciowe – gonadotropiny						
Follitropinum alfa	75 IU	78,57 – 105,57	82,50 – 110,85	81,63 – 81,65	ryczałt	4,66 – 42,30
71.0, Hormony płciowe - antyandrogeny o budowie steroidowej						
Cyproteronum	100 mg	3,54 – 4,09	3,72 – 4,29	4,25	30%	1,27 – 2,13
72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające cyproteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel lub medroksyprogesteron						
Cyproteronum + Ethinylestradiolum	1 tabletki*	0,39 – 0,56	0,41 – 0,59	0,30	30%	0,26 – 0,47

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy;

*w przypadku terapii Cyproteronum + Ethinylestradiolum nie odnaleziono informacji o DDD, z tego powodu koszt terapii obliczono dla jednej tabletki.

Na polskim rynku dostępny jest również lek zawierający cytrynian klomifenu (Clotibegyt) wskazywany przez ekspertów klinicznych i wytyczne jako lek obecnie stosowany. Lek ten nie jest refundowany, a jego cena według serwisu mp.pl wynosi 25,60 zł.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej interwencji we wskazaniu PCOS obrał placebo. Dyskusję dotyczącą wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego (rozdział 4.1 APD wnioskodawcy). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo / brak leczenia	<p>Odrzucono możliwość przyjęcia za komparator następujących interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana diety i stylu życia – z uwagi na niski poziom compliance; leki z grupy tiazolidynedionów – ze względu na wytyczne kliniczne, które w większości nie zalecają tych leków, ponieważ towarzyszy im duże ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych; leki z grupy doustnych leków antykoncepcyjnych – z powodu stosowania tych leków w celu osiągnięcia odmiennych efektów terapeutycznych niż w przypadku metforminy oraz ograniczenie do populacji kobiet nieplanujących ciąży; leki indukujące owulację – z uwagi na odmiennie cele terapeutyczne. <p>Wnioskodawca wskazał, że podstawowym efektem stosowania metforminy w PCOS jest regulacja zaburzeń gospodarki węglowodanowej, która prowadzi do regulacji funkcjonowania układu endokrynnego i jest ona zalecana przede wszystkim u pacjentek z zespołem policystycznych jajników, u których występuje insulinooporność oraz otyłość. Jednocześnie zdecydowano o niezawężaniu populacji docelowej do pacjentek, u których obok PCOS występuje insulinooporność lub otyłość, podkreślając wpływ metforminy</p>	<p>Analitycy Agencji uważają, że wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę jest jedynie częściowo prawidłowy. Dla części pacjentek z PCOS alternatywą do stosowania metforminy rzeczywiście będzie terapia placebo. Należy jednak zaznaczyć, iż w APD wskazano, że stosowanie metforminy wpływa na objawy PCOS tj. regulacja cykli menstruacyjnych i poprawa wskaźników owulacji, co potwierdzają wyniki badań włączonych do AKL, w związku z czym osiągnięty efekt terapeutyczny odpowiada celom, dla których stosuje się doustne leki antykoncepcyjne czy leki indukujące owulację. Odpowiedzi dwóch spośród trzech ekspertów klinicznych, których opinie uzyskano w toku prac nad AWA, sugerują możliwość przejęcia części udziałów w rynku cytrynianu klomifenu przez metforminę w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Ponadto, wnioskodawca nie odniósł się do możliwości stosowania w PCOS leków antyandrogenicznych, które są wskazywane przez wytyczne kliniczne i refundowane w warunkach polskich we wskazaniach odpowiadających objawom PCOS. Wątpliwym jest również, aby całość populacji kobiet z PCOS przedkładała farmakoterapię nad</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	na inne objawy związane z PCOS i istotność działań profilaktycznych związanych z ryzykiem rozwoju insulinooporności u pacjentek z PCOS.	zmianę diety i stylu życia. Nadmienić należy, iż zdaniem eksperta klinicznego, którego opinię wykorzystano w analizie wnioskodawcy najbardziej adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji [redacted]

Komentarz Agencji:

Zdaniem analityków Agencji, zasadnym byłoby wyodrębnienie poszczególnych subpopulacji w ramach wnioskowanej populacji docelowej i oddzielna ocena zasadności refundacji preparatów Formetic w porównaniu do odpowiednich komparatorów w zależności od podgrupy pacjentek. Słuszność takiego postępowania potwierdzają uwagi wnioskodawcy dotyczące indywidualnych potrzeb poszczególnych pacjentek, zależnych od preferencji, objawów PCOS i planów prokreacyjnych, przedstawione zarówno w APD, jak i w uzupełnieniu przesłanym w odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych. Na konieczność indywidualizacji terapii wskazują również wytyczne kliniczne.

Ponadto, należy zwrócić uwagę, że, jak podano w uzupełnieniu analiz, celem przedłożonego raportu HTA była ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii metforminą, co nie wynika z wnioskowanego wskazania. Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość terapii skojarzonej z innymi lekami stosowanymi w PCOS.

Z powyższych rozważań wynika, iż dla większości pacjentek brak leczenia/ placebo nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej.

Zaznaczenia wymaga również fakt, iż poszczególne analizy załączone do wniosku nie są spójne pod względem wyboru komparatora. W analizach ekonomicznej i wpływu na budżet jako komparator przyjęto leki zawierające metforminę, które nie są obecnie refundowane ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Powyższe założenie wpływa na eliminację skuteczności klinicznej z rozważań dotyczących efektywności kosztowej analizowanej technologii, a także uniemożliwia ocenę zmian na rynku innych leków stosowanych w PCOS. Z drugiej jednak strony, metformina była refundowana w analizowanym wskazaniu do końca kwietnia 2017 r., a dane dotyczące jej refundacji są dostępne. Powyższe ograniczenia nie wpływają w znacznym stopniu na wnioski płynące z analizy wpływu na budżet i analizy ekonomicznej.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej było przeprowadzenie oceny efektywności klinicznej metforminy stosowanej w leczeniu zespołu policystycznych jajników w porównaniu z placebo/brakiem aktywnego leczenia. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy głównej efektywności klinicznej oraz kryteria ich wykluczenia.

Ponadto wnioskodawca wskazał, iż do analizy dodatkowej zostaną włączone badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, w tym:

- w ramach dodatkowej oceny skuteczności klinicznej – badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, jednak w istotny sposób przedstawiające punkty końcowe dla bezpośredniego porównania analizowanych interwencji;
- w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa – opublikowane badania RCT – wykluczone z analizy głównej, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika, pojawiających się w długim horyzoncie czasowym;
- w ramach przeglądu badań wtórnych – opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (jeżeli nie zaznaczono inaczej kryteria dotyczą zarówno przeglądu badań randomizowanych i skuteczności praktycznej)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośle (ogółem – w wieku rozrodczym) pacjentki z zespołem policystycznych jajników.	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej planowano uwzględnienie danych klinicznych dla szerszych populacji. Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia lub ciąży.	Użycie słowa „dorosłe” w kryterium włączenia sugeruje zawężenie populacji do kobiet powyżej 18 r.ż., co stanowiłoby zawężenie populacji przeglądu względem wnioskowanego wskazania, w którym nie określono wieku pacjentek z populacji docelowej. Jednakże wnioskodawca w ramach uzupełnienia minimalnych wymagań doprecyzował, że populację przeglądu stanowiły kobiety dojrzałe pod względem rozrodczym (w wieku 15-49 lat – wiek rozrodczy dla umiarkowanej strefy klimatycznej).
Interwencja	Metformina w postaci tabletek 500 lub 1000 mg, stosowana doustnie (zgodnie z ChPL zalecana dawka to 1500 mg w podziale na 3 dawki po 500 mg).	Inna substancja czynna, inna forma leku, inny schemat podawania, dawkowanie niezgodne z ChPL (dawkowanie: 850 mg metforminy lub jej wielokrotność nie było uwzględniane z uwagi na zarejestrowane w PCOS dawki 500 oraz 1000 mg – których nie da się podzielić ani zwiększyć do uzyskania wielokrotności liczby 850).	Wydaje się bardzo prawdopodobnym, że kobiety z PCOS mogą dla własnego komfortu przyjmować wnioskowany lek w dwóch dawkach po 750 mg, tym samym ograniczenie kryteriów wyszukiwania do stosowania 3 dawek dziennie po 500 mg w kryteriach włączenia może stanowić zbyt duże zawężenie, przede wszystkim względem dawkowania leku w badaniach obserwacyjnych.
Komparatory	Placebo	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej: inna substancja czynna,	Szczegółowy komentarz dotyczący wyboru komparatora zamieszczono w

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		inny schemat podawania, brak grupy kontrolnej).	rozdziale 3.6.
Punkty końcowe	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wagi i BMI, nasilenie hirsutyzmu wg. skali Ferrimana i Gallweya, wskaźniki płodności i ciąży, zaburzenia miesiączkowania (brak miesiączki, występowanie regularnych bądź rzadkich miesiączek), zmiany w obrazie USG jajników (zmiany rozmiaru jajników), nasilenie trądziku, ryzyko zachorowania na cukrzycę, zmiany stężenia glukozy we krwi (glukoza na czczo, glikemia poposiłkowa, test obciążenia glukozą, glikemia przygodna, pole powierzchni pod krzywą), zmiany wskaźników insulinooporności: stosunek glukozy do insuliny (współczynnik IGR), HOMA-IR, zmiany parametrów związanych z poziomem androgenów we krwi tj. stężenia wolnego i całkowitego testosteronu we krwi, współczynnika wolnych androgenów (FAI) oraz białka wiążącego hormony płciowe (SHBG). <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, poszczególne typy AEs); rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania z randomizacją, Badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne, jednoramienne (w przypadku braku badań z randomizacją). 	<ul style="list-style-type: none"> Okres leczenia <3 miesięcy* (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z okresem leczenia <3 miesięcy), Badania wtórne, Badania przedkliniczne, Liczba pacjentów <10 w ramieniu (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne <10 pacjentów). 	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane, Publikacje pełnotekstowe, Publikacje w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych). 	<ul style="list-style-type: none"> Badania nieopublikowane, Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz. 	Zawężenie kryteriów włączenia do badań opublikowanych uniemożliwia włączenie do AKL badań, których wyniki przedstawiono wyłącznie na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych. Jednakże jak wskazuje wnioskodawca nie odnaleziono takich badań.

IGR – wskaźnik insulino-glukozowy (ang. *Insulin-Glucose Ratio*), HOMA-IR – homeostatyczny model oceny insulinooporności (ang. *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*), PCOS – zespół policystycznych jajników (ang. polycystic ovary syndrome), FAI – współczynnik wolnych androgenów (ang. *free androgen index*), SHBG – białko wiążące hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*), AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*);

*w ramach AKL wskazano, że zgodnie z opinią eksperta klinicznego,

Komentarz analityków Agencji:

Należy zaznaczyć, że w ChPL brak jest ustalonego dawkowania u młodzieży z PCOS. Zgodnie z ChPL „przed rozpoczęciem stosowania metforminy u dzieci i młodzieży należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2”, tym samym nie jest pewne czy metformina, może być stosowana u nastolatek z PCOS.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W dniu 28.07.2017 r. wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu w medycznych bazach danych: Medline przez PubMed, Cochrane Library, EMBASE. Strategię wyszukiwania skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (Medical Subject Headings) i Emtree (Elsevier's Life Science Thesaurus) oraz specyficznych dla analizowanego wskazania i interwencji terminów, a także odpowiadających im synonimów. Strategia wyszukiwania została dopasowana do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych.

Ponadto wnioskodawca przeszukał serwisy internetowe: NICE (National Institute for Health and Care Excellence), CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), EMA (European Medicine Agency), FDA (Food and Drug Administration), i URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych). Przeszukano również piśmiennictwo odnalezionych doniesień oraz rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, EMBASE i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących metforminy oraz PCOS. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 22.12.2017 roku. W wyniku własnego wyszukiwania nie odnaleziono innych badań dotyczących stosowania metforminy w monoterapii u kobiet z PCOS, które spełniałyby kryteria kwalifikacji przyjęte przez wnioskodawcę.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania badań wtórnych nie odnaleziono przeglądów systematycznych w pełni odpowiadających przyjętym przez wnioskodawcę kryteriom włączenia.

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę odnaleziono 7 badań klinicznych spełniających kryteria kwalifikacji: Agarwal 2010, Chou 2003, Eisenhardt 2006, Kelly 2002, Lord 2006, Moghetti 2000, Zahra 2017. Wszystkie badania stanowiły randomizowane próby kliniczne z podwójnie ślepą próbą. Dwa z odnalezionych badań (Agarwal 2010, Kelly 2002) przeprowadzono w układzie grup naprzemiennych (ang. crossover). Pozostałe były badaniami równoległymi.

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanego leku.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej zestawiono krótką charakterystykę badań włączonych do AKL wnioskodawcy. Pełny opis badań znajduje się w załączniku 9.2 AKL.

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Agarwal 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Royal College of Physicians	Badanie jednoosrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, przeprowadzone w schemacie grup naprzemiennymi. Lista randomizacji wygenerowana komputerowo. Typ hipotezy: nie zdefiniowano. <u>Interwencja:</u> Grupa I: Metformina - I tydzień: 500 mg 1x dziennie - II tydzień: 500 mg 2x dziennie	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowany PCOS zgodnie z kryteriami Rotterdamskimi, • nadmiar androgenów (kliniczne objawy hiperandrogenizmu i/lub podwyższony poziom testosteronu) i zaburzenia owulacji (mniej niż 6 cykli na rok), • wiek pomiędzy 18-35 lat. 	<u>Skuteczność:</u> Pierwszorzędowy punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> • zmiany w sztywności aorty, funkcjonowaniu śródbłonna i ciśnieniu tętniczym (centralnym i obwodowym). Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • zmiany w stężeniu androgenów w surowicy krwi (testosteron, SHBG, FAI), • zmiany w składzie ciała (masa ciała, BMI, zawartość tkanki tłuszczowej, obwód w talii)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- kolejne tygodnie: 500 mg 3x dziennie</p> <p>Grupa II: Placebo</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 32 tyg. (dwa 12. tyg. okresy leczenia i okres wymycia pomiędzy nimi trwający 8 tyg.)</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub planowanie ciąży, • karmienie piersią, • wrodzony przerost nadnerczy, zespół Cushinga, nowotwór wydzielający androgeny, hiperprolaktynemia, choroby tarczycy, • stosowanie w ciągu ostatnich 6 mies. doustnej antykoncepcji, leków przeciwcukrzycowych lub antyandrogenów. <p><u>Liczebność populacji:</u> 30 (do oceny efektywności włączono 25 pacjentek) – ze względu na naprzemienny charakter badania wyniki dla każdej z ocenianych interwencji zebrano podczas terapii 25 osób.</p>	<p>i w biodrach),</p> <ul style="list-style-type: none"> • biochemiczne parametry związane z metabolizmem (cholesterol całkowity, HDL, LDL, poziom triglicerydów, adiponektyny, CRP, inhibitora aktywatora plazminogenu 1, glukoza na czczo, insulina na czczo oraz HOMA-IR). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane.
<p>Chou 2003</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak danych</p>	<p>Badanie jednośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, przeprowadzone w schemacie grup równoległych.</p> <p>Do randomizacji użyto tabeli liczb losowych.</p> <p>Typ hipotezy: nie zdefiniowano.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Grupa 1: Metformina 500 mg 3x dziennie</p> <p>Grupa 2: Placebo</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 13 tyg. (3 mies.)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 13 tyg. (3 mies.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek od 16 do 42 lat, • zdiagnozowany PCOS, definiowany jako obecność rzadkich miesiączek (nie więcej niż 6 cykli w poprzednich miesiącach) i hiperandrogenizm (podwyższony poziom całkowitego testosteronu lub hirsutyzm zgodnie z klasyfikacją Ferriman-Gallwey). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża, • hiperprolaktynemia, dysfunkcja tarczycy, nowotwór wydzielający androgeny; • wrodzony przerost nadnerczy o późnym początku. <p><u>Liczebność populacji:</u></p> <p>Metformina: 15 (14 osób włączono do oceny efektywności)</p> <p>Placebo: 17 (16 osób włączono do oceny efektywności)</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI, • współczynnik WHR (ang. <i>waist-hip ratio</i>), • ciśnienie tętnicze, • stężenie LH, • stosunek LH do FSH, • testosteron całkowity, • SHBG, • insulina na czczo, • glukoza na czczo, • współczynnik IGR, • całkowity cholesterol, • LDL, HDL, triglicerydy, • stosunek triglicerydów do HDL, • miesiączkowanie.
<p>Eisenhardt 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Badanie jednośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, przeprowadzone w schemacie grup równoległych.</p> <p>Randomizacja ze stratyfikacją na podstawie insulinooporności. Użyto kodu randomizacji wygenerowanego komputerowo.</p> <p>Typ hipotezy: nie zdefiniowano.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Grupa 1: Metformina</p> <p>- I tydzień: 500 mg 2x dziennie</p> <p>- Kolejne tygodnie: 500 mg 3x dziennie</p> <p>Grupa 2: Placebo</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentki skarżące się na zaburzenia miesiączkowania i niepłodność i/lub kliniczne objawy hiperandrogenizmu (hirsutyzm, trądzik), • pacjentki ze zdiagnozowanym PCOS, u których stwierdzono zaburzenia owulacji z rzadkimi miesiączkami (długość cyklu >35dni, mniej niż 9 cykli na rok) lub brakiem miesiączki (długość cyklu >12 tygodni) i obecność policystycznych jajników w obrazie USG zgodnie z kryteriami Rotterdamskimi, • wiek pomiędzy 21-36 lat. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowa tolerancja glukozy, cukrzyca, hiperprolaktynemia, 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia miesiączkowania, • masa ciała, • BMI, • hirsutyzm wg skali Ferriman-Gallwey, • obecność policystycznych jajników, • objętość jajników, • glukoza (na czczo, pole pod krzywą), • poziom insuliny (na czczo, pole pod krzywą), • stosunek glukozy do insuliny (na czczo, pole pod krzywą), • HOMA-IR, • QUICKI, • wskaźnik funkcji komórek β, parametry hormonalne (DHEA-S, testosteron, androstendion, LH, FSH, estradiol, SHBG),

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>zaburzenia funkcjonowania tarczycy, wrodzony przerost nadnerczy o późnym początku, zespół Cushinga,</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie leków mogących wpływać na profil hormonalny oraz leków na otyłość w ciągu ostatnich 6 miesięcy, • choroby serca, wątroby, nerek, • ciąża. <p><u>Liczebność populacji:</u> Metformina: 22 (20 włączono do analizy efektywności) Placebo: 23 (22 włączono do analizy efektywności)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • cholesterol całkowity, • stężenie triglicerydów, HDL, LDL. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych.
<p>Kelly 2002 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Badanie jednoosrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, przeprowadzone w schemacie grup naprzemiennymi. Randomizacja poprzez rzut monetą. Typ hipotezy: nie zdefiniowano. <u>Interwencja:</u> Grupa 1: Metformina - I tydzień: 500 mg 1x dziennie - II tydzień: 500 mg 2x dziennie - kolejne tygodnie: 500 mg 3x dziennie Grupa 2: Placebo <u>Okres leczenia:</u> 26 tyg. (6 mies.) <u>Okres obserwacji:</u> 60 tyg. (14 mies.; dwa 26. tyg. okresy leczenia i okres wymycia pomiędzy nimi trwający 8 tyg.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PCOS definiowany jako nadmiar androgenów (testosteron całkowity >3,6 nmol/l lub FAI ≥9%) z zaburzeniami owulacji (mniej niż 6 cykli menstruacyjnych na rok), • hirsutyzm (więcej niż 8 pkt. w skali Ferrimana-Gallweya), • brak poprawy hirsutyzmu po 6 miesiącach doustnego stosowania Dianette (etynyloestradiol 35 µg, octan cyproteronu 2 mg). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wrodzony przerost nadnerczy o późnym początku, hiperprolaktynemia, nowotwór wydzielający androgeny, • aktywne leczenie hirsutyzmu w ostatnich 6 miesiącach poprzedzających badanie. <p><u>Liczebność populacji:</u> 16 (do oceny efektywności włączono 10 pacjentek) – ze względu na naprzemienny charakter badania wyniki dla każdej z ocenianych interwencji zebrano podczas terapii 10 osób.</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • masa ciała, • współczynnik WHR (ang. <i>waist-hip ratio</i>), • ciśnienie tętnicze, • szybkość wzrostu owłosienia, • nasilenie hirsutyzmu (skala Ferrimana-Gallweya, opinia pacjentki), • testosteron całkowity, • SHBG, • FAI, • androstendion, • DHEAS, • całkowity cholesterol, • profil lipidowy, • częstotliwość cykli menstruacyjnych.
<p>Lord 2006 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Badanie jednoosrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Randomizacja blokowa. Typ hipotezy: nie zdefiniowano. <u>Interwencja:</u> Grupa 1: Metformina 500 mg 3x dziennie Grupa 2: Placebo <u>Okres leczenia:</u> 12 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> 12 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PCOS definiowany jako brak owulacji (rzadkie miesiączki (mniej niż 6 miesiączek w ciągu ostatnich 12 mies.) lub progesteron w fazie lutealnej <20 nmol/l) i podwyższony poziom androgenów (FAI >50), • wiek 18 – 40 lat. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca, zaburzenia funkcjonowania tarczycy, podwyższony poziom prolaktyny, wrodzony przerost nadnerczy o późnym początku, • stosowanie leków mogących wpływać na metabolizm insulinowy oraz leków wywołujących owulację w ciągu ostatnich 2 miesięcy, • ciąża. <p><u>Liczebność populacji:</u></p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • masa trzewnej tkanki tłuszczowej. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podskórna tkanka tłuszczowa, • masa ciała, • BMI, • obwód talii, • obwód w pasie, • ciśnienie tętnicze, • insulina na czczo, • glukoza na czczo, • HOMA-IR, • HOMA β-cell, • poziom testosteronu i SHBG, • FAI, • profil lipidowy (cholesterol całkowity, triglicerydy, HDL, LDL), • mocznik, • HbA1C, • owulacja.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Metformina: 22 (16 włączono do oceny efektywności) Placebo: 22 (16 włączono do oceny efektywności)	
<p>Moghetti 2000 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Badanie jednośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Brak opisu metody randomizacji. Typ hipotezy: nie zdefiniowano. <u>Interwencja:</u> Grupa 1: Metformina - I tydzień: 500 mg 1x dziennie - II tydzień: 500 mg 2x dziennie - kolejne tygodnie: 500 mg 3x dziennie Grupa 2: Placebo <u>Okres leczenia:</u> 26 tyg. (6 mies.) <u>Okres obserwacji:</u> 26 tyg. (6 mies.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PCOS definiowany jako hiperandrogenizm z przewlekłym brakiem owulacji, wiek 18 – 35 lat, prawidłowa tolerancja glukozy wg. kryteriów WHO. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zespół Cushinga, niedobór 21-hydroksylazy o późnym początku, zaburzenia funkcjonowania tarczycy, nowotwór wydzielający androgeny. <p><u>Liczebność populacji:</u> Metformina: 11 (wszystkich włączono do analizy efektywności) Placebo: 12 (wszystkich włączono do analizy efektywności)</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana częstotliwości menstruacji, BMI, współczynnik WHR (ang. <i>waist-hip ratio</i>), nasilenie hirsutyizmu wg zmodyfikowanej skali Ferriman-Gallwey, ciśnienie tętnicze, test stymulacji agonistą GnRH (zmiana poziomu 17-hydroksyprogesteronu, gonadotropin i estradiolu), poziom FSH, LH, wolnego testosteronu, androstendionu, DHEAS, SHBG, glukoza na czczo, insulina na czczo, wyniki doustnego testu obciążenia glukozą (poziom glukozy, insuliny), wyniki hiperinsulinowej klamry euglikemicznej, poziom cholesterolu, profil lipidowy (HDL, LDL, triglicerydy). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (zdarzenia niepożądane ogółem, nudności, zgaga, ból nadbrzusza, układowe zawroty głowy, ból głowy), parametry bezpieczeństwa (hematologia, funkcja wątroby i nerek, poziom elektrolitów i kwasu moczowego we krwi).
<p>Zahra 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p>Badanie dwuśrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Brak opisu metody randomizacji. Typ hipotezy: nie zdefiniowano. <u>Interwencja:</u> Grupa 1: Metformina 500 mg 3x dziennie Grupa 2: Placebo <u>Okres leczenia:</u> 13 tyg. (3 mies.) <u>Okres obserwacji:</u> 13 tyg. (3 mies.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PCOS zdiagnozowany na podstawie obecności zaburzeń miesiączkowania, policystycznych jajników w obrazie USG (zgodnie z kryteriami ESHRE/ASRM 2003), hirsutyizmu lub podwyższonego poziomu androgenów. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie leków obniżających ciśnienie. <p><u>Liczebność populacji:</u> Metformina: 30 (20 włączono do</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> masa ciała, BMI, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, wie kość jajników, glukoza na czczo, insulina na czczo, HOMA-IR, stężenie FSH, LH, czynnik ka insulinopodobny 3 (INSL3), wifatyny, częstotliwość cykli miesiączkowych, długość cyklu menstruacyjnego,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		oceny efektywności) Placebo: 30 (20 włączono do oceny efektywności)	<ul style="list-style-type: none"> • utrata krwi podczas miesiączki, • stopień hirsutyzmu.

PCOS – zespół policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome*), SHBG – białko wiążące hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*), FAI – współczynnik wolnych androgenów (ang. *free androgen index*), BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*), HDL – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*), LDL – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*), CRP – białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*), HOMA-IR – homeostatyczny model oceny insulinooporności (ang. *homeostatic model assessment for insulin resistance*), IGR – współczynnik stosunku glukozy do insuliny (ang. *insulin-glucose ratio*); LH – hormon luteinizujący, lutropina (ang. *luteinizing hormone*), FSH – hormon folikulotropowy, folitropina (ang. *follicle-stimulating hormone*), QUICKI – ilościowy wskaźnik kontroli wrażliwości na insulinę (ang. *quantitative insulin-sensitivity check index*), DHEA-S – siarczan dehydroepiandrosteronu, WHR – stosunek talii do bioder (ang. *waist-hip ratio*), HOMA – homeostatyczny model oceny (ang. *homeostatic model assessment*), HbA1C – frakcja hemoglobiny glikowanej, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*), GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*), ESHRE/ASRM – *European Society for Human Reproduction and the American Society of Reproductive Medicine*

Poniżej zamieszczono opisy skal i niektórych współczynników, które wykorzystano w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy.

Tabela 15. Skale i niektóre współczynniki wykorzystane w badaniach analizowanych w AKL wnioskodawcy

Nazwa skali/ współczynnika	Opis skali/współczynnika	Definicja poprawy
Skala Ferriman i Gallwey (ocena nasilenia hirsutyzmu)	Hirsutyzm ocenia się w 9 miejscach ciała, stopień owłosienia ocenia się przyznając od 0-4 pkt. w każdej lokalizacji; podstawę rozpoznania hirsutyzmu stanowi uzyskanie przez pacjentkę co najmniej 8 pkt.	Zmniejszenie wyniku
Skala nasilenia hirsutyzmu w ocenie pacjentek	5-punktowa skala (1 – znaczna poprawa, 2 – poprawa, 3 – brak różnicy, 4 – pogorszenie, 5 – znaczne pogorszenie)	Zmniejszenie wyniku
HOMA-IR	Zmiana współczynnika insulinooporności obliczana wg wzoru: $\text{HOMA-IR} = \frac{\text{insulinemia na czczo } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glikemia na czczo (mmol/l)}}{22,5}$ po okresie 3 miesięcy leczenia	Zmniejszenie wyniku
FAI	Indeks Wolnych Androgenów – odzwierciedla stężenie testosteronu niezwiązanego z białkiem SHBG $\text{FAI} = \frac{\text{testosteron całkowity (nmol/l)}}{\text{SHBG (nmol/l)}} \times 100$	Zmniejszenie wyniku
SHBG	Stężenie białka wiążącego hormony płciowe	Zwiększenie wyniku

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Wyniki przeprowadzonej oceny znajdują się w Załączniku 9.5 AKL.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez wnioskodawcę. Wyniki własnej oceny jakości badań za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16 Ocena ryzyka błędów wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Agarawal 2010	Chou 2003	Eisenhardt 2006	Kelly 2002	Lord 2006	Moggetti 2000	Zahra 2017
Metoda randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Nieznane*	Niskie	Niskie	Niskie*	Nieznane	Nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Niskie	Nieznane	Nieznane
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Nieznane

Oceniany element	Agarawal 2010	Chou 2003	Eisenhardt 2006	Kelly 2002	Lord 2006	Moggetti 2000	Zahra 2017
Niekompletne dane zaadresowane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane	Niskie
Selektywne raportowanie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Niskie*	Wysokie	Wysokie	Wysokie
Inne czynniki	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Nieznane
Ogólna jakość	Niskie ryzyko błędu (5 [^])	Nieznane ryzyko błędu (2* [^])	Nieznane ryzyko błędu (3 [^])	Nieznane ryzyko błędu (4 [^])	Nieznane ryzyko błędu (4 [^])	Nieznane ryzyko błędu (1 [^])	Nieznane ryzyko błędu (2 [^])

*ocena różna względem oceny wnioskodawcy

[^]sposób przedstawienia oceny jakości badania w AKL wnioskodawcy: ≥5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), <3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania)

Analitycy Agencji mają odmienne zdanie od wnioskodawcy co do oceny ryzyka popełnienia błędu w następujących obszarach:

- w publikacji z badania Chou 2003 nie przedstawiono sposobu zatajenia kodu randomizacji, tym samym ryzyko błędu związane z ukryciem kodu randomizacji uznano za nieznane, a nie niskie jak w AKL wnioskodawcy. Zmiana w powyższej domenie wpłynęła na zmniejszenie ogólnej oceny jakości badania (zgodnie ze sposobem prezentowania oceny przedstawionym w AKL wnioskodawcy ocena powinna wynieść 2, a nie 3).
- na podstawie publikacji z badania Kelly 2002 ryzyko selektywnego raportowania uznano za niskie, a nie wysokie jak wskazano w AKL wnioskodawcy, tym samym ogólna ocena jakości badania zgodnie ze sposobem prezentowania oceny przedstawionym w AKL wzrosła z 3 na 4.
- w publikacji z badania Lord 2006 wskazano, że randomizacja miała charakter centralny i została przeprowadzona przez aptekę szpitalną tym samym ryzyko związane z ukryciem kodu randomizacji uznano za niskie, a nie nieznane jak wskazano w AKL wnioskodawcy. W AKL wnioskodawcy przedstawiono, że ogólna ocena jakości badania wynosi 4, choć jedynie w 3 domenach ryzyko błędu uznano za niskie. Jednakże zgodnie z oceną analityków Agencji i uznaniem, iż ryzyko błędu dotyczącego ukrycia kodu randomizacji jest niskie ogólna ocena jest zgodna z przedstawioną w AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 55 AKL wnioskodawcy):

- mała liczebność populacji w badaniach włączonych do analizy (od kilkunastu do kilkudziesięciu pacjentek w ramieniu);*
- krótki okres leczenia i obserwacji w większości badań włączonych do analizy efektywności klinicznej, wynoszący 3 miesiące (Agarwal 2010, Chou 2003, Eisenhardt 2006, Lord 2006 oraz Zahra 2017); tymczasem zgodnie z opinią eksperta klinicznego, na którą powołuje się wnioskodawca, terapia metforminą powinna być długotrwała i wynosić [redacted];
- brak opisu metody losowego przydziału do grup (Zahra 2017) oraz opisu metody zaślepienia (Chou 2003, Eisenhardt 2006, Kelly 2002, Lord 2006, Moggetti 2000, Zahra 2017) w niektórych randomizowanych badaniach włączonych do analizy;*
- przeprowadzona przy użyciu narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration ocena jakości prób klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu wykazała, iż badanie Moggetti 2000 cechowało się niską wiarygodnością; natomiast pozostałe badania randomizowane włączone do analizy głównej cechowały się średnią (5 badań) lub wysoką (Agarwal 2010) wiarygodnością;
- różnice w charakterystykach wyjściowych populacji biorących udział w poszczególnych badaniach pod względem parametrów oceny gospodarki węglowodanowej (pacjentki różniły się w zakresie obecności insulinooporności, nie w każdym badaniu populacja wyjściowa miała stwierdzone zaburzenia równowagi glikemicznej związane z insulinoopornością bądź nietolerancją glukozy, stąd końcowy efekt dla tych punktów końcowych mógł różnić się pomiędzy badaniami);*
- sposób prezentacji danych w publikacjach uniemożliwiający przeprowadzenie własnych obliczeń statystycznych przez autorów AKL – dane liczbowe w postaci mediany, przeprowadzenie porównania tylko względem wartości baseline, a nie względem interwencji alternatywnej (Eisenhardt 2006, Chou

2003), a także przedstawienie tylko końcowych wyników średniej zmiany pomiędzy ramionami (Agarwal 2010);

- *ocena skuteczności terapii metforminą w większości badań oparta została głównie o surogatowe punkty końcowe, które charakteryzują się niższą wartością dowodową (biochemiczna ocena poziomu parametrów związanych z gospodarką węglowodanową organizmu bądź poziomu androgenów we krwi).*

Komentarz analityków Agencji:

Analitycy Agencji są zgodni z autorami AKL co do przedstawionych ograniczeń włączonych badań. Jednakże po przeprowadzeniu własnej oceny jakości badań za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration stwierdzono niższą wiarygodność jednego badania (Chou 2003), niż wskazana w AKL wnioskodawcy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w większości włączonych publikacji autorzy badań nie przedstawiają wyników dla punktów końcowych, które nie uzyskały istotności statystycznej (selektywne raportowanie wyników badań). Tym samym wyniki zaprezentowane w AKL nie dają pełnego obrazu efektywności klinicznej metforminy względem placebo odnotowanej podczas przeprowadzonych badań;
- wyniki prezentowane w większości badań (6 z 7) oszacowano w grupach pacjentek, które ukończyły badanie, a nie pacjentek, które poddano randomizacji (niezachowana analiza ITT). W przypadku utraty znacznego odsetka pacjentek z badania może to prowadzić do utraty porównywalności wyjściowej grup. W badaniu Lord 2006 utracono 27% pacjentek z każdego z ramion badania, a w badaniu Zahra 2017 utracono 33% pacjentek z każdego z ramion badania, tym samym wyniki powyższych badań należy interpretować z dużą ostrożnością;
- należy zwrócić uwagę na fakt, że w badaniach włączonych do AKL większość pacjentek miała insulinooporność, tym samym populacja w badaniach nie odpowiada w pełni populacji pacjentek z PCOS, które będą mogły stosować metforminę w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej (wnioskowane wskazanie nie jest ograniczone do pacjentek z insulinoopornością). Wyłącznie w badaniu Eisenhardt 2006 przedstawiono wyniki dla jednego punktu końcowego z podziałem na występowanie u pacjentek insulinooporności lub jej brak. Tym samym na podstawie włączonych badań nie można wnioskować o skuteczności metforminy w porównaniu z placebo u kobiet bez insulinooporności.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (str. 28 AKL wnioskodawcy):

- heterogeniczność metodologiczna i/lub kliniczna badań włączonych do przeglądu systematycznego na tyle duża, że uniemożliwia agregację danych ze wszystkich badań włączonych do analizy głównej, a jedynie z wybranych; badaniami niekwalifikującymi się do uwzględnienia w ramach metaanalizy danych były próby kliniczne:
 - Agarwal 2010 – trwające 3 miesiące badanie typu crossover, podczas gdy pozostałe próby 3-miesięczne przeprowadzono w układzie grup równoległych;
 - Kelly 2002 – drugie badanie typu crossover o okresie obserwacji dłuższym niż w badaniu Agarwal 2010 (3 miesiące w badaniu Agarwal 2010 oraz 6 miesięcy w badaniu Kelly 2002);
 - Moghetti 2000 – badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych o dłuższym niż w pozostałych badaniach tego samego typu czasie leczenia (6 miesięcy w porównaniu z 3 miesiącami dla pozostałych badań z układem równoległym).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w AKL wnioskodawcy zmiany wartości ocenianych parametrów po terapii metforminą lub placebo uzyskane w badaniu Lord 2006 oszacowano na podstawie średnich wartości początkowych i końcowych uzyskanych dla innych podgrup. Na przykład do oszacowania średniej zmiany parametru HOMA-IR przyjęto wartość oszacowaną na początku badania dla 19 pacjentek przydzielonych do grupy placebo i 21 pacjentek przydzielonych do terapii metforminą, natomiast wartości końcowe uzyskane w grupie 15 pacjentek leczonych placebo i 16 pacjentek leczonych metforminą. Tak policzona zmiana nie odpowiada bezpośrednio zmianie parametru uzyskanej w grupie pacjentek otrzymujących placebo

lub metforminę. Tym samym różnice zmian zmiennych ciągłych prezentowane na podstawie wyników badania Lord 2006 należy interpretować ostrożnie;

- analitycy Agencji odnaleźli błąd dotyczący niewłaściwie przypisanej wielkości grup w badaniu Moghetti 2000 na podstawie publikacji Patel 2017. Zgodnie z publikacją Patel 2017 w badaniu Moghetti 2000 liczba osób leczonych metformią wynosiła 12, a stosujących placebo 11, nie jak wskazano w AKL wnioskodawcy odpowiednio 11 i 12;
- w ramach przeprowadzonej analizy ilościowej zmiennych ciągłych w AKL różnicę średnich (MD) obliczano dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej, jednakże nie wskazano dla jakich punktów końcowych obliczano MD na podstawie jednych bądź drugich wartości. Nie wskazano również jakimi kryteriami kierowano się przy wyborze powyższych metod szacowania MD. Ponadto nie wskazano metody oszacowania wartości SE dla zmiany względem wartości początkowej, gdy w publikacji przedstawiono wartość średnią parametru oraz SD/SE oszacowane na początku i na końcu terapii;
- wątpliwość budzi również przeprowadzona przez wnioskodawcę metaanaliza danych z badań. W ramach każdej metaanalizy danych zastosowano model efektów stałych (*fixed effect*) a nie model efektów losowych (*random effect*), mimo iż w części metaanaliz wynik testu I^2 wskazał na znaczną niejednorodność badań.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z AKL wnioskodawcy. Pogrubioną czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie (IS).

W przypadku gdy test heterogeniczności I^2 wskazał na znaczną niejednorodność badań włączonych do metaanalizy ($I^2 > 50\%$), analitycy Agencji przeprowadzili własną metaanalizę danych z zastosowaniem efektów losowych (*random effect*). Ponadto w przypadku znacznych niespójności wyników OR lub MD przedstawionych w AKL dla pojedynczych badań z wartościami uzyskiwanymi przez analityków Agencji przedstawiano własne oszacowania, a wynik pochodzący z AKL wnioskodawcy uwzględniano pod tabelą. Jednocześnie wprowadzono korektę liczebności podgrup w badaniu Moghetti 2000 na podstawie publikacji Patel 2017. W przypadku badania Moghetti 2000 oraz pominiętej w AKL masy ciała z badania Zahra 2017, ze względu na brak możliwości oszacowania wartości MD dla średnich zmian oraz brak wiarygodności MD oszacowanej dla średnich wartości końcowych (znaczące różnice w wartościach wyjściowych między grupami), wartość p dla różnicy efektów między grupami po zakończeniu leczenia przedstawiono za publikacją źródłową. Dla pozostałych badań przedstawiona wartość MD została oszacowana dla średnich zmian względem wartości wyjściowej.

Przeżycie

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

Jakość życia

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia (brak generycznych, bądź specyficznych dla wnioskowanego wskazania skal dotyczących oceny jakości życia).

Pozostałe punkty końcowe

Punkty końcowe związane z częstością występowania owulacji

Wynik metaanalizy dwóch badań trwających 3 mies. wskazuje na IS mniejsze ryzyko występowania braku miesiączek u pacjentek leczonych metforminą w porównaniu ze stosującymi placebo (OR=0,27; 95%CI: 0,10; 0,76; $p=0,01$). Ponadto w pojedynczych badaniach wykazano IS większą szansę wystąpienia regularnych miesiączek (OR=6,67; 95%CI:1,21; 36,74) oraz IS większą szansę wystąpienia rzadkich miesiączek (OR=11,25; 95%CI: 1,15; 110,47) po 3 mies. terapii metforminą w porównaniu z placebo. Jednak metaanalizy dwóch badań dla powyższych punktów końcowych nie wykazały znamiennej przewagi metforminy nad placebo. W badaniach Chou 2003 i Eisenhardt 2006 nie podano czy rzadkie miesiączki wystąpiły u pacjentek, które wcześniej nie miesiączkowały, czy wynikały z braku zmiany częstości cykli miesiączkowych u pacjentek z rzadkimi miesiączkami. W porównaniu ze stanem wyjściowym (Tabela 18) można zaobserwować,

że w grupie pacjentek leczonych metforminą liczba osób z rzadkimi miesiączkami po zakończeniu terapii wzrosła, a w grupie leczonych placebo zmalała. Może to wskazywać na fakt, iż w grupie metforminy więcej pacjentek, które wcześniej nie miesiączkowały zaczęły miesiączkować nieregularnie, co w tym przypadku jest poprawą.

Subanaliza w zależności od statusu insulinooporności pacjentek (na podstawie badania Eisenhardt 2006)

Analiza danych z badania Eisenhardt 2006 wskazała na statystycznie istotną przewagę metforminy nad placebo pod względem poprawy regularności cykli miesiączkowych w podgrupie kobiet z insulinoopornością (OR=18,67; 95%CI: 3,16; 110,29; p<0,01) oraz brak znamiennej różnicy u pacjentek bez insulinooporności.

W zakresie pozostałych punktów końcowych nie wykazano IS różnic między grupami. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Analiza skuteczności MET vs PLA – dychotomiczne punkty końcowe dotyczące częstości występowania owulacji

Badanie (okres leczenia)	Metformina			Placebo			OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		
Prawdopodobieństwo występowania regularnych miesiączek								
Chou 2003 (3 mies.)	4	14	28,6	4	16	25,0	1,20 (0,24; 6,07)	2,77 (0,51; 14,89) p=0,24 I ² =51%^
Eisenhardt 2006 (3 mies.)	8	20	40,0	2	22	9,0	6,67 (1,21; 36,74)	
Prawdopodobieństwo występowania rzadkich miesiączek								
Chou 2003 (3 mies.)	6	14	42,8	1	16	6,3	11,25 (1,15; 110,47)	2,32 (0,14; 37,36) p=0,55 I ² =79%^
Eisenhardt 2006 (3 mies.)	8	20	40,0	11	22	50,0	0,67 (0,20; 2,27)	
Ryzyko braku miesiączki								
Chou 2003 (3 mies.)	4	14	28,6	11	16	68,7	0,18 (0,04; 0,87)	0,27 (0,10; 0,76) p=0,01 Cochran Q p=0,521 I ² =0,00%
Eisenhardt 2006 (3 mies.)	4	20	20,0	9	22	41,0	0,36 (0,09; 1,44)	
Poprawa regularności cykli miesiączkowych								
Moghetti 2000 (6 mies.)	5	12	45,0	0	11	0,0	16,87 (0,81; 351,79) p=0,07^^	n.d.
Prawdopodobieństwo wystąpienia owulacji								
Lord 2016 (3 mies.)	9	19	47,4	9	18	50,0	0,90 (0,25; 3,27) p=0,87	n.d.
Prawdopodobieństwo ciąży								
Lord 2016 (3 mies.)	3	19	15,8	2	18	11,1	1,50 (0,22; 10,22) p=0,68	n.d.
Subanaliza dla punktu końcowego: poprawa regularności cyklu miesiączkowego, w zależności od występowania insulinooporności lub jej braku								
Pacjentki z insulinoopornością								
Eisenhardt 2006 (3 mies.)	12	15	80,0	3	17	18,0	18,67 (3,16; 110,29)* p<0,01	Eisenhardt 2006 (3 mies.)
Pacjenci bez insulinooporności								
Eisenhardt 2006 (3 mies.)	3	7	42,9	2	6	33,3	1,50 (0,16; 14,42) p=0,72	Eisenhardt 2006 (3 mies.)

n.d. – nie dotyczy

*NNT=2; (95%CI: 2; 4)

^wynik z AKL wnioskodawcy OR=2,84 (95%CI: 0,94; 8,62); p=0,06; Cochran Q p=0,153; I²=51,13%

^^wynik z AKL wnioskodawcy OR=1,49 (95%CI: 0,57; 3,91); p=0,41; Cochran Q p=0,031; I²=78,59%

^^^ wynik z AKL wnioskodawcy OR=20,30; (95%CI:1,02; 405,21); p=0,05; NNT=3; (95%CI: 2; 9) oszacowany przy odwrotnie przypisanej wiekości podgrup

Tabela 18. Częstość występowania regularnych miesiączek, rzadkich miesiączek i braku miesiączek u pacjentek w badaniach Chou 2003 i Eisenhardt 2006 przed rozpoczęciem badania.

Parametr	Badanie	Metformina		Placebo	
		n/N	%	n/N	%
Regularne miesiączki	Chou 2003	0/14	0	0/16	0
	Eisenhardt 2006	0/22	0	0/22	0
Rzadkie miesiączki	Chou 2003	3/14	21	4/16	25
	Eisenhardt 2006	8/22	36	13/23	57
Brak miesiączki	Chou 2003	11/14	79	12/16	75
	Eisenhardt 2006	14/22	64	10/23	43

W badaniu Zahra 2017 wykazano statystycznie istotną przewagę metforminy nad placebo pod względem zmniejszenia rozmiaru prawego jajnika (MD=-1,80 mm; 95%CI: -3,41; -0,19; p=0,03) po 3 mies. leczenia. W powyższym badaniu odnotowano również zmniejszenie wielkości lewego jajnika w grupie kobiet leczonych metforminą, jednak różnica między grupami nie uzyskała istotności statystycznej. Brak znamiennej różnicy między grupami wykazano w badaniu Kelly 2002 pod względem częstotliwości cykli po 6 miesiącach terapii. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Analiza skuteczności MET vs PLA – ciągłe punkty końcowe dotyczące częstości występowania owulacji oraz rozmiaru jajników

Badanie (okres leczenia)	Metformina				Placebo				MD (95% CI) p-value
	Wartość początkowa, średnia (SD lub SE+)	Wartość końcowa, średnia (SD lub SE+)	Zmiana, średnia (SE)	N	Wartość początkowa, średnia (SD lub SE+)	Wartość końcowa, średnia (SD lub SE+)	Zmiana, średnia (SE)	N	
Częstotliwość cykli (cykle/miesiąc)									
Kelly 2002 (6 mies.)	0,30 (0,08)+	0,53 (0,12)+	0,23 (0,11)	10	0,30 (0,08)+	0,35 (0,08)+	0,05 (0,08)	10	0,18 (-0,08; 0,44) p=0,17
Rozmiar lewego jajnika (mm)									
Zahra 2017 (3 mies.)	9,8 (3,8)	8,6 (2,1)	-1,20 (0,74)	20	10,5 (2,5)	10,6 (2,6)	0,10 (0,57)	20	-1,30 (-3,13; 0,53) p=0,16
Rozmiar prawego jajnika (mm)									
Zahra 2017 (3 mies.)	10,6 (2,9)	9,1 (1,5)	-1,50 (0,56)	20	10,8 (2,9)	11,1 (2,4)	0,30 (0,60)	20	-1,80 (-3,41; -0,19) p=0,03

+ - wartość SE;

W powyższych tabelach nie uwzględniono punktu końcowego: liczba pacjentek wskazujących co najmniej 1 owulację w ciągu 3 mies. terapii, ocenionego w jednym badaniu klinicznym (Eisenhardt 2006). Wynik można odnaleźć w AKL wnioskodawcy w tabeli 2. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p=0,10).

Punkty końcowe związane ze zmianą parametrów dotyczących androgenizacji

W zakresie poprawy parametrów dotyczących nasilenia androgenizacji w badaniu Kelly 2002 wykazano IS przewagę metforminy nad placebo pod względem oceny przez pacjentki zmian nasilenia hirsutyzmu po 6 miesiącach terapii w 5-punktowej skali (MD=-0,90; 95%CI: -1,52; -0,28; p<0,01). Jednak znamiennej poprawy nasilenia hirsutyzmu u tych pacjentek nie potwierdził wynik w skali Ferriman i Gallwey.

Przewagę metforminy nad placebo względem zmniejszenia stężenia wolnego testosteronu po 6 mies. terapii wykazano w badaniu Moghetti 2000 (MD=-2,60 pmol/l; p=0,04).

Ponadto w jednym badaniu (Kelly 2002) odnotowano statystycznie istotny wzrost stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) po 6 mies. stosowania metforminy w porównaniu z placebo (MD=13,20 nmol/l; 95%CI: 2,43; 24,0; p=0,02). Jednak w pozostałych 4 badaniach różnica między grupami nie była IS.

Brak statystycznie istotnych różnic między grupami wykazano również pod względem zmiany stężenia testosteronu całkowitego oraz zmiany indeksu wolnych androgenów (FAI).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Analiza skuteczności MET vs PLA –zmiany parametrów krwi dotyczących androgenizacji

Badanie (okres leczenia)	Metformina				Placebo				MD (95% CI) p-value
	Wartość początkowa, średnia (SD lub SE+)	Wartość końcowa, średnia (SD lub SE+)	Zmiana, średnia (SE)	N	Wartość początkowa, średnia (SD lub SE+)	Wartość końcowa, średnia (SD lub SE+)	Zmiana, średnia (SE)	N	
Hirsutyzm (wynik w skali skali Ferriman i Gallwey)									
Kelly 2002 (6 mies.)	17,7 (1,4)+	15,8 (1,4)+	-1,9 (1,4)	10	17,7 (1,4)+	17,5 (1,2)+	-0,20 (1,31)	10	-1,70 (-5,46; 2,06) p=0,375
Hirsutyzm (samoocena pacjentek)									
Kelly 2002 (6 mies.)	3,0	2,4 (0,1)+	-0,60 (0,10)	10	3,0	3,3 (0,3)+	0,30 (0,30)	10	-0,90 (-1,52; -0,28) p<0,01
SHGB (nmol/l)									
Agarwal 2010 (3 mies.)	bd	bd	bd	25	bd	Bd	bd	25	-3,31 (-17,25; 10,63)# p=0,62#
Chou 2003 (3 mies.)	26,1 (17,3-36,7)**	23,4 (16,4-30,8)**	bd	14	27,8 (20,0-40,6)**	21,5 (16,3-27,2)**	bd	16	bd p=0,92#
Lord 2006 (3 mies.)	36,74 (44,3)	27,41 (9,98)	-9,33 (10,06)	16	30,58 (8,41)	30,27 (9,35)	-0,31 (2,30)	15	-9,02 (-29,2; 11,21) p=0,38
Kelly 2002 (6 mies.)	20,5 (1,2)+	37 (5,8)+	16,50 (5,30)	10	20,5 (1,2)+	23,8 (1,6)+	3,30 (1,44)	10	13,20 (2,43; 24,0) p=0,02
Moghetti 2000 (6 mies.)	35,6 (8,2)+	44,6 (10,6)+	9,0	12	33,5 (5,7)+	34,4 (5,7)+	0,9	11	8,10 p=0,21
FAI (Free Androgen Index)									
Agarwal 2010 (3 mies.)	bd	bd	bd	25	bd	Bd	bd	25	-1,26 (-3,34; 0,82)# p=0,22#
Lord 2006 (3 mies.)	11,07 (5,26)	10,36 (4,75)	-0,71 (1,26)	16	9,56 (3,21)	7,94 (2,73)	-1,62 (0,77)	15	0,91 (-1,98; 3,8) p=0,54
Kelly 2002 (6 mies.)	15,5 (1,4)+	10,6 (1,7)+	-4,9 (1,57)	10	15,5 (1,4)+	14,7 (2,1)+	-0,8 (1,85)	10	-4,1 (-8,86; 0,66) p=0,09
Testosteron całkowity (ng/dl)									
Chou 2003 (3 mies.)	58,0 (20,0)	46,0 (19,4)	-12,00 (5,27)	14	69,1 (31,8)	64,9 (25,0)	-4,20 (7,25)	16	-7,80 (-25,4; 9,8)
Lord 2006 (3 mies.)	75,0 (22,0)	72,0 (18,0)	-3,00 (5,07)	16	79,0 (19,0)	65,0 (18,0)	-14,00 (4,78)	15	11,00 (-2,7; 24,7)
Metaanaliza (random effects) WMD=2,45 (95%CI: -15,90; 20,79); p=0,79; I ² =64%^									
Agarwal 2010 (3 mies.)	bd	bd	bd	25	bd	Bd	bd	25	-0,81 (-2,48; 0,86)# p=0,31#
Kelly 2002 (6 mies.)	92 (9)+	92 (9)+	0 (9)	10	92 (9)+	98 (14)+	6 (12,29)	10	-6,00 (-35,85; 23,85) p=0,69
Testosteron wolny (pmol/l)									
Moghetti 2000 (6 mies.)	11,6 (1,8)+	8,7 (1,5)+	-2,9	12	10,7 (1,4)+	10,4 (1,7)+	-0,3	11	-2,60 p=0,04#

** – mediana i zakres międzykwartylowy; # – wartość na podstawie publikacji z badania, + – wartość SE; bd – brak danych

^wynk z AK wnioskodawcy: metaanaliza (fixed effects) WMD=3,92 (95%CI: -6,86; 14,70); p=0,48; Cochran Q p=0,098; I²=63,53%
SHBG – białko wiążące hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*), FAI – współczynnik wolnych androgenów (ang. *free androgen index*)

Punkty końcowe związane ze zmianą parametrów dotyczących gospodarki węglowodanowej

Pod względem parametrów związanych z gospodarką węglowodanową jedynie w badaniu Moghetti 2000 wykazano statystycznie istotną przewagę metforminy nad placebo względem poprawy insulinowrażliwości (MD=0,06; p=0,02). Znamiennych różnic między grupami nie wykazano dla: poprawy współczynnika HOMA-IR, współczynnika stosunku glukozy do insuliny (IGR) na czczo, stężenia glukozy na czczo, stężenia insuliny na czczo, glikemii w teście doustnego obciążenia glukozą (OGTT) oraz insulinemii w teście OGTT.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Analiza skuteczności MET vs PLA –zmiany parametrów związanych z gospodarką węglowodanową

Badanie (okres leczenia)	Metformina				Placebo				MD (95% CI) p-value
	Wartość początkowa, średnia (SD lub SE+)	Wartość końcowa, średnia (SD lub SE+)	Zmiana, średnia (SE)	N	Wartość początkowa, średnia (SD lub SE+)	Wartość końcowa, średnia (SD lub SE+)	Zmiana, średnia (SE)	N	
Współczynnik HOMA-IR									
Lord 2006 (3 mies.)	4,91 (3,72)	3,86 (1,92)	-1,05 (0,81)	16	4,35 (1,51)	3,44 (1,29)	-0,91 (0,36)	15	-0,14 (-1,87; 1,59)
Zahra 2017 (3 mies.)	4,2 (2,3)	3,5 (2,3)	-0,70 (0,51)	20	4,6 (1,8)	4,8 (1,7)	0,20 (0,39)	20	-0,90 (-2,17; 0,37)
Metaanaliza (fixed effects) WMD=-0,64 (95% CI: -1,66; 0,38); p=0,22; Cochran Q p=0,487; I ² =0,00%									
Agarwal 2010 (3 mies.)	bd	bd	bd	25	Bd	bd	bd	25	-0,46 (-2,21; 1,30)# p=0,58#
Współczynnik IGR na czczo (mIU/mg)									
Chou 2003 (3 mies.)	41 (27-62)**	44 (34-54)**	bd	14	35 (24-56)**	33 (28-44)**	bd	16	0,16#
Glukoza na czczo (mmol/l)									
Chou 2003 (3 mies.)	5,66 (1,21)	5,02 (0,68)	-0,64 (0,28)	14	5,43 (0,79)	5,08 (0,61)	-0,35 (0,18)	16	-0,29 (-0,94; 0,36)
Lord 2006 (3 mies.)	5,06 (0,55)	5,03 (0,53)	-0,03 (0,14)	16	5,17 (0,42)	5,05 (0,48)	-0,12 (0,12)	15	0,09 (-0,26; 0,44)
Zahra 2017 (3 mies.)	5,57 (0,53)	5,60 (0,29)	0,03 (0,10)	20	5,59 (0,41)	5,87 (0,34)	0,28 (0,08)	20	-0,25 (-0,51; 0,01)
Metaanaliza (fixed effects) WMD=-0,15 (95% CI: -0,35; 0,04); p=0,13; Cochran p=0,289; I ² =19,35%									
Agarwal 2010 (3 mies.)	bd	bd	bd	25	Bd	bd	bd	25	-0,13 (-0,46; 0,21)# p=0,43#
Moghetti 2000 (6 mies.)	4,7 (0,1)+	4,4 (0,1)+	-0,3	12	5,0 (0,1)+	4,9 (0,1)+	-0,1	11	-0,20 p=0,35#
Insulina na czczo [µIU/ml lub mIU/l]									
Chou 2003 (3 mies.)	40,3 (29,2-50,6)**	39,7 (29,7-49,1)**	bd	14	33,4 (22,0-57,2)**	32,0 (25,0-36,4)**	bd	16	p=0,23#
Lord 2006 (3 mies.)	21,6 (15,5)	17,3 (8,9)	-4,30 (3,37)	16	18,8 (6,0)	15,4 (6,3)	-3,40 (1,59)	15	-0,90 (-8,2; 6,4)
Zahra 2017 (3 mies.)	17,2 (9,2)	14,1 (9,3)	-3,10 (2,07)	20	18,6 (7,5)	18,6 (6,4)	0,00 (1,57)	20	-3,10 (-8,2; 1,99)

Badanie (okres leczenia)	Metformina				Placebo				MD (95% CI) p-value
	Wartość początkowa, średnia (SD lub SE+)	Wartość końcowa, średnia (SD lub SE+)	Zmiana, średnia (SE)	N	Wartość początkowa, średnia (SD lub SE+)	Wartość końcowa, średnia (SD lub SE+)	Zmiana, średnia (SE)	N	
Metaanaliza (fixed effects) WMD=-2,38 (95% CI: -6,56; 1,80); p=0,26; Cochran Q p=0,628; I ² =0,00%									
Agarwal 2010 (3 mies.)	bd	bd	bd	25	bd	bd	bd	25	0,08 (-4,75; 4,58)# p=0,97#
Moghetti 2000 (6 mies.)	15,2 (4,6)+	10,2 (2,2)+	-5,00	12	20,1 (4,0)+	21,3 (3,9)+	1,20	11	-6,20 p=0,06#
Insulinowrażliwość (µmol/kg x min/µU/ml)									
Moghetti 2000 (6 mies.)	0,14 (0,02)+	0,20 (0,02)+	0,06	12	0,15 (0,02)+	0,15 (0,03)+	0,00	11	0,06 p=0,02#
Glikemia w teście OGTT (mmol/l)									
Moghetti 2000 (6 mies.)	6,3 (0,6)+	5,6 (0,5)+	-0,70	12	6,1 (0,4)+	6,1 (0,4)+	0,00	11	-0,70 p=0,44#
Insulinemia w teście OGTT (µU/ml)									
Moghetti 2000 (6 mies.)	109 (28)+	84 (27)+	-25,00	12	99 (19)+	95 (28)+	-4,00	11	-21,00 p=0,68#

**mediana i zakres międzykwartylowy;

#wartość na podstawie publikacji z badania;

+wartość SE

HOMA-IR – homeostatyczny model oceny insulinooporności; IGR – współczynnik stosunku glukozy do insuliny; OGTT – test doustnego obciążenia glukozą

Punkty końcowe dotyczące masy ciała i BMI

IS przewagę metforminy nad placebo pod względem zmniejszenia BMI oraz redukcji masy ciała odnotowano w jednym badaniu (Agarwal 2010). W pozostałych badaniach nie wykazano IS różnicy między grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Analiza skuteczności MET vs PLA – ciągłe punkty końcowe dotyczące masy ciała i BMI

Badanie (okres leczenia)	Metformina				Placebo				MD (95% CI) p-value
	Wartość początkowa, średnia (SD lub SE+)	Wartość końcowa, średnia (SD lub SE+)	Zmiana, średnia (SE)	N	Wartość początkowa, średnia (SD lub SE+)	Wartość końcowa, średnia (SD lub SE+)	Zmiana, średnia (SE)	N	
BMI (kg/m²)									
Chou 2003 (3 mies.)	35,6 (4,9)	34,9 (5,0)	-0,70 (1,32)	14	37,4 (6,0)	37,2 (6,4)	-0,20 (1,55)	16	-0,50 (-4,49; 3,49)
Lord 2006 (3 mies.)	33,7 (6,7)	34,6 (9,1)	0,90 (2,04)	16	36,4 (7,5)	35,3 (6,5)	-1,10 (1,82)	15	2,00 (-3,36; 7,36)
Zahra 2017 (3 mies.)	26,7 (6,5)	25,3 (5,7)	-1,40 (1,37)	20	29,6 (9,9)	29,7 (9,7)	0,10 (2,19)	20	-1,50 (-6,56; 3,56)
Metaanaliza (fixed effects) WMD=-0,15 (95%CI: -2,85; 2,56); p=0,91; I ² =0,00%									
Agarwal 2010 (3 mies.)	bd	bd	bd	25	bd	bd	bd	25	-0,75 (-1,06; -0,43) p<0,001
Moghetti 2000 (6 mies.)	27,1 (1,5)+	26,0 (1,4)+	-1,10 (1,45)	12	32,6 (1,1)+	31,9 (1,1)+	-0,70 (1,10)	11	-0,40 p=0,62#
Masa ciała (kg)									

Badanie (okres leczenia)	Metformina				Placebo				MD (95% CI) p-value
	Wartość początkowa, średnia (SD lub SE+)	Wartość końcowa, średnia (SD lub SE+)	Zmiana, średnia (SE)	N	Wartość początkowa, średnia (SD lub SE+)	Wartość końcowa, średnia (SD lub SE+)	Zmiana, średnia (SE)	N	
Lord 2006 (3 mies.)	92,4 (16,5)	94,7 (27,1)	2,30 (5,91)	16	97,8 (16,2)	94,9 (15,5)	-2,90 (4,10)	15	5,20 (-8,90; 19,30) p=0,47
Zahra 2017 (3 mies.)	66.8 ± 14.7	63.35 ± 12.8	-3,45	20	74.5 ± 24.6	74.2 ± 23.9	-0,3	20	-3,15 p=0,22#
Agarwal 2010 (3 mies.)	bd	bd	bd	25	bd	bd	bd	25	-2,05 (-2,9; -1,2)[^] <0,001[^]
Kelly 2002 (6 mies.)	94,3 (9,1)+	91,5 (7,6)+	-2,80 (8,45)	10	94,3 (9,1)+	94,0 (9,8)+	-0,30 (9,47)	10	-2,50 (-27,4; 22,4) p=0,84

- wartość na podstawie publikacji z badania, + - wartość SE
BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*)

4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona jedynie w trzech spośród siedmiu badań włączonych do AKL: Agarwal 2010, Eisenhardt 2006 oraz Moghetti 2000. Wnioskodawca stwierdził brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy powyższych badań z uwagi na ich heterogeniczność, która została omówiona w rozdziale 3.1. AKL. Wyniki oceny bezpieczeństwa z poszczególnych badań przedstawiono w tabeli poniżej. Zgodnie z założeniami dot. metodyki analizy ilościowej opisanymi w rozdziale 1.7.2. AKL, wnioskodawca dokonał wyboru metod statystycznych zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration, w związku z czym do obliczania parametru OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla. Wskazano, że wyjątkiem były m.in. sytuacje, w których liczba zdarzeń w grupie interwencyjnej lub kontrolnej była bardzo mała, nie podano jednak jakiej metody użyto w takich przypadkach. W rozdziale 1.8.4. dotyczącym metod zastosowanych dla metaanalizy wyników dla zdarzeń rzadkich, wskazano dwie metody: Peto i Mantela-Haenszla, których wybór uzależniano od czynników opisanych na str. 24 AKL. Podczas weryfikacji przedstawionych w AKL wyników z użyciem narzędzia przygotowanego przez Cochrane Collaboration, które uwzględnia odpowiednią korektę w przypadku braku zdarzeń w jednej z porównywanych grup dla metody Mantela-Haenszla, analitycy Agencji stwierdzili niespójność wyników podanych przez wnioskodawcę z obliczonymi samodzielnie, pozostającą bez wpływu na wnioskowanie z analizy. Wyniki przedstawione poniżej stanowią obliczenia własne analityków, w których jednocześnie dokonano korekty błędnego przypisania liczebności grup w badaniu Moghetti 2000.

Tabela 23. Ocena bezpieczeństwa stosowania metforminy w populacji pacjentek z PCOS na podstawie badań Moghetti 2000 i Agarwal 2010

Zdarzenie [^]	Badanie	Okres leczenia	Metformina			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
			n	N	%	n	N	%		
Działania niepożądane ogółem	Moghetti 2000	6 mies.	5	12*	41,7	2	11*	18,2	3,21 (0,47; 21,80)	0,23
Nudności			5		41,7	2		18,2		
Zgaga			1		8,3	0		0,0		
Ból nadbrzusza			1		8,3	0		0,0		
Zawroty głowy			0		0,0	1		9,1		
Ból głowy			0		0,0	1		9,1		
	Agarwal 2010	3 mies.	1	25**	4,0	0	25**	0,0	3,12 (0,12; 80,39)	0,49

[^]W badaniu Moghetti 2000 ocenie podlegały działania niepożądane.

*Jak podaje wnioskodawca, w publikacji Moghetti 2000 nie podano liczebności poszczególnych grup. Zarówno w AKL, jak i w niniejszym raporcie liczebność ta została przyjęta na podstawie danych z przeglądu Patel 2017, jednak w analizie wnioskodawcy liczebność grup została błędnie przypisana do interwencji, co zostało skorygowane w niniejszym raporcie.

**Wyniki dla populacji per protocol.

W przypadku żadnej z przedstawionych powyżej reakcji niepożądanych nie uzyskano istotnych statystycznie różnic między grupami. Działania niepożądane ogółem w badaniu Moghetti 2000 występowały ponad trzykrotnie częściej u pacjentów przyjmujących metforminę, wynik nie był jednak istotny statystycznie.

Pozostałe wyniki z badania Agarwal 2010 zostały podane w postaci liczby odnotowanych reakcji, nie zaś liczby pacjentów, w związku z czym wnioskodawca zrezygnował z uwzględnienia tych danych w obliczeniach. W publikacji Agarwal 2010 podano, że był to dyskomfort żołądkowo-jelitowy podczas leczenia metforminą (3 reakcje). Ponadto odnotowano wystąpienie ciąży u jednej pacjentki, która przebiegała bez komplikacji dla matki i płodu. Pacjentka została wykluczona z badania.

W badaniu Eisenhardt 2006 podano, że większość pacjentek nie zgłaszała działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem metforminy. Nie stwierdzono nieprawidłowości w wynikach pełnej morfologii krwi oraz w testach czynnościowych nerek i wątroby.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono również w ramach otwartej, długoterminowej fazy badania Moghetti 2000, co zostało pominięte w AKL. Uczestniczyły w niej 32 pacjentki, które stosowały metforminę w schemacie open-label, średni czas trwania terapii wyniósł $11,0 \pm 1,3$ mies., włączając 6 mies. fazy zaślepionej badania w przypadku części chorych. Spośród pacjentek, które we wcześniejszej fazie przyjmowały placebo lub nie uczestniczyły w badaniu, u jednej wystąpił przewlekły ból brzucha, biegunka i nudności, prowadzące do przerwania leczenia. Siedem pacjentek zgłosiło przewlekłe nudności, biegunkę i/lub zgagę, które ustąpiły w ciągu miesiąca. W grupie przyjmującej metforminę w fazie zaślepionej badania nie odnotowano nowych działań niepożądanych. Łącznie w obydwu fazach badania Moghetti 2000 13 pacjentek przyjmujących metofminę (40,6%) zgłosiło działania niepożądane, które w 11 przypadkach były łagodne, natomiast w 2 miały charakter ostry lub nieustępujący.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia obrane przez wnioskodawcę. Jednakże dodatkowo postanowiono przedstawić wyniki fazy przedłużonej badania Moghetti 2000, których nie zamieszczono w AKL wnioskodawcy. W fazie open-label wzięły udział 32 pacjentki, w tym 18 biorących udział w fazie randomizowanej. W całkowitej populacji pacjentek leczonych metforminą w fazie przedłużonej (średnia długość terapii metforminą wynosiła 11 mies. \pm 1,3 mies., mediana 8 mies., zakres od 4 do 26 mies.; z uwzględnieniem pacjentek stosujących metforminę w okresie 6 miesięcy zaślepionego okresu badania), u których występowały rzadkie miesiączki przed rozpoczęciem leczenia, częstotliwość miesiączek uległa poprawie z $0,22 \pm 0,04$ do $0,59 \pm 0,07$ cykli na miesiąc na pacjentkę ($p < 0,001$). U 13 pacjentek doszło do pełnej regulacji miesiączek (krwawienie co 25-33 dni, z normalnym czasem trwania i prawidłową ilością utraconej krwi). U 4 pacjentek odnotowano złagodzenie zaburzeń cyklu menstruacyjnego. U pozostałych 14 kobiet nie stwierdzono poprawy klinicznej lub stwierdzano niewielkie zmiany, przypisane spontanicznym zmianom zaburzeń miesiączkowania po zastosowaniu metforminy.

U kobiet, u których stwierdzono zwiększony wzrost owłosienia nie uzyskano poprawy w zakresie parametrów dotyczących hirsutyzmu w skali Ferriman-Gallwey ($10,3 \pm 2,5$ vs. $12,6 \pm 1,7$ odpowiednio przed i po leczeniu; $p = \text{NS}$) niezależnie od istnienia lub braku poprawy zaburzeń cyklu miesiączkowego.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Formetic:

W ChPL Formetic jako działania niepożądane występujące bardzo często podano zaburzenia żołądka i jelit, tj. nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha i utrata apetytu. Wskazano, że zdarzenia te występują częściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby ich uniknąć, zaleca się podawanie metforminy 2 lub 3 razy na dobę, w czasie posiłków lub bezpośrednio po posiłkach. Jako często występujące objawy wymieniono jedynie zaburzenia smaku, należące do zaburzeń układu nerwowego. Pozostałe działania zostały zaklasyfikowane jako występujące bardzo rzadko: reakcje skórne (rumień, świąd, pokrzywka), kwasica mleczanowa, zmniejszenie wchłaniania i stężenia w surowicy witaminy B₁₂ (w przypadku długotrwałego

stosowania), nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych lub zapalenie wątroby ustępujące po odstawieniu metforminy.

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa metforminy u dzieci i młodzieży w wieku 10 – 16 lat są ograniczone, wskazują jednak na podobny charakter i nasilenie działań niepożądanych jak u osób dorosłych.

Jako specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania metforminy ChPL Formetic porusza następujące kwestie:

- ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. Pozostałe czynniki ryzyka to: odwodnienie, nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie, stany związane z niedotlenieniem, jednoczesne stosowanie innych produktów, które mogą wywołać kwasicę mleczanową, donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod (ryzyko nefropatii);
- przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć czynność nerek, gdyż metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 ml/min. W trakcie leczenia czynność nerek należy regularnie monitorować;
- przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym konieczne jest przerwanie podawania metforminy, które można wznowić nie wcześniej niż po 48 godz. po zabiegu lub wznowieniu odżywiania doustnego. Należy dokonać ponownej oceny czynności nerek;
- wszyscy pacjenci powinni przestrzegać zaleceń diety cukrzycowej, natomiast w przypadku pacjentów z nadwagą należy kontynuować dietę niskokaloryczną.

Podawanie metforminy nie jest zalecane w ciąży i u kobiet planujących ciążę ze wskazaniem cukrzyca. ChPL Formetic podaje jednak, że ograniczona ilość danych nie wskazuje na zwiększone ryzyko wad wrodzonych w związku ze stosowaniem metforminy w ciąży.

Baza WHO

W AKL podano, że na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) nie odnaleziono materiałów dotyczących ocenianej interwencji. Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 21 grudnia 2017 r. odnaleźli dane na temat 55 938 reakcji niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia metforminą. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń żołądkowo-jelitowych (18 300/55 938, 32,7%), z czego najwięcej stanowiły przypadki biegunki (7 525/18 300, 41,1%). Odnotowano również wiele zgłoszeń dotyczących zaburzeń metabolizmu i odżywiania (14 101/55 938, 25,2%), wśród których najwyższy odsetek to kwasica mleczanowa (5 941/14 101, 42,1%) i hipoglikemia (3 315/14 101, 23,5%). Zgłoszono również 999 przypadków kwasicy metabolicznej (999/14 101, 7,1% raportowanych zaburzeń metabolizmu). 54% wszystkich zgłoszeń dotyczyło kobiet (30 382/55 938).

Baza ADRR

Analitycy Agencji dokonali również wyszukiwania zgłoszeń dot. reakcji niepożądanych w bazie ADRR. Odnaleziono informację o 21 592 zgłoszeniach. 50,3% stanowiły kobiety (10 868/21 592). Jednocześnie baza ADRR podaje, że liczba zgłoszeń z uwzględnieniem rodzaju reakcji wyniosła 46 852. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń metabolizmu i odżywiania (9 391/46 852, 20,0%). Kwasicę mleczanową zgłoszono 4 480 razy.

EMA

Wnioskodawca podał w AKL, że nie odnalazł materiałów dot. ocenianej interwencji na stronie EMA. Analitycy Agencji odnaleźli komunikaty dot. bezpieczeństwa stosowania metforminy w skojarzeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi. Zrezygnowano jednak z ich opisu, gdyż wynikały one z ryzyka związanego ze stosowania leków hipoglikemizujących innych niż metformina.

FDA

W odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia analiz zgodnie z wymaganiami minimalnymi, wnioskodawca przedstawił informacje dot. jednego doniesienia ze strony FDA (z 8 kwietnia 2016 r. – przypis analityków Agencji) w sprawie stosowania metforminy u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek. Zaprezentowany przez wnioskodawcę opis powyższego komunikatu nie jest w pełni spójny ze wskazanym źródłem. W rzeczywistości w powyższym doniesieniu wskazano na konieczność zmiany ulotki leków zawierających metforminę poprzez wskazanie możliwości ich stosowania przez pacjentów z łagodnym upośledzeniem czynności nerek oraz niektórych pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek oraz zawarcie specjalnych zaleceń dot. terapii metforminą w tej populacji. Jednocześnie rekomendowano zmianę sposobu

pomiaru czynności nerek wykonywanego przed rozpoczęciem terapii (jako właściwy wskazano np. pomiar eGFR).

URPL

W uzupełnieniu analiz względem wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił informacje o doniesieniach ze strony URPL (z 16 lutego 2016 r., informacja na podstawie komunikatu EMA – przypis analityków Agencji). Zaprezentowane przez wnioskodawcę informacje są niezgodne ze wskazanym źródłem. Komunikat ze strony wskazanej w uzupełnieniu dot. przeglądu danych dot. bezpieczeństwa stosowania metforminy u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek, przeprowadzanego z uwagi na niespójności w drukach informacyjnych poszczególnych produktów i funkcjonujących w różnych państwach dot. możliwości stosowania metforminy w tej populacji. Stwierdzono możliwość braku przeciwwskazań do stosowania metforminy u pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie efektywności klinicznej stosowania monoterapii metforminą w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentek z PCOS. Nieuwzględnienie badań, w których metformina była stosowana w skojarzeniu z innymi lekami ogranicza pełną ocenę skuteczności klinicznej metforminy, która w praktyce klinicznej stosowana jest również w połączeniu z innymi lekami. Ponadto zdaniem analityków Agencji placebo nie jest odpowiednim komparatorem dla metforminy w całej wnioskowanej populacji ze względu na heterogenność zaburzenia jakim jest PCOS. Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, opinie ekspertów oraz raport HTA przedłożony przez wnioskodawcę u części pacjentek alternatywnym względem metforminy postępowaniem w leczeniu PCOS może być: zmiana stylu życia (u kobiet z insulinoopornością), terapia klomifenem (w ramach stymulacji owulacji) oraz doustna antykoncepcja hormonalna (w leczeniu hirsutyzmu lub objawów braku menstruacji).

Efektywność stosowania metforminy w PCOS, w ramach wskazania pozarejestacyjnego, podlegała ocenie Agencji w 2015 i 2017 r. W raporcie nr: AOTMiT-BOR-434-3/2015 z 2015 roku opisano 3 przeglądy systematyczne, w tym jeden dotyczący porównania metforminy z cytrynianem klomifenu, który w ocenie analityków Agencji może stanowić komparator dla metforminy w grupie pacjentek leczonych z powodu niepłodności. W ramach przeglądu Sun 2013 wykazano, iż współczynnik cykli owulacyjnych był IS (wynik na granicy istotności) korzystniejszy w przypadku pacjentek przyjmujących cytrynian klomifenu (OR=0,65; 95%CI: 0,43; 0,995). Nie uzyskano IS różnic w zakresie odsetka potwierdzonych ciąży (OR=0,86; 95%CI: 0,42; 1,74) oraz żywych urodzeń (OR=0,89; 95%CI: 0,71; 1,13). W przeglądzie oceniono również skuteczność terapii skojarzonej cytrynianem klomifenu i metforminą względem monoterapii cytrynianem klomifenu i monoterapii metforminą. Zdaniem autorów przeglądu Sun 2013 terapia złożona z użyciem metforminy i klomifenu przynosi lepsze rezultaty w leczeniu oligoowulacji oraz braku owulacji u kobiet z PCOS w porównaniu z monoterapią tymi lekami.

W ramach przedłożonej AKL nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem oraz jakością życia. Dla punktu końcowego dotyczącego liczby ciąży, który mógłby zostać uznany za istotny klinicznie punkt końcowy w populacji pacjentek leczonych z powodu niepłodności nie wykazano IS różnicy między grupami (ocena w 1 badaniu trwającym 3 miesiące). W AKL wynik metaanalizy dwóch badań trwających 3 miesiące wskazał na IS mniejsze ryzyko występowania braku miesiączek u pacjentek leczonych metforminą w porównaniu ze stosującymi placebo (OR=0,27; 95%CI: 0,10; 0,76). Ponadto w pojedynczych badaniach wykazano IS większą szansę wystąpienia regularnych miesiączek (OR=6,67; 95%CI: 1,21; 36,74) oraz rzadkich miesiączek (OR=11,25; 95%CI: 1,15; 110,47) po 3 miesięcznej terapii metforminą w porównaniu z placebo. Jednak wyniki metaanalizy dwóch badań dla powyższych punktów końcowych nie wykazały IS różnicy między grupami. Nie wykazano również IS różnicy między grupami pod względem: poprawy regularności cykli miesięczkowych (choć wskazano na trend w kierunku przewagi metforminy), prawdopodobieństwa wystąpienia owulacji, prawdopodobieństwa ciąży oraz poprawy częstotliwości cykli.

Wyłącznie w jednym badaniu przeprowadzono subanalizę dla punktu końcowego dotyczącego poprawy regularności cykli miesięczkowych w zależności od statusu insulinooporności pacjentek, która wskazała na IS poprawę w tym zakresie u pacjentek o potwierdzonej insulinooporności towarzyszącej PCOS (OR=18,67; 95%CI: 3,16; 110,29; p<0,01), poprawy natomiast nie odczuwały pacjentki z normalną wrażliwością na insulinę. Brak oceny innych punktów końcowych u pacjentek bez insulinooporności uniemożliwia ocenę skuteczności metforminy w tej podgrupie pacjentek z PCOS.

W zakresie poprawy hiperandrogenizacji w jednym badaniu w samoocenie pacjentek nastąpiło IS zmniejszenie hirsutyzmu po 3 miesiącach terapii metforminą w porównaniu z placebo, czego nie potwierdziła ocena

hirsutyizmu w skali Ferriman i Gallwey. Ponadto w innych dwóch badaniach, w których oceniano zmianę nasilenia hirsutyizmu w skali Ferriman i Gallwey również nie wykazano IS różnicy między grupami. Różnicy między grupami nie wykazano także w zakresie zmiany stężenia testosteronu całkowitego oraz zmiany indeksu wolnych androgenów (FAI). W jednym badaniu wykazano przewagę metforminy nad placebo względem zmniejszenia stężenia wolnego testosteronu po 6 mies. terapii (MD=-2,60 pmol/l; p=0,04). Również w jednym badaniu odnotowano IS wzrost stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (SHGB) po 6 mies. stosowania metforminy w porównaniu z placebo (MD=13,20 nmol/l; 95%CI: 2,43; 24,0; p=0,02). Jednak w pozostałych 4 badaniach różnica między grupami nie była statystycznie istotna.

Pod względem parametrów związanych z gospodarką węglowodanową jedynie w badaniu Moghetti 2000 wykazano statystycznie istotną przewagę metforminy nad placebo względem poprawy insulinowrażliwości (MD=0,06 $\mu\text{mol/kg} \times \text{min}/\mu\text{U/ml}$; p=0,02). Statystycznie istotnych różnic między grupami nie wykazano dla: poprawy współczynnika HOMA-IR, współczynnika stosunku glukozy do insuliny (IGR) na czczo, stężenia glukozy na czczo, stężenia insuliny na czczo, glikemii w teście doustnego obciążenia glukozą (OGTT) oraz insulinemii w teście OGTT.

W zakresie zmiany BMI i masy ciała pacjentek, jedynie w badaniu Agarwal 2010 wykazano znamienne przewagę metforminy nad placebo w poprawie tych parametrów w populacji pacjentek z PCOS (dla masy ciała MD=-2,05 kg; 95%CI: -2,9; -1,2, dla BMI MD=-0,75 kg/m^2 ; 95%CI -1,06; -0,43). W pozostałych 4 badaniach nie wykazano IS różnic.

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w badaniu: Agarwal 2010, Eisenhardt 2006 oraz Moghetti 2000. W badaniach Moghetti 2000 i Agarwal 2010 nie stwierdzono IS różnicy pomiędzy stosowaniem metforminy i placebo w zakresie występowania działań niepożądanych ogółem, nudności, zgagi, bólu brzucha, zawrotów głowy i bólów głowy. U pacjentek stosujących metforminę nieistotnie statystycznie częściej dochodziło do występowania działań niepożądanych ogółem i nudności. W badaniu Eisenhardt 2006 podano, że większość pacjentek nie zgłaszała działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem metforminy. Najczęściej raportowane reakcje są zgodne z działaniami niepożądanymi wskazanymi w ChPL Formetic.

Zarówno wnioskodawca, jak i analitycy Agencji wskazują na szereg ograniczeń związanych z przedstawionymi dowodami. Do głównych ograniczeń należy m.in. mała liczebność populacji w zakwalifikowanych do analizy badaniach, która wynosiła od kilkunastu do kilkudziesięciu osób (maksymalnie 60 w badaniu Zahra 2017). Ponadto okres leczenia i obserwacji pacjentek był krótki i wynosił od 3 mies. (5 badań) do 6 mies. (2 badania). Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych Agencji terapia metforminą powinna trwać nawet rok lub do czasu ustąpienia insulinoporności. Ponadto wyniki każdego z włączonych badań oszacowano w populacji *per-protocol* co skutkuje mniejszą wiarygodnością wyników ze względu na utracenie wyjściowego podobieństwa porównywanych grup, w szczególności w przypadku wysokiego odsetka osób utraconych z badania. Warto również zwrócić uwagę na fakt, że w większości włączonych publikacji autorzy badań nie przedstawiają wyników dla punktów końcowych, które nie uzyskały istotności statystycznej. Tym samym wyniki zaprezentowane w AKL nie dają pełnego obrazu efektywności klinicznej metforminy względem placebo odnotowanej podczas przeprowadzonych badań.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z modelem elektronicznym wnioskodawcy. Wyniki mogą się nieznacznie różnić z wynikami przedstawionymi w wersji papierowej analizy wnioskodawcy, ze względu na fakt, iż wnioskodawca w odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych dokonał zmian jedynie w modelu elektronicznym.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Formetic w leczeniu policystycznych jajników w ramach refundacji.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

- Formetic (tabletki powlekane 500 mg oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku),
- Inne produkty lecznicze zawierające metforminę wydawane na receptę za odpłatnością 100%.

Perspektywa

- NFZ,
- wspólna (NFZ + pacjent),
- dodatkowo wnioskodawca przedstawił perspektywę pacjenta.

Horyzont czasowy

Przyjęto roczny horyzont czasowy.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu przygotowanego w programie Microsoft Office Excel. W odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił także wariant analizy, w którym część populacji docelowej otrzymuje produkty lecznicze zawierające metforminę refundowane ze względu na wskazania współistniejące przy PCOS. Założono, że u 70% pacjentek z PCOS metformina jest refundowana w związku z obecnością innych wskazań.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Założono brak różnic w skuteczności między interwencją a komparatorem – metforminą nierefundowaną w ocenianym wskazaniu.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie koszty porównywanych technologii w przeliczeniu na jednego pacjenta:

- koszty produktów leczniczych Formetic (tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodorku, opakowania zawierające 30, 60 i 90 tabletek) z poziomem odpłatności 30%,
- koszt komparatora – koszt innych produktów zawierających metforminę wydawanych pacjentowi za odpłatnością na poziomie 100% (brak refundacji w analizowanym wskazaniu).

Koszty ocenianej interwencji

Średni dzienny koszt leku Formetic na pacjenta wynoszący z perspektywy wspólnej [redacted]

[redacted] oraz udziały poszczególnych prezentacji produktów leczniczych Formetic w sprzedaży ogólnej produktów leczniczych Formetic na podstawie komunikatów DGL obejmujących okres od września 2016 r. do sierpnia 2017 r. Przyjęto dzienną dawkę metforminy na podstawie zalecanej dawki w ChPL równą 1500 mg. Przyjęto czas stosowania metforminy 7,5 miesiąca – średni czas wyznaczony na podstawie opinii eksperta klinicznego. Założono współczynnik compliance na poziomie 100%.

Tabela 24. Koszt dziennej dawki produktu Formetic w zależności od prezentacji leku

Dawka i zawartość opakowania leku Formetic	Koszt z perspektywy NFZ [PLN]	Koszt z perspektywy wspólnej [PLN]	Koszt z perspektywy pacjenta [PLN]	Udział w sprzedaży całkowitej	Udział w sprzedaży prod. lecz. Formetic
1000 mg, 30 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,26%	2,98%
1000 mg, 60 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,76%	20,89%
1000 mg, 90 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2,99%	38,89%
500 mg, 30 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,24%	2,82%
500 mg, 60 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,35%	16,49%
500 mg, 90 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,39%	17,92%
Średnia cena produktu leczniczego ważona udziałami w sprzedaży	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-

Koszty komparatora

W celu oszacowania kosztu komparatora obliczono średni koszt DD (1500 mg) stosowania poszczególnych produktów leczniczych w oparciu o dane z Obwieszczenia MZ z dnia 25 października 2017 oraz dane z komunikatów DGL obejmujące okres od września 2016 r. do sierpnia 2017 r. Dane dotyczyły kosztów opakowań produktów leczniczych oraz ich udział w sprzedaży. Średni koszt metforminy w scenariuszu podstawowym wyniósł 0,49 PLN zarówno z perspektywy wspólnej, jak i pacjenta (płatnik nie ponosi obecnie kosztów, ze względu na brak refundacji metforminy we wskazaniu: leczenie policystycznych jajników).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej Formetic 500 oraz 1000 mg vs metformina nier refundowana w analizowanym wskazaniu – koszt roczny na pacjenta.

Wariant	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Metformina Rx	Formetic 500 oraz 1000 mg	Metformina Rx	Formetic 500 oraz 1000 mg
Koszt leczenia [PLN]	00,00	[redacted]	111,14	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Formetic we wnioskowanym wskazaniu w miejsce nier refundowanych produktów leczniczych zawierających metforminę generuje koszty na jednego pacjenta dla płatnika publicznego w wysokości [redacted], ale jest tańsze z perspektywy wspólnej o [redacted], a z perspektywy pacjenta o [redacted].

W ramach odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził również oszacowania kosztu inkrementalnego stosowania wnioskowanej technologii przy przyjęciu, iż 70% pacjentek z PCOS przyjmuje refundowaną metforminę w związku z występowaniem wskazań współistniejących.

Stosowanie produktu leczniczego Formetic przy przyjęciu takiego założenia generuje dodatkowe roczne koszty na jednego pacjenta dla płatnika publicznego w wysokości [redacted] PLN. Roczne oszczędności z perspektywy wspólnej pozostają niezmiennie względem scenariusza podstawowego i wynoszą [redacted] PLN na jednego pacjenta, natomiast roczne oszczędności dla pacjenta wynoszą [redacted] PLN.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wyznaczył cenę zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Formetic, dla których koszt inkrementalny interwencji ocenianej względem komparatora jest równy 0,00 PLN. Cenę progową oszacowano w perspektywie wspólnej. Cena progowa w perspektywie NFZ nie istnieje. Ceny progowe w zależności od prezentacji leku przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 26. Ceny progowe różnych prezentacji produktu leczniczego Formetic.

Prezentacja leku	Cena progowa w perspektywie wspólnej[PLN]	Zaproponowana CZN [PLN]
Formetic 1000 mg, 30 tabl.	6,60	[redacted]
Formetic 1000 mg, 60 tabl.	13,83	[redacted]
Formetic 1000 mg, 90 tabl.	19,97	[redacted]
Formetic 500 mg, 30 tabl.	3,77	[redacted]
Formetic 500 mg, 60 tabl.	7,54	[redacted]
Formetic 500 mg, 90 tabl.	9,89	[redacted]

Ceny te są wyższe niż proponowane przez wnioskodawcę CZN.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę dla 8 scenariuszy, w których przyjęto alternatywne wartości. Testowane parametry wraz z ich wpływem na wydatki inkrementalne oraz wartość ceny progowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Koszty inkrementalne w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Wariant	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
DDD 2000 mg	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Czas leczenia [redacted]*	[redacted]	[redacted]
Czas leczenia [redacted]*	[redacted]	[redacted]
Min. cena za DD metforminy – 0,30 PLN	[redacted]	[redacted]
Maks. cena za DD metforminy – 0,94 PLN	[redacted]	[redacted]

*Ze względu na wątpliwości dotyczące prawidłowości dokonania oszacowań dla dwóch wariantów podanych w kalkulatorze wnioskodawcy dla danych parametrów analitycy Agencji dokonali własnych obliczeń przy użyciu kalkulatora wnioskodawcy.

W analizie wrażliwości wykazano, iż refundacja produktu leczniczego Formetic spowoduje wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy NFZ w każdym z wariantów. Do wzrostu wydatków inkrementalnych z perspektywy wspólnej dochodzi jedynie w przypadku uwzględnienia minimalnej ceny za DDD metforminy oraz w przypadku przyjęcia, iż czas leczenia wynosi [redacted].

Z perspektywy NFZ do największego wzrostu wydatków inkrementalnych dochodzi w przypadku uwzględnienia [redacted], a do najmniejszego w [redacted]. Z perspektywy wspólnej

do najwyższego wzrostu wydatków inkrementalnych dochodzi w przypadku przyjęcia, iż pacjentki leczone są przez ████████, a do najwyższego spadku w przypadku przyjęcia maksymalnej ceny za DDD metforminy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Komparator przyjęty w AE – nierefundowana metformina nie jest spójny z komparatorem przyjętym w AKL – placebo. Należy jednak zwrócić uwagę, że ze względu na refundację metforminy we wskazaniu pozarejestrycznym PCOS do końca kwietnia 2017 r, prawdopodobne jest, że pacjentki obecnie kontynuują terapię metforminą zaopatrując się w produkty lecznicze bez refundacji. Należy wskazać, że wnioskodawca pominął inne technologie, które w niektórych grupach pacjentek z PCOS mogłyby stanowić komparator dla wnioskowanej interwencji.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Ze względu na przyjęcie jako komparatora metforminy nierefundowanej w danym wskazaniu, skuteczność porównywanych interwencji jest taka sama. W związku z powyższym jako technikę analityczną wybrano CMA. Niemniej biorąc pod uwagę komparator przyjęty w AKL - placebo zasadnym byłoby przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów dla tego porównania.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki w perspektywie pacjenta.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Przeprowadzony w analizie klinicznej przegląd systematyczny przeprowadzono dla porównania z placebo. Jako komparator w AE wnioskodawca przyjął nierefundowaną w danym wskazaniu metforminę, w związku z czym założono taką samą skuteczność dla interwencji oraz komparatora.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Ze względu na przyjętą technikę analityczną – CMA oraz brak różnic w efektywności klinicznej porównywanych technologii (komparatorem jest nierefundowana metformina) przyjęto roczny horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nd	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, oszacowano jedynie koszty. Koszty oszacowano w rocznym horyzoncie czasowym, co jest zgodne z deklarowanym horyzontem czasowym analizy.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	Nd	Ze względu na przyjęcie rocznego horyzontu czasowego, nie przeprowadzono dyskontowania.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nd	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie było konieczności przeprowadzania przeglądu użyteczności.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nd	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA nie wybrano zestawu użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

Nd – nie dotyczy

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał minimalizację kosztów. W związku z założeniem o braku różnic w skuteczności klinicznej między interwencjami metformina refundowana vs metformina nierefundowana technikę analityczną wybraną przez wnioskodawcę należy uznać za uzasadnioną. Wątpliwości analityków Agencji budzi natomiast fakt wyboru komparatora. Z jednej strony metformina była refundowana we wskazaniu pozarejestacyjnym PCOS do kwietnia 2017 roku, z drugiej jednak strony na dzień złożenia wniosku nie stanowiła technologii refundowanej w analizowanym wskazaniu w przeciwieństwie do leków hormonalnych stosowanych w grupie pacjentek z PCOS w zależności od rodzaju leczonych objawów, tj. progesteronum, follitropinum alfa, cyproteronum, cyproteronum + ethinylestradiolum. Zasadnym byłoby porównanie się z komparatorem obecnie refundowanym, co w tej sytuacji oznacza porównanie się z różnymi technologiami w różnych, zależnych od leczonych objawów PCOS, subpopulacjach pacjentek i przeprowadzenie względem nich analizy kosztów-użyteczności. Technologią wskazywaną przez ekspertów jako najtańsza i najczęściej stosowana jest nierefundowany cytrynian klomifenu. Zasadnym wydaje się więc dokonanie porównania również z tą technologią. Ponadto komparator obrany w analizie ekonomicznej nie jest zgodny z komparatorem przedstawionym w APD i AKL wnioskodawcy – placebo, co prowadzi do niespójności przedłożonych analiz.

Wnioskodawca jako ograniczenie analizy ekonomicznej również wskazał niespójność analiz ekonomicznej z kliniczną pod względem wyboru komparatora, a także wyboru techniki analitycznej.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W przedłożonej przez wnioskodawcę analizie ekonomicznej uwzględniono jedynie koszty stosowanych produktów leczniczych – różnych prezentacji leku Formetic oraz komparatora – nierefundowanych w ocenianym wskazaniu produktów zawierających metforminę. Zdaniem analityków Agencji wartości kosztów zostały oszacowane prawidłowo.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zaznaczył, iż model wykorzystany w analizie został poddany walidacji wewnętrznej przez wprowadzanie wartości zerowych i skrajnych oraz sprawdzenie powtarzalności uzyskiwanych wyników poprzez wprowadzanie tych samych danych do modelu.

W AE przeprowadzono również analizę konwergencji poprzez wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących opłacalności leczenia w populacji docelowej ocenianą interwencją. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych.

Ze względu na fakt, iż brak jest długoterminowych badań oceniających skuteczność komparatorów z ocenianą interwencją nie była możliwa walidacja zewnętrzna modelu.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wnioskodawcy informacje. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W AE wnioskodawcy porównano koszty stosowania różnych prezentacji leku Formetic z nierefundowanymi we wskazaniu PCOS produktami leczniczymi zawierającymi metforminę poprzez przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. W analizie wykazano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Formetic (uwzględniając jego różne prezentacje) generuje koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w wysokości [redacted] na jednego pacjenta rocznie oraz generuje oszczędności z perspektywy wspólnej w wysokości [redacted]. Przy założeniu, że część populacji docelowej – 70%, otrzymuje refundowaną metforminę ze względu na wskazania współistniejące przy PCOS również dochodzi do wygenerowania kosztów

inkrementalnych w perspektywie płatnika publicznego oraz oszczędności w perspektywie wspólnej. Oszczędności z perspektywy wspólnej wynikają z niższego średniego kosztu za DD leku Formetic od średniego kosztu DD metforminy zawartej w innych lekach. W analizie progowej wykazano, że CZN zaproponowana przez wnioskodawcę dla poszczególnych prezentacji leku Formetic są niższe od cen progowych.

Ze względu na wybór komparatora (nier refundowane metforminy), a co za tym idzie przyjęcie braku różnic w skuteczności pomiędzy interwencjami (ta sama substancja czynna) wybór techniki analitycznej należy uznać za poprawny. Jednak zasadność wyboru komparatora budzi wątpliwości. Metformina była refundowana do kwietnia 2017 r. we wskazaniu pozarejestracyjnym – PCOS, przez co zasadnym wydaje się przyjęcie jej jako komparatora. Na rynku istnieją jednak inne refundowane produkty lecznicze stosowane w leczeniu objawów PCOS. Z tego względu zasadnym byłoby wykonanie analizy kosztów-użyteczności dla metforminy względem innych produktów leczniczych refundowanych w leczeniu objawów PCOS.

Należy również zwrócić uwagę na brak spójności analizy klinicznej oraz ekonomicznej w zakresie wyboru komparatora, którym w AKL jest placebo. W celu zachowania spójności analiz zasadnym byłoby przeprowadzenie analizy CUA dla porównania metformina vs placebo.

Podsumowując, budzący zastrzeżenia wybór metforminy nier refundowanej jako komparatora w AE zdeterminowało wybór techniki analitycznej. Wybranie innego komparatora uzasadniałoby przeprowadzenie CUA, co pozwoliłoby na porównanie nie tylko kosztów, ale i efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem wnioskowanej interwencji. Przedłożona analiza nie daje takiej możliwości.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo Agencji w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, dokonał aktualizacji danych w kalkulatorze, nie dokonując jednocześnie odpowiedniej korekty wersji papierowej. Przedstawione wyniki są zgodne z modelem elektronicznym analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) refundacji produktów leczniczych Formetic tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru (Metformini hydrochloridum) w leczeniu zespołu policystycznych jajników (PCOS, ang. *Polycystic ovary syndrome*).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej oraz perspektywy świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2018 – 2019).

Kluczowe założenia

Początkowo wnioskodawca przedłożył analizę w jednym wariantcie, w ramach którego rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący – brak refundacji produktu leczniczego Formetic tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru w leczeniu pacjentek z PCOS,
- nowy – produkt Formetic tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru uzyskuje refundację we wskazaniu: leczeniu pacjentek z zespołem policystycznych jajników, z poziomem odpłatności 30%.

Założono, że preparaty Formetic w pierwszym roku refundacji przejmą udziały pozostałych produktów zawierających metforminę, stosowanych off-label bez refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

W odpowiedzi na uwagi Agencji zawarte w piśmie dotyczącym wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił wariant dodatkowy analizy, w którym część populacji docelowej otrzymuje preparaty metforminy refundowane ze względu na obecność wskazań współistniejących. Wariant ten również obejmuje dwa scenariusze – istniejący i nowy, jednak wnioskodawca nie dołączył ich charakterystyki. Zgodnie z danymi z kalkulatora wnioskodawcy, wariant dodatkowy różni się od podstawowego, uwzględnieniem, niezależnego od scenariusza, odsetka pacjentek, u których metformina jest refundowana w związku z obecnością innych wskazań.

Przeprowadzono również analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów uznanych przez wnioskodawcę za kluczowe.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Do wyznaczenia liczebności populacji docelowej wykorzystano dane NFZ za lata 2014 – 2016 dotyczące liczby pacjentek, u których zrefundowano leki zawierające metforminę we wskazaniu zespół policystycznych jajników (kod ICD-10 E28.2), zamieszczone w opracowaniu Agencji „Metforminum w wybranych wskazaniach

pozarejestacyjnych” nr: BOR.434.2.2017. Liczbę pacjentek z PCOS w kolejnych latach, w tym objętych analizą wnioskodawcy oszacowano z zastosowaniem trendu potęgowego.

W ramach analizy wrażliwości testowano dwa warianty liczebności populacji docelowej – mniejszy od przyjętego w analizie podstawowej, wyznaczony na podstawie tych samych danych z wykorzystaniem trendu logarymicznego oraz większy, zakładający stałą liczbę pacjentek na poziomie z 2016 r.

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszty produktów leczniczych zawierających metforminę. W wariantcie podstawowym przyjęto, że w scenariuszu istniejącym koszty te są w całości pokrywane przez pacjentów, natomiast w scenariuszu nowym w przypadku wszystkich pacjentów część kosztów leczenia będzie pokrywał NFZ, ze względu na objęcie refundacją preparatów Formetic. Wariant dodatkowy przewiduje, że w scenariuszu istniejącym część populacji docelowej przyjmuje metforminę refundowaną ze względu na wskazania współistniejące (poziom odpłatności – ryczałt), w związku z czym koszty ponoszone są zarówno przez NFZ, jak i przez pacjentów. W scenariuszu nowym zaś refundacja obejmuje całość populacji, jednak poziom odpłatności zależy od wskazania – dla części populacji stosującej refundowaną metforminę w scenariuszu istniejącym poziom odpłatności nie ulega zmianie, natomiast pozostałe pacjentki otrzymują preparaty refundowane z poziomem odpłatności wynoszącym 30%.

Zużycie leków wyznaczono poprzez przyjęcie założenia o dawkowaniu równym wartości podanej w ChPL Formetic jako dawka zwykle stosowana we wskazaniu PCOS, czyli 1500 mg dziennie. Czas trwania terapii wyznaczono na 7,5 mies. (średnia z podanych wartości) na podstawie opinii eksperta. Współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 100%. Ceny produktów zawierających metforminę w ostatecznej wersji analizy zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ z dnia 25 października 2017 r. W scenariuszu istniejącym udziały w rynku poszczególnych preparatów przyjęto na podstawie komunikatów DGL obejmujących okres od września 2016 r. do sierpnia 2017 r. wykorzystując dane dotyczące liczby zrefundowanych DDD produktów z metforminą, przy czym wartość DDD wynosi 2000 mg¹. W scenariuszu nowym wariantu podstawowego wnioskowane produkty przejmują całość rynku, a udziały poszczególnych prezentacji leku Formetic wzrastają proporcjonalnie do wartości ze scenariusza istniejącego. Wariant dodatkowy AWB przewiduje, że zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym, 70% populacji docelowej otrzymuje leki zawierające metforminę refundowane ze względu na wskazania współistniejące, np. insulinooporność. Udziały w rynku poszczególnych produktów stosowanych w przypadku tej populacji zostały wyznaczone analogicznie jak w scenariuszu istniejącym wariantu podstawowego. W scenariuszu nowym całość rynku w populacji stosującej metforminę ze względu na wskazanie PCOS, przejmuje wnioskowana interwencja.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	2 467	2 251
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	86 923*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	2 467 (2 067 – 3 105)	2 251 (1 680 – 3 105)

*Wnioskowane prezentacje leku Formetic są obecnie refundowane w następujących wskazaniach: cukrzyca oraz zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy

Wnioskodawca przedstawił dwa warianty analizy wpływu na budżet. Analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu jedynie wariantu podstawowego, który ze względu na wyższe koszty leżące po stronie wnioskowanej interwencji należy uznać za konserwatywny. Jednak należy podkreślić, że wariant dodatkowy również jest prawdopodobny.

¹Różnica między dawką użytą do wyznaczenia udziałów poszczególnych produktów zawierających metforminę a dawką, która posłużyła do oszacowania zużycia metforminy przez pacjentki z PCOS wynika z faktu, że zgodnie z wytycznymi WHO, DDD wyznacza się dla głównego wskazania danego leku, którym w tym przypadku jest cukrzyca. Zgodnie z ChPL Formetic, zwykle stosowaną dawką w PCOS jest 500 mg przyjmowane 3 razy na dobę.

W wariantie podstawowym analizy wysokość kosztów sumarycznych jest równa wysokości kosztów wnioskowanej technologii, co jest spowodowane uwzględnieniem jedynie kosztów produktów leczniczych i założeniem dotyczącym przejścia 100% rynku już w I roku refundacji.

Objęcie refundacją wnioskowanych interwencji generuje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] oraz ok. [redacted] w II roku. Z perspektywy wspólnej uzyskuje się oszczędności w wysokości ok. [redacted] w I roku i ok. [redacted] w II roku.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantie podstawowym: oszacowania wnioskodawcy (PLN)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty sumaryczne	0	0	270 517	246 812
Scenariusz nowy				
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W wariantie dodatkowym przedstawionym przez wnioskodawcę uwzględniającym, iż 70% populacji kobiet z PCOS przyjmuje metforminę w związku z istnieniem innych wskazań towarzyszących (np.: insulinooporność) w I roku refundacji wnioskowanych prezentacji leku Formetic dochodzi do wzrostu wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] oraz oszczędności z perspektywy wspólnej o ok. [redacted]. W II roku refundacji wzrost wydatków NFZ wynosi ok. [redacted], a wydatki z perspektywy wspólnej spadają o ok. [redacted].

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Analitycy Agencji mają wątpliwości odnośnie przyjęcia założenia, że pacjentki, które do tej pory otrzymywały refundowane preparaty metforminy za odpłatnością ryczałtową ze względu na obecność wskazań współistniejących (insulinooporność), w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanych preparatów Formetic nie będą ich stosować w ramach wskazania PCOS z poziomem odpłatności 30%. Ze względu na niską podstawę limitu finansowania dla grupy 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina, poziom odpłatności ryczałt nie zawsze oznacza niższą dopłatę świadczeniobiorcy niż przy poziomie odpłatności 30%, stąd zasadne byłoby zbadanie wpływu przyjęcia alternatywnych założeń (np. częściowe przejście rynku) w ramach analizy wrażliwości.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że wytyczne HTA zalecają wybór horyzontu czasowego wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W pierwotnej wersji analizy wnioskodawca wykorzystał dane dotyczące cen, limitów i poziomów odpłatności z obwieszczenia MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku (Obwieszczenie MZ z dnia 28 sierpnia 2017 r.). W ramach odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca dostarczył kalkulator zaktualizowany względem obecnie obowiązującego obwieszczenia MZ (Obwieszczenie MZ z dnia 25 października 2017 r.).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Mimo uwag Agencji zawartych w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca nie uwzględnił możliwości przejęcia przez Formetic rynku preparatów metforminy nieobjętych obwieszczeniem MZ. Jednak ze względu na oszacowanie liczebności populacji na podstawie danych dotyczących okresu, w którym metformina była refundowana w PCOS jako wskazaniu pozarejestryjnym (lata 2014 – 2016) i założenie 100% przejęcia rynku, mało prawdopodobne jest, aby miało to znaczący wpływ na ostateczne wyniki analizy. Istnieje również możliwość zmian w rynku, z uwagi na przejęcie udziałów preparatów zawierających metforminę, które dotychczas stosowane były u kobiet z PCOS ze względu na obecność wskazań współistniejących. Rozważania analityków Agencji dot. tego problemu i ocena ryzyka znajdują się w rozdziale 6.2.2. Należy też podkreślić, że ze względu na pominięcie właściwych komparatorów dla poszczególnych subpopulacji chorych z PCOS, model wnioskodawcy nie uwzględnia możliwości przejęcia rynku tych interwencji w przypadku objęcia refundacją produktów Formetic we wnioskowanym wskazaniu.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Analiza kliniczna i analiza wpływu na budżet nie są spójne pod względem zastosowanego komparatora.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Założenia dotyczące udziałów w rynku zostały oparte o dane pochodzące z komunikatów DGL, a liczebność populacji oparto na danych NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana we wniosku liczba opakowań przekracza o 20% – 38% liczbę opakowań wynikającą z założeń przyjętych w wariancie podstawowym analizy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do założenia poziomu odpłatności wnioskowanego leku, co zostało szerzej omówione w rozdziale 3.1.2 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca proponuje dołączenie wnioskowanej interwencji do istniejącej grupy limitowej: 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina. Należy wskazać, że wnioskowane wskazanie, to zespół policystycznych jajników, a zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, jednym z kryteriów kwalifikacji leków do wspólnej grupy limitowej jest obecność tych samych wskazań lub przeznaczeń. Jednak, jak wskazują eksperci kliniczni, stosowanie metforminy w PCOS znajduje uzasadnienie w przypadku występowania insulinooporności, w związku z czym terapia metforminą w tej grupie pacjentek jest prowadzona również ze względu na wskazania zbliżone do objętych refundacją w ramach grupy 15.0. Problem ten został omówiony szerzej w rozdziale 3.1.2 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów uznanych przez wnioskodawcę za kluczowe. Jak wcześniej wskazano, zasadną wydaje się potrzeba sprawdzenia wpływu na wyniki analizy przyjęcia alternatywnych założeń odnośnie możliwości przejęcia przez wnioskowaną interwencję części rynku preparatów metforminy stosowanych dotychczas we wskazaniach współistniejących w PCOS (zmiana poziomu odpłatności dla pacjenta).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Podstawowym ograniczeniem przedłożonej analizy wpływu na budżet jest nieuwzględnienie właściwych komparatorów w przypadku wybranych subpopulacji kobiet z PCOS, pomimo wskazania takiej potrzeby w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych. Problem został omówiony szerzej w rozdziale 3.6.

Ponadto analiza wpływu na budżet jest niespójna z analizą kliniczną pod względem obranego komparatora. W AKL wnioskodawca dokonał porównania skuteczności i bezpieczeństwa metforminy względem placebo, natomiast w AE i AWB jako komparator wskazano preparaty metforminy stosowane przez pacjentki z PCOS bez refundacji.

Zdaniem analityków Agencji, wariant dodatkowy AWB przekazany przez wnioskodawcę w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, w którym część pacjentek z PCOS otrzymuje preparaty metforminy refundowane z uwagi na wskazania współistniejące (zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym) również stanowi wariant prawdopodobny. Należy jednak podkreślić, że ze względu na wyższe koszty leżące po stronie wnioskowanej interwencji w wariantcie wskazanym jako podstawowy, założenia wnioskodawcy należy uznać za konserwatywne. Jak już wcześniej zaznaczono, metformina w obecnie refundowanych wskazaniach jest dostępna dla pacjentów za odpłatnością ryczałtową, natomiast wnioskowany poziom odpłatności wynosi 30%. Ze względu na niską podstawę limitu finansowania dla grupy 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina, poziom odpłatności ryczałt nie zawsze oznacza niższą dopłatę świadczeniobiorcy niż przy odpłatności w wysokości 30%. Dlatego zasadnym byłoby zbadanie wpływu na budżet różnych scenariuszy, w których zmienne odsetki pacjentek ze wskazaniami współistniejącymi w momencie pozytywnego rozpatrzenia niniejszego wniosku otrzymywałyby metforminę we wskazaniu PCOS.

W opinii analityków przedstawione w AWB oszacowanie liczebności populacji docelowej, oparte na danych NFZ jest wiarygodne, chociaż zastanawiającym wydaje się fakt, że liczba pacjentek z PCOS wykazuje trend malejący. Należy również zauważyć, że wyniki oszacowań własnych analityków Agencji wykonanych na podstawie opinii ekspertów klinicznych i dotyczących liczebności pacjentek z PCOS stosujących metforminę, wskazują na wartości znacznie wyższe od przyjętych. Jednak w obliczu możliwości otrzymywania preparatów zawierających metforminę przez pacjentki z PCOS, z powodu obecności innych wskazań (insulinooporność lub stan przedcukrzycowy), przy jednoczesnym wykorzystaniu przez wnioskodawcę danych z okresu, gdy wszystkie z powyższych wskazań objęte były refundacją (refundacja metforminy w PCOS trwała do kwietnia 2017 r. włącznie), nie ma powodów by sądzić, że liczebność populacji docelowej przyjęta w AWB, jest zaniżona względem rzeczywistości, z uwagi na ryzyko zmiany wskazań będących przyczyną ordynacji preparatów metforminy. Zasadnym byłoby jednak przedstawienie przez wnioskodawcę podobnych rozważań i oszacowań w AWB.

W modelu wnioskodawcy przyjęto, że długość terapii metforminą trwa 7,5 mies. Założenie to oparto na opinii jednego eksperta klinicznego, który wskazał zakres [REDACTED]. Eksperci, do których zwróciła się Agencja w dwóch przypadkach nie wskazali ram czasowych, jeden ekspert zaś podał, że czas stosowania metforminy w PCOS wynosi od 4 do 48 tyg. Inny ekspert wskazał, iż lek powinien być stosowany tak długo jak trwa insulinooporność. Przyjęcie założenia o stosowaniu terapii metforminą przez [REDACTED], testowano w analizie wrażliwości, uzyskując koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wyższe w I roku refundacji o 60% względem wariantu podstawowego.

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AWB przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano alternatywne wartości parametrów uznanych przez wnioskodawcę za kluczowe: liczebności populacji docelowej, ceny za dawkę dobową metforminy dla pozostałych preparatów metformin znajdujących się w obwieszczeniu MZ, średniego czasu leczenia metforminą, wielkości dobowej dawki metforminy.

Maksymalne wartości inkrementalne dla płatnika publicznego generuje wariant, w którym na podstawie opinii eksperta wnioskodawcy za dobową dawkę metforminy przyjęto [REDACTED]. Wysokość kosztów inkrementalnych z perspektywy NFZ wzrasta w nim o 70% w I i II roku refundacji. Jednocześnie dochodzi do wzrostu oszczędności ze strony wspólnej o 70%.

Jako wariant minimalny względem wariantu podstawowego wnioskodawca wskazał ten, w którym średni czas leczenia metforminą jest krótszy niż w wariantcie podstawowym i wynosi [REDACTED]. Przy zmianie tego parametru, koszty inkrementalne z perspektywy NFZ są niższe o 60% względem wariantu podstawowego, zarówno w I,

jak i II roku refundacji. Natomiast z perspektywy wspólnej, oszczędności w wariantcie minimalnym maleją o 60% w I roku i II roku refundacji.

Przy uwzględnieniu oszacowań wnioskodawcy przedstawionych w ramach uzupełnień wymagań minimalnych, wariantem minimalnym staje się wariant dodatkowy, w którym założono, że 70% pacjentek z PCOS otrzymuje refundowane preparaty metforminy ze względu na wskazania współistniejące. Zarówno wydatki NFZ, jak i oszczędności z perspektywy wspólnej są w tym przypadku o 70% mniejsze niż w wariantcie podstawowym, niezależnie od roku refundacji.

Biorąc pod uwagę perspektywę wspólną, maksymalne oszczędności, prawie sześciokrotnie wyższe niż w wariantcie podstawowym, uzyskuje się w wariantcie przewidującym maksymalną cenę za dobową dawkę metforminy. Natomiast przyjęcie minimalnej ceny za dawkę dobową metforminy generuje koszty z perspektywy wspólnej w wysokości ok. [redacted] w I roku refundacji i ok. [redacted] w II roku. Z perspektywy NFZ wydatki nie ulegają zmianie.

Tabela 32 Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ i wspólnej.

Wariant analizy	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant dodatkowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant minimalny: min. średni czas leczenia równy [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny: dobowa dawka metforminy na poziomie [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczebność populacji docelowej na podstawie trendu logarytmicznego	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stała liczebność populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy na podstawie danych NFZ z 2016 r.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min. cena za dobową dawkę metforminy na podstawie komunikatów DGL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maks. cena za dobową dawkę metforminy na podstawie komunikatów DGL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maks. średni czas leczenia metforminą pacjentek z PCOS – [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dobowa dawka metforminy na poziomie 1 000 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dobowa dawka metforminy na poziomie [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dobowa dawka metforminy na poziomie 2 000 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.3. Komentarz Agencji

Analitycy Agencji mają przede wszystkim wątpliwości dotyczące dokonanego przez wnioskodawcę wyboru komparatora. Zgodnie z komentarzem przedstawionym w rozdziale 3.6., zasadnym byłoby porównanie wnioskowanej interwencji z wybranymi technologiami opcjonalnymi, których zastosowanie możliwe jest w zależności od charakterystyki pacjentek z PCOS, np. compliance względem zaleceń dot. zmiany stylu życia.

Przedstawiony przez wnioskodawcę wariant podstawowy analizy wpływu na budżet przewiduje, że w wyniku objęcia refundacją wnioskowanej interwencji wydatki płatnika publicznego wzrosną w I roku o ok. [redacted], natomiast w II roku wzrost ten wyniesie [redacted]. Oszacowania te są zbliżone do wartości refundacji preparatów zawierających metforminę u kobiet z PCOS w latach 2014 – 2016 przedstawionych w raporcie BOR.434.2.2017, które mieściły się w zakresie 72 – 159 tys. PLN. Z perspektywy wspólnej decyzja o refundacji preparatów Formetic w PCOS wygeneruje oszczędności w wysokości ok. [redacted] w I roku oraz ok. [redacted] w II roku. Wariant ten zakłada, że obecnie pacjentki z PCOS, które stosują metforminę, przyjmują preparaty nier refundowane. Jednak, z uwagi na możliwość refundacji metforminy u części z tych pacjentek ze względu na wskazania współistniejące (poziom odpłatności – ryczałt), zdaniem analityków Agencji wariant dodatkowy AWB, w którym uwzględniono powyższą opcję, wydaje się być również prawdopodobny. W wariantcie dodatkowym wzrost wydatków NFZ zarówno w I, jak i w II roku refundacji jest zdecydowanie niższy niż w wariantcie podstawowym i wynosi odpowiednio ok. [redacted] i ok. [redacted] – jest to związane z założeniem, że wnioskowana interwencja nie przejmie udziałów w rynku preparatów metforminy stosowanych z uwagi na wskazania współistniejące, w związku z czym liczebność populacji, która będzie stosować produkty Formetic refundowane we wnioskowanym wskazaniu znacząco spada względem wariantu podstawowego (o 70%). Nieuwzględnienie możliwości rozpoczęcia ordynowania preparatów Formetic z uwagi na wskazanie PCOS (poziom odpłatności 30%) u części pacjentek, które przyjmują obecnie preparaty zawierające metforminę refundowane w związku z obecnością wskazań współistniejących jest podstawowym ograniczeniem tego wariantu i może prowadzić do zaniżenia rzeczywistych kosztów NFZ ponoszonych na refundację wnioskowanej interwencji.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie, które ma na celu wygenerowanie oszczędności, obejmuje upowszechnienie wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników tańszych od podstawy limitu. Wnioskodawca podaje jednocześnie kilka przykładów upowszechniania takich informacji m.in. udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu, rozpowszechnieniu broszur, wydanie biuletynu i ogłoszenia społeczne w mediach.

Jako oczekiwany efekt wskazano zmiany struktury sprzedaży w danej grupie limitowej, w tym wzrost udziału w rynku leków tańszych, co pozwoli na trwałe obniżenie podstaw w wielu grupach limitowych, finansowanie leków tańszych niż limit, wzrost konkurencyjności cenowej oraz obniżenie cen przez producentów leków o wyższych cenach. Wnioskodawca wskazał jednocześnie, iż zastosowanie proponowanego rozwiązania będzie skutkowało uwolnieniem środków w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z AWB.

W celu wygenerowania oszczędności w wysokości, która pokryłaby wydatki inkrementalne płatnika publicznego związane z refundacją produktów leczniczych Formetic () w I roku refundacji w wariantcie podstawowym) w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono skutki wprowadzenia proponowanego rozwiązania w grupie limitowej 83.0, Hormony tarczycy – lewotyroksyna do stosowania doustnego. Według wnioskodawcy zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na przesunięcie podstawy limitu na produkty o najniższej cenie detalicznej za DDD, który byłby najtańszy dla płatnika i pacjenta.

W symulacji skutków proponowanego rozwiązania wnioskodawca przyjął brak zmian w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, urzędowych cen zbytu, podatku VAT, struktury sprzedaży w grupach limitowych, marż hurtowych. Roczny budżet refundacji NFZ przyjęto na poziomie 2017 r. Inne założenia obejmują:

- czas rozpoczęcia interwencji – dowolny moment wybrany przez Ministerstwo Zdrowia;
- efekt interwencji – przejście przez produkt o najniższej cenie detalicznej w przeliczeniu na DDD (lub jednostkę wyrobu medycznego) 15,1% obrotu ilościowego zrealizowanego w danej grupie limitowej;
- wejście w życie skutków proponowanej interwencji – po 3 pełnych miesiącach licząc od momentu, w którym sprzedaż najtańszego leku w grupie wzrosnie do poziomu 15,1%.

Punktem wyjściowym przeprowadzenia symulacji skutków wprowadzenia proponowanego rozwiązania jest moment publikacji obwieszczenia z przesuniętą podstawą limitu na produkt o najniższej cenie detalicznej za DDD/jednostkę.

Jako efekt powyższego rozwiązania oczekuje się przesunięcia podstawy limitu na produkt Euthyrox N 150 tabl., 150 µg.

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił 3 scenariusze:

- pesymistyczny – oszczędności wynikają z zastosowania rozwiązania oszczędnościowego w jednej grupie limitowej;
- bazowy – interwencja generuje w budżecie NFZ odsetek oszczędności 5-krotnie niższy niż odsetek oszczędności wykazany w grupie 83,0, czyli 5,2%;
- optymistyczny – interwencja generuje w budżecie NFZ oszczędności 3-krotnie niższe niż odsetek wykazany w grupie limitowej, czyli 8,6%.

Przyjęte w scenariuszu bazowym i optymistycznym odsetki obliczono na podstawie wyników analizy przeprowadzonej dla grupy limitowej 83.0, zakładając, iż na liście leków refundowanych znajdują się grupy limitowe, które aktualnie posiadają limity ustalone na najtańszych produktach.

Horyzont czasowy analizy wynosi dwa lata. Koszt inkrementalny wynikający z zastosowania interwencji jest identyczny w obu latach.

Tabela 33 Prognoza rocznych oszczędności płatnika po wdrożeniu interwencji oszczędnościowej w scenariuszach: pesymistycznym, bazowym, optymistycznym

Roczna kwota refundacji		Koszt inkrementalny	
Brak rozwiązania oszczędnościowego (PLN)	Rozwiązanie oszczędnościowe (PLN)	Zmiana (PLN)	Zmiana procentowa (%)
Scenariusz pesymistyczny			
29 978 517	22 250 654	-7 727 863	-25,8
Scenariusz bazowy			
8 131 209 000	7 711 996 333	-419 212 667	-5,2
Scenariusz optymistyczny			
8 131 209 000	7 432 521 221	-698 687 779	-8,6

*wnioskodawca przyjął kwoty wynikające z planu finansowego NFZ na 2017 r.

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy oszczędności uzyskane w ramach realizacji scenariusza pesymistycznego pozwalają na uzyskanie oszczędności wysokości 7,7 mln PLN rocznie, co znacznie przewyższa koszty inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu leczniczego Formetic w I roku refundacji oszacowane w wariantcie podstawowym AWB.

Uwagi analityków Agencji

Podobne rozwiązanie zostało zaproponowane w przypadku wniosku o refundację leku Acarizax. W AWA nr OT.4350.9.2017, analitycy Agencji zwrócili uwagę na następujące kwestie:

- oszczędności związane z proponowanym mechanizmem obniżenia wydatków NFZ nie zostaną wygenerowane w sposób natychmiastowy, istnieje więc ryzyko, że w ramach horyzontu czasowego przyjętego w AWB nie zostanie zwolniona wystarczająca ilość środków;
- działania dotyczące rozpowszechniania informacji o dostępności tańszych odpowiedników leków będą generować koszty obciążające inne budżety niż budżet na refundację;
- proponowane rozwiązania pokrywają się częściowo z prowadzonymi już przez Ministerstwo Zdrowia działaniami dotyczącymi rozpowszechniania wiedzy o tańszych odpowiednikach leków wśród pacjentów.

Należy także wskazać, że zgodnie z wynikami analizy racjonalizacyjnej, zaproponowane rozwiązanie oparte jest na założeniach, których realizacja w rzeczywistości będzie wysoce nieprawdopodobna. Np. wg prognoz wnioskodawcy, możliwe jest przejście udziałów w rynku preparatu Euthyrox N 88 µg przez inne leki z grupy 83.0, przy czym żaden z nich nie zawiera równoważnej dawki leku.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Formetic (metformina) we wskazaniu: zespół policystycznych jajników, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania;
- Department of Health – Wielka Brytania;
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania;
- NHS – East Lancashire MMB – Wielka Brytania;
- NHS – Salford Royal – Wielka Brytania;
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania;
- GMMM – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania;
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia;
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja;
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics – Irlandia;
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy;
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia;
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia;
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia;
- Gezondheidsraad – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia;
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja;
- TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency – Szwecja;
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania;
- DKMA – Danish Medicines Agency – Dania;
- SUKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv – Czechy;
- Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada;
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA;
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy – Argentyna;
- DECIT-CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brazylia;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia;
- MSAC – Medical Services Advisory Committee – Australia;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – Nowa Zelandia;
- HSAC – Health Services Assessment Collaboration – Nowa Zelandia.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.11.2017 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: metformin, Formetic, metforminum. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Według danych przedstawionych przez wnioskodawcę, w obrocie w innych krajach znajdują się jedynie dwie prezentacje wnioskowanej interwencji: Formetic 500 mg, 60 tabl. oraz Formetic 1000 mg, 60 tabl., w związku z tym w poniższej tabeli przedstawiono jedynie dane dot. tych produktów.

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanej interwencji ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Belgia	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Bułgaria	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Chorwacja	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Cypr	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Czechy	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Dania	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Estonia	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Finlandia	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Francja	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Grecja	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Hiszpania	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Holandia	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Irlandia	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Islandia	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Liechtenstein	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Litwa	0%	Brak refundacji.	nd
Luksemburg	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Łotwa	100%	Wg kodów ICD: <ul style="list-style-type: none"> • E11.0 – 11.9: Cukrzyca insulinoniezależna • E13.0 – E13.9: Inne określone postacie cukrzycy 	brak
Malta	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Niemcy	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Norwegia	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Portugalia	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Rumunia	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Słowacja	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Słowenia	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Szwajcaria	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Szwecja	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Węgry	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Wielka Brytania	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd
Włochy	0%	Nie wprowadzono do obrotu*	nd

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2016 rok (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 28.07.2017)

*Poza prezentacją Formetic 1000 mg, 60 tabl., we wnioskach w miejscu informacji o dopuszczeniu do obrotu wpisano „nie dotyczy”, co zostało uznane przez analityków Agencji za równoznaczne z brakiem dopuszczenia do obrotu.

Zgodnie z powyższym zestawieniem, oceniana interwencja nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu w żadnym kraju UE i EFTA.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 16.10.2017 r., znak PLR.4600.1034.2017.2.MC, PLR.4600.1035.2017.2.MC, PLR.4600.1036.2017.2.MC, PLR.4600.1037.2017.2.MC, PLR.4600.1038.2017.3.MC, PLR.4600.1039.2017.6.MC Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: Formetic (chlorowodorek metforminy), tabl. powł., 1000 mg, 30 tabletek, EAN: 5909990078974; 1000 mg, 60 tabletek, EAN: 5909990078981; 1000 mg, 90 tabletek, EAN: 5909990078998; 500 mg, 30 tabletek, EAN: 5909990078943; 500 mg, 60 tabletek, EAN: 5909990078950; 500 mg, 90 tabletek, EAN: 5909990078967.

Wnioskowana kategoria dostępności, to lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: zespół policystycznych jajników. Proponowana cena zbytu netto dla poszczególnych prezentacji leku Formetic wynosi:

- 500 mg x 30 tabl. – [] PLN
- 500 mg x 60 tabl. – [] PLN
- 500 mg x 90 tabl. – [] PLN
- 1000 mg x 30 tabl. – [] PLN
- 1000 mg x 60 tabl. – [] PLN
- 1000 mg x 90 tabl. – [] PLN

Deklarowany poziom odpłatności wynosi 30% i jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Wnioskodawca zaproponował włączenie analizowanych prezentacji leku Formetic do istniejącej grupy limitowej 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina. Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

Lek Formetic nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Ocenie w analizowanym wskazaniu dwukrotnie podlegały jednak leki zawierające metforminę. Stanowiska RP w tym zakresie były pozytywne.

Problem zdrowotny

Zespół policystycznych jajników (PCOS) to zaburzenie, stanowiące najczęstszą przyczynę niepłodności z powodu braku jajczkowania w krajach rozwiniętych. PCOS występuje u 5–10% kobiet w wieku prokreacyjnym. Szczegółowe dane epidemiologiczne są zależne m.in. od przyjętych kryteriów diagnostycznych. W ramach przeglądu systematycznego badań raportujących rozpowszechnienie PCOS Bozdag 2016 uzyskano następujące wyniki: 6% wg kryteriów NIH (ang. *National Institutes of Health*), 10% wg kryteriów rotterdamskich oraz 10% wg kryteriów AE-PCOS (ang. *Androgen Excess and PCOS Society*).

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, obecnie w leczeniu zespołu policystycznych jajników nie jest refundowany żaden produkt leczniczy. Niemniej pacjentki z PCOS, któremu towarzyszy insulinooporność mogą stosować leki refundowane zawierające metforminę we wskazaniu pozarejestryjnym: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy oraz we wskazaniu – nieprawidłowa tolerancja glukozy. Pacjentki z PCOS w zależności od rodzaju lezonego objawu mogą również stosować leki hormonalne: progesteron, folitropnę alfa, cyproteron, cyproteron w skojarzeniu z etynyloestradiolem, medroksyprogesteron. Na polskim rynku znajduje się również nierefundowany lek Clostibegyt (cytrynian klomifenu).

Wnioskodawca jako technologię alternatywną względem ocenianej w przedmiotowym wskazaniu w analizie klinicznej wskazał placebo/ brak leczenia. Analitycy Agencji uważają, że wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę jest jedynie częściowo prawidłowy. Należy zauważyć, iż w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy wskazano, że stosowanie metforminy wpływa na objawy tj. regulacja cykli menstruacyjnych i poprawa wskaźników owulacji, co potwierdzają wyniki badań włączonych do AKL, w związku z czym osiągnęty efekt terapeutyczny odpowiada celom, dla których stosuje się doustne leki antykoncepcyjne czy leki indukujące owulację. Odpowiedzi dwóch spośród trzech ekspertów klinicznych, których opinie uzyskano w toku prac nad analizą weryfikacyjną, sugerują możliwość przejścia części udziałów w rynku cytrynianu klomifenu przez

metforminę w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Ponadto, wnioskodawca nie odniósł się do możliwości stosowania w PCOS leków antyandrogenicznych, które są wskazywane przez wytyczne kliniczne i refundowane w warunkach polskich we wskazaniach odpowiadających objawom PCOS. Wątpliwym jest również, aby całość populacji kobiet z PCOS przedkładała farmakoterapię nad zmianę diety i stylu życia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem AKL wnioskodawcy było przeprowadzenie oceny efektywności klinicznej metforminy stosowanej w monoterapii w leczeniu zespołu policystycznych jajników w porównaniu z placebo. Do AKL włączono 7 badań RCT z podwójnie ślepą próbą, w których okres leczenia wynosił od 3 miesięcy (5 badań) do 6 miesięcy (2 badania). Łącznie w badaniach wzięło udział 250 pacjentek. Dla większości punktów końcowych analizy przeprowadzono w populacji *per-protocol*.

W ramach przedłożonej analizy klinicznej wykazano IS mniejsze ryzyko wystąpienia braku miesiączek u pacjentek leczonych przez 3 miesiące metforminą w porównaniu ze stosującymi placebo (OR=0,27; 95%CI: 0,10; 0,76; metaanaliza dwóch badań). Wykazano również IS większą szansę wystąpienia regularnych miesiączek (OR=6,67; 95%CI:1,21; 36,74; 1 badanie) oraz rzadkich miesiączek (OR=11,25; 95%CI: 1,15; 110,47; 1 badanie) po 3-miesięcznej terapii metforminą w porównaniu z placebo. Jednakże metaanalizy dwóch badań nie potwierdziły powyższych wyników. W zakresie poprawy hiperandrogenizacji w jednym badaniu w samoocenie pacjentek odnotowano IS zmniejszenie nasilenia hirsutyzmu po 3 miesiącach terapii metforminą w porównaniu z placebo, natomiast w skali Ferriman i Gallwey nie odnotowano znamiennych różnic między grupami dla tego parametru. Wyniki AKL dla surogatowych punktów końcowych oceniających biochemiczne parametry laboratoryjne związane z poziomem androgenów we krwi oraz gospodarką węglowodanową nie były jednoznaczne. Natomiast w zakresie zmiany BMI i masy ciała pacjentek w większości odnalezionych badań niewykazano IS różnicy między grupami leczonych metforminą i placebo.

Analiza bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w trzech spośród siedmiu badań włączonych do AKL: Agarwal 2010, Eisenhardt 2006 oraz Moghetti 2000. W badaniach Moghetti 2000 i Agarwal 2010 nie stwierdzono IS różnicy pomiędzy stosowaniem metforminy i placebo w zakresie występowania działań niepożądanych ogółem, nudności, zgagi, bólu brzucha, zawrotów głowy i bólów głowy. Niemniej u pacjentek stosujących metforminę częściej dochodziło do występowania działań niepożądanych ogółem i nudności. W badaniu Eisenhardt 2006 podano, że większość pacjentek nie zgłaszała działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem metforminy. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa wskazują, iż najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii metforminą są dolegliwości ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha oraz utrata apetytu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W AE wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów porównując koszty stosowania różnych prezentacji leku Formetic z nier refundowanymi we wskazaniu PCOS produktami leczniczymi zawierającymi metforminę. Wykazano, że refundacja produktu leczniczego Formetic spowoduje wzrost kosztów inkrementalnych po stronie płatnika publicznego w wysokości [redacted] PLN na jednego pacjenta na rok. Jednocześnie pozytywna decyzja o refundacji wpłynie na powstanie oszczędności w perspektywie wspólnej w wysokości [redacted] PLN. Oszczędności z perspektywy wspólnej wynikają z niższego średniego kosztu za DD leku Formetic od średniego kosztu DD metforminy zawartej w innych lekach. Ograniczeniem AE wnioskodawcy jest wybór komparatora, który nie jest spójny z AKL wnioskodawcy i determinuje wybór techniki analitycznej – CMA. W AE wnioskodawcy pominięto inne technologie, które w różnych subpopulacjach pacjentek z PCOS mogłyby stanowić komparator dla wnioskowanej interwencji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wg podstawowych oszacowań wnioskodawcy, objęcie refundacją produktów leczniczych Formetic we wskazaniu PCOS spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w I roku refundacji i ok. [redacted] w II roku, przy jednoczesnych oszczędnościach ze strony wspólnej odpowiednio o ok. [redacted] i ok. [redacted].

Podstawowym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest nieuwzględnienie właściwych komparatorów w przypadku wybranych subpopulacji kobiet z PCOS.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania leków zawierających metforminę we wskazaniu zespół policystycznych jajników.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: AKL nie zawiera wskaźnika zapadalności (zachorowalności) dla schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie. Przedstawione wartości chorobowości nie stanowią przeglądu dostępnych wskaźników (odniesiono się tylko do jednej wartości i dwóch zakresów wartości, w tym jednego dla Polski).</p>	TAK	<p>W ramach uzupełnienia podano informację, że nie odnaleziono danych dotyczących wskaźnika zapadalności kobiet na zespół policystycznych jajników. Wskazano również, że przegląd danych dotyczących chorobowości przedstawiono w BIA, niemniej zaprezentowano go również w ramach uzupełnienia.</p>
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Jednocześnie AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>W AKL nie uwzględniono jako komparatora technologii stanowiących obecną praktykę kliniczną w PCOS: diety i aktywności fizycznej, doustnej antykoncepcji hormonalnej, leków stymulujących owulację. Uzasadnienie wyboru komparatora przedstawione przez wnioskodawcę w APD należy uznać za niewystarczające. Wnioskodawca w ramach definiowania interwencji nie wskazał, iż lek Formetic miałby być stosowany w monoterapii. Ponadto pominięto wpływ zmiany stylu życia na wskaźniki związane z insulinoopornością.</p>	NIE	<p>Nie uzupełniono analiz o porównanie z zaproponowanymi komparatorami.</p> <p>Wnioskodawca wskazał, że celem AKL była ocena skuteczności i bezpieczeństwa metforminy w monoterapii, co nie wynika z wnioskowanego wskazania refundacyjnego i nie znajduje poparcia w wytycznych klinicznych, które przewidują możliwość stosowania terapii skojarzonej z metforminą.</p>
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Definicja populacji docelowej przeglądu jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. We wnioskach refundacyjnych nie wskazano ograniczenia wiekowego. W założeniach PICO wskazano natomiast, iż populację docelową stanowią dorosłe pacjentki z PCOS, jednocześnie jednak zaznaczono, iż są to pacjentki w wieku rozrodczym (należy zauważyć, iż wiek rozrodczy nie jest jednoznaczny z uzyskaniem pełnoletności). Niemniej w analizie uwzględniono badanie Chou 2003, do którego włączano pacjentki od 16 r.ż.</p> <p>Dodatkowo nie uwzględniono pacjentek z PCOS leczonych metforminą przed zabiegiem IVI i ICSV.</p>	TAK	<p>W uzupełnieniu podano, że w ramach AKL rozpatrywano populację kobiet dojrzałą pod względem rozrodczym, czyli zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku.</p> <p>Wnioskodawca odniósł się do uwagi dotyczącej pominięcia pacjentek stosujących metforminę przed zabiegiem IVI i ICSV, wskazując, że uwzględnienie tej populacji byłoby niezasadne, z uwagi na odmienny niż w PCOS cel stosowania metforminy i złożone postępowanie w takich przypadkach.</p>
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do analizy według kryteriów PICO np.: Fux Otta 2010 (w badaniu dawka dobową wynosi 1500 mg podzielona na dwie dawki po 750 mg, nie zaś jak w ChPL na 3 dawki, jednakże należy zaznaczyć, że możliwe jest stosowanie wnioskowanego leku również w dwóch dawkach po 750 mg).</p>	TAK/?	<p>Wnioskodawca wskazał, że przyczyną wykluczenia badania Fux Otta 2010 było stosowanie metforminy w skojarzeniu z dietą i zmianą stylu życia. Jednak w opinii analityków Agencji, ograniczenie analiz HTA do monoterapii metforminą jest bezzasadne.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym, z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Pominięto wynik dotyczący nasilenia hirsutyzmu wg. skali Ferrimana i Gallweya w badaniu Kelly 2002.</p>	TAK	Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił stosowne uzupełnienia.
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...) (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p>Analitycy Agencji na stronach FDA i URPL zidentyfikowali doniesienia dotyczące stosowania leków zawierających metforminę u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek.</p>	TAK	W ramach uzupełnienia wnioskodawca przedstawił informacji ze stron FDA i URPL.
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Zestawienie kosztów i konsekwencji zawiera wyłącznie koszty. Ponadto ze względu na fakt, iż dołączone do wniosku analizy nie zawierają porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundacji technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia), tj. w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono osobno kosztów oraz wyników zdrowotnych dla refundowanych komparatorów możliwych do zastosowania we wnioskowanych wskazaniach. W związku z powyższym nie są spełnione także pozostałe zapisy § 5. ust. 2 pkt 2, 3, 4, 5 Rozporządzenia.</p>	NIE	W AKL jako komparator wybrano placebo. Aby zachować spójność analiz: klinicznej i ekonomicznej, należałoby wykonać CUA, zestawiając koszty i wyniki zdrowotne placebo vs metformina. Ze względu na wybór komparatora w AE– nier refundowanej w PCOS metforminy (co powoduje niespójność z AKL) zastosowano CMA, w której zestawiono i porównano jedynie koszty interwencji i komparatora. Również wybór jako komparatora innej technologii medycznej stosowanej we wnioskowanym wskazaniu wymienionej w rozdziale Refundowane technologie medyczne AWA wymagałyby przeprowadzenia CUA, a więc zestawienia kosztów i konsekwencji.
<p>Analiza podstawowa zawiera dokument elektroniczny, który nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust.6 (...) (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p>Przekazany model nie jest w pełni zgodny z wartościami przedstawionymi w papierowej wersji analizy. Zidentyfikowano niespójności m.in. w zakresie wyników analizy wrażliwości.</p>	?	Wnioskodawca w odpowiedzi wskazał, że prawidłowe wyniki analizy CMA znajdują się w dostarczonym arkuszu kalkulacyjnym MS Excel i prawdopodobnie nastąpiło błędne przeklejenie wartości do pliku tekstowego MS Word. Ponadto po dokonaniu aktualizacji w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel wnioskodawca w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych nie przesłał uaktualnionej analizy w wersji papierowej.
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>W BIA nie oszacowano wydatków NFZ ponoszonych obecnie na leczenie pacjentek z PCOS. Należy uwzględnić, iż część pacjentek, u których PCOS współwystępuje z insulinoopornością może przyjmować obecnie metforminę w ramach refundacji we wskazaniu: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy.</p>	TAK/?	W ramach uzupełnień wnioskodawca podał, że aktualne wydatki NFZ związane z refundacją metforminy u pacjentek z PCOS ze względu na wskazania współistniejące mogą oscylować w zakresie 51 – 111 tys. PLN. <p>Ze względu na odrzucenie wskazanych przez Agencję komparatorów, wnioskodawca nie dokonał oszacowania wydatków NFZ związanych z ich finansowaniem u kobiet z PCOS.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza wpływu na budżet zawiera dokument elektroniczny, który nie umożliwia powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w § 6. ust. 1 Rozporządzenia pkt 1 – 3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).</p> <p>Wyniki analizy podstawowej w wersji papierowej analizy różnią się z wynikami generowanymi w kalkulatorze wnioskodawcy. Zidentyfikowano również błąd w formule dotyczącej oszacowania zużycia zasobów w postaci liczby miligramów metforminy w scenariuszu istniejącym i nowym (odwołanie do komórek zawierających niewłaściwe oszacowania dot. liczebności populacji), a także niespójności między Tabelą 10 oraz Tabelą 14 i kalkulatorem.</p>	NIE	Wnioskodawca wskazał, że prawidłowe wyniki analizy znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel. Nie dostarczył jednak skorygowanej wersji papierowej analizy

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

Wnioskodawca nie załączył informacji o konfliktach interesów ekspertów biorących udział w przygotowywaniu raportu.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie przedstawiono zestawienia opcji terapeutycznych aktualnie refundowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu. Nie scharakteryzowano technologii stosowanych w leczeniu objawów PCOS;
- Wybór komparatorów nie został uzasadniony w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia;
- Nie zachowano zgodności komparatorów w AKL i AE;
- Pomimo iż w AKL nie wykazano związku przyjętych zastępczych punktów końcowych – hirsutyzm z istotnymi klinicznie punktami końcowymi dotyczącymi jakości życia, wnioskodawca sugeruje istnienie takiego powiązania;
- Nie przedstawiono informacji o walidacji oraz istotności klinicznej wyników uzyskanych przy użyciu skal lub kwestionariusz.

Analiza kliniczna:

- W ramach analizy bezpieczeństwa wnioskodawca nie dokonał rozróżnienia badań pod względem oceny zdarzeń i działań niepożądanych;
- Nie podano informacji, które z wymienionych ograniczeń AKL są istotne dla całościowej oceny technologii i w jaki sposób mogą oddziaływać na uzyskane wyniki;
- W ramach wyszukiwania danych dotyczących bezpieczeństwa w bazie WHO Uppsala Monitoring Centre wnioskodawca nie odnalazł materiałów dotyczących metforminy. Wyszukiwanie przeprowadzone przez analityków Agencji ujawniło szereg zgłoszeń dotyczących zdarzeń niepożądanych, co zostało zaprezentowane w AWA.

Analiza ekonomiczna:

- Nie zastosowano prawidłowej techniki analitycznej – ze względu na nieprawidłowy wybór komparatora zastosowano CMA, jednak przy wyborze innego komparatora należałoby zastosować CUA.
- Wyniki zdrowotne uwzględnione w AE nie pochodzą z AKL. W AKL porównano metforminę vs placebo, natomiast w AE komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest nierefundowana w PCOS metformina zawarta w innych produktach leczniczych. W związku z przyjętą techniką analityczną oraz brakiem spójności w wyborze komparatora w AKL i AE nie było możliwe przedstawienie wyników zdrowotnych pochodzących z AKL.
- W analizie nie było możliwości przeprowadzenia walidacji zewnętrznej modelu.

Analiza wpływu na budżet:

- Wnioskodawca przeprowadził analizę wpływu na budżet z perspektywy NFZ, pacjenta i wspólnej, jednak nie przedstawił kosztów ponoszonych przez pojedynczego pacjenta;
- W wariantcie dodatkowym nie uwzględniono możliwości częściowego przejęcia przez wnioskowaną interwencję rynku preparatów metforminy refundowanych u kobiet z PCOS ze względu na wskazania współistniejące;
- Nie załączono deklaracji konfliktu interesów eksperta, którego opinię wykorzystano m.in. do przyjęcia założenia o długości trwania terapii metforminą u kobiet z PCOS;

- W ramach analizy wrażliwości nie testowano założeń dotyczących liczebności populacji docelowej opartych na alternatywnych źródłach danych, np. wykorzystując oszacowania eksperta klinicznego, którego opinią posłużono się w analizie;
- W ramach wariantu dodatkowego nie wyodrębniono wydatków związanych z wnioskowaną technologią;
- Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Agarwal 2010	Agarwal N, Rice SPL, Bolusani H, Luzio SD, Dunseath G, Ludgate M, Rees DA. Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: A randomized, placebo-controlled, crossover trial J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(2): 722 – 730.
Chou 2003	Chou KH, Von Eye CH, Capp E, Spritzer PM Clinical, metabolic and endocrine parameters in response to metformin in obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind and placebo-controlled trial Horm Metab Res. 2003; 35(2): 86 – 91.
Eisenhardt 2006	Eisenhardt S, Schwarzmann N, Henschel V, Germeyer A, von W, Hamann A, Strowitzki T. Early effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(3): 946 - 952.
Kelly 2002	Kelly CJ, Gordon D The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome Eur J Endocrinol. 2002; 147: 217 – 221.
Lord 2006	Lord J, Thomas R, Fox B, Acharya U, Wilkin T The effect of metformin on fat distribution and the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome - A randomised, double-blind, placebo-controlled trial BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2006; 113(7): 817 - 824.
Moggetti 2000	Moggetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation, J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 139 - 146.
Zahra 2017	Zahra M, Shah M, Ali A, Rahim R Effects of Metformin on Endocrine and Metabolic Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. Hormone and metabolic research, 2017; 49: 103 - 108.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AACE/ACE 2015	Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). 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 Nov;21(11):1291-300.
ACCEPT 2015	Boothroyd, C., S. Karia, N. Andreadis, L. Rombauts, N. Johnson, and M. Chapman on behalf of the Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence (ACCEPT) group. Consensus statement on prevention and detection of ovarian hyperstimulation syndrome. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2015;55:523-534.
ES 2013	Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4565-92.
ISE 2015	Moggetti P, Carmina E, De Leo V, Lanzone A, Orio F, Pasquali R, Toscano V. How to manage the reproductive issues of PCOS: a 2015 integrated endocrinological and gynecological consensus statement of the Italian Society of Endocrinology. J Endocrinol Invest. 2015 Sep;38(9):1025-37.
NICE 2013	National Institute for Health and Care Excellence. Fertility problems: assessment and treatment. https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/evidence [dostęp 12.12.2017 r.]
PTBO 2011	Bandurska-Stankiewicz E, Białkowska M, Bolanowski M I wsp. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością w kwestii stosowania metforminy u osób otyłych w stanach przedcukrzycowych. Endokrynol. Otył. Zab. Przem. Mat 2011;7(2):152-156.
PTG/PTMR 2012	Kuczyński W, Kurzawa R, Oszukowski P i wps. Polish Gynecological Society and Polish Society for Reproductive Medicine recommendations for the diagnosis and treatment of infertility. Ginekol Pol. 2012, 83, 149-154
WHO 2016	Balen, A. H., L. C. Morley, M. Misso, S. Franks, R. S. Legro, C. N. Wijayaratne, E. Stener-Victorin, B. C. Fauser, R. J. Norman, and H. Teede. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. Hum. Reprod. Update 2016;22:687-708.

Pozostałe publikacje

Opinia RP nr 52/2015	Opinia RP z dnia 12 marca 2015 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną metforminum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL
Stanowisko RP nr 86/2013	Stanowisko RP z dnia 8 kwietnia 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków wymienionych w załączniku do pisma w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL
BOR.434.2.2017	Raport: Metforminum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych/ Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Bozdag 2016	Bozdag G., Mumusoglu S., Zengin D., et al., The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis, Human Reproduction, Vol.31, No.12 pp. 2841–2855, 2016
Szczeklik 2017	Skałba P., Choroby jajników, w: Interna Szczeklika 2017, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2017

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Formetic (Metformini hydrochloridum) w leczeniu zespołu policystycznych jajników. [REDACTED], Instytut Arcana, Kraków, sierpień 2017
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Formetic (Metformini hydrochloridum) w leczeniu zespołu policystycznych jajników. [REDACTED], Instytut Arcana, Kraków, sierpień 2017
- Zał. 3. Produkt leczniczy Formetic tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg (Metformini hydrochloridum) w leczeniu zespołu policystycznych jajników – analiza ekonomiczna. [REDACTED], Instytut Arcana, Kraków, sierpień 2017
- Zał. 4. Produkt leczniczy Formetic tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg (Metformini hydrochloridum) w leczeniu zespołu policystycznych jajników – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDACTED], Instytut Arcana, Kraków, 2017
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Formetic tabletki powlekane 500 oraz 1000 mg (Metformini hydrochloridum) w leczeniu zespołu policystycznych jajników. [REDACTED], Instytut Arcana, Kraków, 2017
- Zał. 6. Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do minimalnych wymagań raportu HTA dla produktu leczniczego Formetic w odpowiedzi na pismo znak OT.4330.3.2017.AKJ.3 z dnia 20.11.2017 r.